

## Note d'information

2 juin 2021

Dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec, le Réseau Québécois COVID-Pandémie (RQCP) a mis sur pied un collège de chercheurs et cliniciens experts chargés d'effectuer une veille scientifique continue visant à surveiller les derniers développements en recherche fondamentale sur le virus SRAS-CoV-2 et ses conséquences biologiques. L'objectif est de présenter une synthèse cohérente des connaissances scientifiques les plus à jour sur des questions spécifiques relatives au SRAS-CoV-2/COVID-19 qui sont discutées dans la communauté scientifique afin d'informer les décideurs publics et la population. Les notes sont rédigées à partir d'une analyse de données probantes les plus récentes disponibles dans les articles académiques sélectionnés par des membres du collège d'experts.

Cette note d'information a pour objectif d'informer sur l'état des connaissances sur l'infection au SRAS-CoV-2 et la COVID-19 chez les enfants.

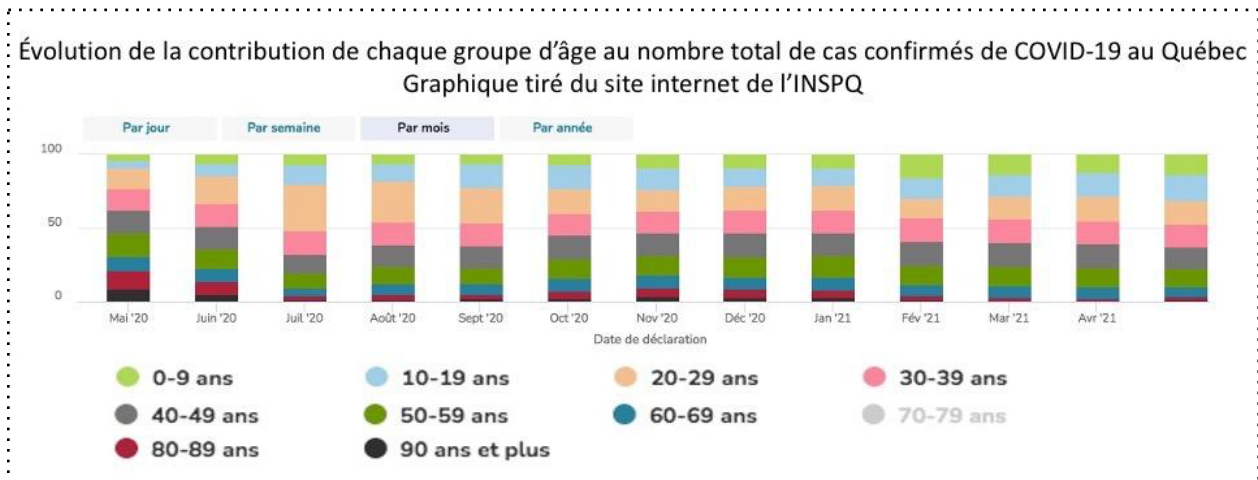
### **L'infection au SRAS-COV-2 et la COVID-19 chez les enfants: état des connaissances**

La question de l'effet de l'infection par le SARS-CoV-2 chez les enfants et leur rôle dans la chaîne de transmission du virus est très vite devenue une question d'intérêt majeur afin de prendre les mesures sanitaires adéquates pour non seulement les protéger, mais également protéger leurs contacts et limiter la propagation.

Lors de la première vague, les premières études épidémiologiques pédiatriques avaient conclu à une prévalence nettement plus faible des infections par le SRAS-CoV-2 chez les enfants et adolescents qui représentaient entre 1 et 2% des cas de COVID-19 diagnostiqués ([CDC : MMWR Morb Mortal Wkly Rep., 6 April 2020](#); [Wu et al., JAMA 2020](#)). Ce portrait épidémiologique a largement évolué et l'accumulation des données, suite à la 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> vague, suggère plutôt que la proportion d'enfants infectés par le SRAS-CoV-2 diagnostiqués dans la population est comparable à celle des adultes ([Agence de la santé publique du Canada : COVID-19 daily epidemiology update](#)). Les données de l'Institut National de Santé publique du Québec ([INSPQ : Données COVID-19 par âge et sexe au Québec](#)) révèlent une nette augmentation de la contribution des enfants au nombre total de cas confirmés de COVID-19. Alors qu'en avril 2020 les enfants de 0 à 19 ans représentaient 6% des cas diagnostiqués au Québec, en avril 2021 ils représentaient 27% des cas. Cette augmentation de la proportion des cas d'enfants diagnostiqués positifs est également observée au Canada et ailleurs dans le monde ([Agence de la santé publique du Canada : COVID-19 daily epidemiology update](#); [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\) : COVID-19 data tracker](#); [Statista](#)). Elle peut s'expliquer, au-moins en partie, par des différences dans les mesures sanitaires en vigueur lors des vagues d'infection, notamment l'ouverture des écoles lors des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> vagues, alors qu'elles étaient fermées à la 1<sup>ère</sup> vague, et l'utilisation élargie des tests de dépistage qui au printemps 2020 étaient effectués en très grande majorité sur les individus symptomatiques uniquement. D'autre part, la diminution des infections chez les personnes âgées de 70 ans et plus contribue également à l'augmentation relative de la proportion des cas dépistés chez les enfants lors des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> vagues.

## Note d'information

2 juin 2021



[INSPQ : Données COVID-19 par âge et sexe au Québec.](#)

### La susceptibilité des enfants au SRAS-CoV-2 et leur contribution dans la transmission du virus

La question de la susceptibilité biologique des enfants d'être infecté par le SRAS-CoV-2, comparativement aux adultes, est toujours débattue. Des études réalisées au sein de maisonnées avec un cas positif connu suggèrent que la susceptibilité des jeunes à attraper le virus est comparable à celle des adultes ([Brotons et al., Clin Infect Dis 2020](#); [Laws et al., Pediatrics 2021](#); [Buonsenso et al., Pediatric pulmonology 2021](#)). Au contraire, plusieurs études basées sur la mesure du taux d'infection au SRAS-CoV-2 (incidence) ou des anticorps anti-SRAS-CoV-2 (séroprévalence), suggèrent que les enfants de moins de 10 ans sont moins susceptibles à l'infection que les adolescents et adultes ([Stringhini et al. The Lancet 2020](#); [Gudbjartsson et al., N Engl J Med. 2020](#); [Posfay-Barbe, Clin Infect Dis. 2020](#); [Tönshoff et al., JAMA Pediatr. 2021](#); [Bi et al., preprint 2021](#)). Selon une revue systématique basée sur 32 publications internationales décrivant des traçages de contacts de 41 640 enfants et adolescents et 268 945 adultes, les enfants plus jeunes (moins de 14 ans) auraient moins de risque d'être infectés lors d'un contact à risque avec une personne contagieuse que les adultes ([Viner et al., JAMA Pediatr. 2021](#)). En conclusion, bien qu'il soit clair que les enfants sont infectés par le SRAS-CoV-2, les données restent controversées concernant leur susceptibilité au virus par rapport aux adultes. Il est important de mentionner que les données décrites ici, décrivent la situation lors de la première vague du printemps 2020, donc avant l'émergence des variants d'intérêt pour des enjeux de santé publique ([Note d'information du RQCP: Variants du SRAS-CoV-2: Enjeux de santé publique](#)). Les conclusions pourraient être revues après publication des données incluant les variants.

Pour déterminer avec certitude si les enfants sont biologiquement moins susceptibles à l'infection par le SRAS-CoV-2, des données expérimentales sont nécessaires. Ces données ne sont actuellement pas disponibles, mais plusieurs observations permettent d'émettre des hypothèses qui pourraient expliquer une susceptibilité réduite. Parmi celles-ci on peut citer : 1) une expression

## Note d'information

2 juin 2021

plus faible chez les enfants du récepteur ACE2 qui permet l'entrée du virus SRAS-CoV-2 dans les cellules humaines ([Bunyavanich et al., JAMA 2020](#)); 2) une réponse immunitaire innée (la première ligne de défense de l'organisme lors d'une infection) plus performante qui permettrait de contrôler rapidement la réplication virale ([Pierce et al., preprint 2021](#)); 3) une protection partielle apportée par les anticorps et lymphocytes T acquis suite à l'exposition à d'autres coronavirus saisonniers auxquels sont plus souvent exposés les enfants (immunité croisée) ([Ng et al., Science 2020](#); [Lineburg et al., Immunity 2021](#)).

Le rôle des enfants dans la transmission du SRAS-CoV-2 est influencé par leur susceptibilité au virus, la charge virale, les comportements déterminant le nombre de contacts et les mesures sanitaires en place ([Sun et al., Science 2021](#)). Lors de la première vague, plusieurs études ont suggéré que les enfants jouent un rôle limité dans la transmission, notamment à cause de la faible prévalence du virus qui était observée dans cette tranche d'âge ([Davies et al., Nature Medicine 2020](#); [Colson et al., Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2020](#); [Tönshoff et al., JAMA Pediatr. 2021](#); [Maltezos et al., J Med Virol. 2021](#)). Cependant, les études de charge virale mesurée dans les voies aériennes supérieures des enfants par test PCR montrent des niveaux comparables à ceux des adultes, suggérant qu'ils peuvent potentiellement transmettre le virus de manière équivalente ([L'Huillier et al., Emerg Infect Dis. 2020](#); [Baggio et al., Clin Infect Dis. 2020](#); [Heald-Sargent et al., JAMA Pediatrics 2020](#); [Yonker et al., J Pediatr. 2020](#)). D'autre part, une étude épidémiologique récente réalisée au sein de maisonnées supporte une transmission d'enfant à enfant et d'enfant à adulte ([Laws et al., Pediatrics 2021](#)). L'importance de la transmission du virus par les enfants n'est pas clairement quantifiée et davantage d'études contrôlées incluant des données biologiques seront nécessaires pour pouvoir apporter des réponses.

### La maladie COVID-19 chez les enfants

La majorité des enfants infectés par le SRAS-CoV-2 développent une forme légère ou modérée de la COVID-19 et une proportion significative reste asymptomatique ([Dong et al., Pediatrics 2020](#); [Castagnoli et al., JAMA Pediatrics 2020](#); [Lu et al., N Engl J Med 2020](#); [Lou et al., preprint 2021](#)). Les taux d'hospitalisation chez les enfants sont significativement inférieurs aux taux d'hospitalisation chez les adultes atteints de COVID-19 ([INSPQ : Données COVID-19 par âge et sexe au Québec](#)). Seule une très faible proportion développe une forme grave de la maladie nécessitant l'admission aux soins intensifs et les décès sont extrêmement rares ([Ludvigsson, Acta Paediatrica 2020](#); [Dong et al., Pediatrics 2020](#)). Les formes sévères de COVID-19 sont généralement observées chez les enfants présentant une condition médicale préexistante i.e. maladies pulmonaires, rénales ou cardiaques, obésité, désordres neurologiques, cancers. ([Göttinger et al., The Lancet 2020](#); [Parri et al., N Engl J Med. 2020](#); [Duarte-Salles et al., preprint 2020](#)). Les signes cliniques de la COVID-19 pédiatrique sont peu spécifiques et très similaires au tableau clinique observé lors de l'infection par d'autres virus respiratoires, i.e. fièvre, toux, fatigue et symptômes gastro-intestinaux, douleur abdominale, nausées, vomissements et diarrhée ([CDC: COVID-19 in Children and Teens](#); [Parri et al., N Engl J Med. 2020](#); [Duarte-Salles et al., preprint 2020](#)); [Lou et al., preprint 2021](#)).

## Note d'information

2 juin 2021

### **Le syndrome inflammatoire multisystémique: un lien temporel avec l'infection par le SRAS-CoV-2**

Depuis le début de la pandémie de la COVID-19, une minorité d'enfants infectés par le SRAS-CoV-2 a développé un syndrome inflammatoire multisystémique [MIS-C, « *multi-system inflammatory syndrome - Children* »] ([Société canadienne de pédiatrie: document de principe; Organisation mondiale de la Santé: Scientific Brief, 15 mai 2020](#)) et le 2 juin 2021, 4018 enfants diagnostiqués avec le MIS-C et 36 décès ont été signalés aux États-Unis ([CDC: Reported Cases of MIS-C in the United States](#)). Le tableau clinique du MIS-C présente des ressemblances avec celui de la maladie de Kawasaki avec des caractéristiques cliniques et biologiques distinctes ([Consiglio et al., Cell 2020; Viner et al., The Lancet 2020](#)). Il comprend une fièvre élevée prolongée, un rash cutané, des troubles gastro-intestinaux et des signes biologiques d'inflammation aiguë qui peuvent évoluer vers un état de choc, des dysfonctions cardiovasculaires et des symptômes hématologiques pouvant nécessiter l'admission aux soins intensifs ([Feldstein et al., N Engl J Med. 2020; Verdoni et al., The Lancet 2020; Whittaker et al., JAMA 2020; Toubiana et al., BMJ 2020; Riphagen et al., The Lancet 2020](#)). Le MIS-C semble toucher les enfants plus âgés que ceux qui sont habituellement diagnostiqués avec la maladie de Kawasaki classique. En effet, le syndrome MIS-C affecte surtout des enfants de plus de 5 ans et des adolescents dont la plupart ne présentent pas de condition médicale préexistante ([Feldstein et al., N Engl J Med. 2020; Toubiana et al., BMJ 2020; Whittaker et al., JAMA 2020; Makino et al., J Epidemiol 2015](#)).

La cause de la maladie de Kawasaki n'est pas connue, mais l'hypothèse la plus probable serait une réaction immunologique anormale suite à une infection virale chez un enfant génétiquement prédisposé ([Dietz et al., Eur J Pediatr. 2017](#)). Un scénario semblable est probablement à l'origine des éclosions de MIS-C observées durant la pandémie de COVID-19. Le fait que les cas de MIS-C apparaissent quelques semaines après un pic d'éclosion de COVID-19 dans la population locale ([CDC: Reported Cases of MIS-C in the United States; Feldstein et al., N Engl J Med. 2020](#)) et que 70 à 90% des enfants touchés qui se présentent à l'hôpital sont infectés par le SRAS-CoV-2 ou ont des anticorps anti-SRAS-CoV-2 indiquant qu'ils ont été infectés préalablement, suggère qu'il y a un lien entre les deux maladies ([Feldstein et al., N Engl J Med. 2020; Verdoni et al., The Lancet 2020; Toubiana et al., BMJ 2020; Whittaker et al., JAMA 2020](#)). Des études préliminaires sur la biologie du MIS-C supportent l'hypothèse que la maladie est une complication d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 ([Diorio et al., J Clin Invest. 2020; Gruber et al., Cell 2021](#)). Une étude récente, publiée dans The Journal of Clinical Investigation, propose un mécanisme de la pathogenèse du MIS-C et identifie des stratégies de prévention et de traitement de la maladie ([Yonker et al., J Clin Invest. 2021](#)). Les auteurs de l'étude montrent que la présence prolongée d'ARN du SRAS-CoV-2 dans le tractus gastro-intestinal des patients atteints de MIS-C coïncide avec une augmentation de la perméabilité intestinale. Ils suggèrent que le passage d'antigènes viraux de l'intestin vers la circulation sanguine pourrait être responsable de la réponse immunitaire hyperinflammatoire caractéristique du MIS-C.



## Note d'information

2 juin 2021

### La « COVID longue » chez les enfants

Un pourcentage significatif d'adultes atteints de la COVID-19 présentent des symptômes à long-terme qui peuvent persister plusieurs mois après l'infection et peuvent être suffisamment invalidants pour diminuer la qualité de vie des patients et rendre difficile la reprise des activités quotidiennes ([Note d'information du RQCP: Effet à long-terme de la COVID-19 : État des connaissances](#)). Ces symptômes persistants sont appelés des séquelles post-aiguës de l'infection à SRAS-CoV-2 [PASC, « *Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2* »], une condition souvent dénommée « COVID longue ».

Très peu de publications scientifiques sont actuellement disponibles sur le PASC chez les enfants bien que des symptômes à long-terme de la COVID-19 soient aussi enregistrés dans la population pédiatrique ([UK Office for National Statistics](#)). Une étude publiée dans le journal *Acta Paediatrica* décrit le cas de 5 patients âgés de 9 à 15 ans qui éprouvent encore des symptômes 6 à 8 mois après le diagnostic de COVID-19 ([Ludvigsson J., Acta Paediatr. 2021](#)). Une autre étude préliminaire utilisant un questionnaire développé par le [Consortium international sur les infections respiratoires sévères et les infections émergentes](#) (ISARIC) pour évaluer les symptômes à long-terme de la COVID-19 dans une cohorte de 129 enfants diagnostiqués positifs entre mars et novembre 2020, rapporte que 42,6% des enfants éprouvent au-moins un symptôme persistant 60 jours et plus après l'infection au SRAS-CoV-2 ([Buonsenso et al., Acta Paediatrica 2021](#)). Cette étude montre que des symptômes prolongés peuvent aussi être observés chez des enfants qui ont eu une infection peu sévère ou asymptomatique. Une autre étude, non révisée par les pairs, présente les données recueillies sur un questionnaire en ligne ([Long COVID Kids Rapid Survey 2](#)) développé par une association de parents d'enfants souffrant de symptômes prolongés après la COVID-19 ([The Long COVID Kids](#)). Les auteurs font l'analyse des symptômes rapportés pour 510 enfants infectés par le SRAS-CoV-2 entre janvier 2020 et janvier 2021 et montrent que les symptômes prolongés persistent en moyenne pendant 8,2 mois et que 94,9% des enfants touchés éprouvent au moins quatre symptômes ([Buonsenso et al., preprint 2021](#)). Les symptômes les plus fréquemment rapportés dans ces études sont la fatigue, l'essoufflement, des palpitations cardiaques, des douleurs thoraciques et abdominales, l'insomnie, le mal de tête, des douleurs musculaires et articulaires, des malaises après un effort, des éruptions cutanées et des étourdissements. Des symptômes neurologiques comme le manque de concentration et des pertes de mémoire ont également été rapportés.

Ces données révèlent que les enfants souffrent de symptômes à long terme de la COVID-19 similaires à ceux observés chez les adultes ([Note d'information du RQCP: Effet à long-terme de la COVID-19 : État des connaissances](#)). Par contre, il est important de noter que ces données préliminaires sont basées sur l'évaluation de l'état de santé des enfants par les parents. De plus, aucune de ces études n'a inclus un groupe contrôle et les résultats devront être confirmés par des études cliniques prospectives contrôlées et standardisées pour établir un lien avec la COVID-19. Une meilleure caractérisation de la « COVID longue » pédiatrique et la compréhension de sa pathogénèse est nécessaire pour développer des options thérapeutiques pour ces enfants, qui des mois après l'infection ont encore du mal à revenir à une vie normale.

## Note d'information

2 juin 2021

### Conclusion

Depuis le début de la pandémie de COVID-19, les données de recherche sur l'impact de l'infection par le SRAS-CoV-2 sur les enfants ont été beaucoup moins nombreuses que pour les adultes, probablement parce que le nombre de cas dépistés durant la première vague du printemps 2020 était moindre et qu'ils développent majoritairement des formes peu sévères de la maladie nécessitant très peu d'hospitalisation.

Des questions importantes méritent toutefois d'être documentées de manière détaillée et contrôlée en lien avec les observations plus récentes qui supportent un rôle des enfants dans la transmission et un impact potentiel à long-terme sur la santé des enfants infectés:

- Pourquoi les enfants sont-ils le plus souvent atteints d'une maladie bénigne de la COVID-19 en phase aiguë ?
- Quelle est la prévalence de la « COVID longue » et du MIS-C ?
- Quelles sont les causes pathophysiologiques des symptômes à long-terme et du MIS-C, les facteurs prédictifs et les avenues thérapeutiques possibles ?
- Quelle est la susceptibilité biologique des enfants au SARS-CoV-2 ?
- Quelle est leur contribution à la transmission communautaire ?

#### Notes :

Le lecteur est avisé que l'information fournie dans ce document reflète l'état des connaissances en date de son affichage. Des mises à jour seront publiées si la recherche dans le domaine spécifique de la note évolue.

Les notes d'information s'appuient sur les données probantes disponibles au moment de leur rédaction. Elles sont élaborées et approuvées par les membres experts du comité de veille scientifique du RQCP dont la composition est indiquée à la fin de ce document. L'application et l'utilisation du présent document relèvent de la responsabilité des utilisateurs. Le RQCP n'assume aucune responsabilité relativement aux conséquences de l'application ou de l'utilisation du document par quiconque.

Le présent document peut être reproduit sans permission à des fins non commerciales seulement, sous réserve d'une mention appropriée du RQCP. Aucun changement ni aucune modification ne peuvent être apportés à ce document sans la permission écrite explicite du RQCP.

#### **Membres du groupe d'experts qui ont contribué à l'élaboration et ont approuvé cette note d'information**

**Ali Bahloul, Ph.D.**, Chercheur, Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail - Expertise: Ventilation et qualité de l'air

**Nathalie Grandvaux, Ph.D.**, Co-directrice du RQCP ; Professeure titulaire, Département de biochimie et médecine moléculaire, Faculté de médecine, Université de Montréal ; Chercheure, Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM) - Expertise: Virologie, Immunologie

**Alain Lamarre, Ph.D.**, Professeur titulaire, Institut national de la recherche scientifique (INRS), Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie, Chaire de recherche Jeanne et J.-Louis Lévesque en Immunovirologie - Expertise: Virologie, Immunologie

**Estelle Schmitt, Ph.D.**, Professionnelle de recherche, RQCP

**Cécile Tremblay, MD, FRCPC**, Professeure, Titulaire de la Chaire de Recherche Pfizer/Université de Montréal en Recherche Translationnelle sur le VIH, Département de microbiologie, immunologie et infectiologie, Université de Montréal, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal - Expertise: Virologie, Immunologie

**Sze Man Tse, M.D.C.M, M.P.H., FRCPC**, Professeure agrégée de clinique, Département de pédiatrie, Université de Montréal, Pneumologue pédiatrique, CHU Sainte-Justine - Expertise: Pneumologie, pédiatrie