

**UNIVERSITE DE STRASBOURG**  
**FACULTE DE MEDECINE, MAIEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE**

Année : 2022

N° d'ordre : 82

**THESE**  
**PRESENTEE POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'Etat  
Mention Biologie Médicale

PAR

Nom et prénoms : BIRY Morgane Anaïs

Date et lieu de naissance : 30/08/1992 à STRASBOURG

-----  
**La COVID-19 en pédiatrie en Alsace :**  
**prévalence de l'infection à SARS-CoV2**  
**et étude de la réponse humorale dans la population pédiatrique**  
-----

Président de thèse : FAFI-KREMER Samira, Professeur

Directeur de thèse : VELAY Aurélie, MCU-PH

**FACULTE DE MEDECINE, MAIEUTIQUE ET  
SCIENCES DE LA SANTÉ**

Edition JANVIER 2022  
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université**
- **Doyen de la Faculté**
- **Premier Doyen de la Faculté**
- **Doyens honoraires :** (1976-1983)  
(1983-1989)  
(1989-1994)  
(1994-2001)  
(2001-2011)
- **Charge de mission auprès du Doyen**
- **Responsable Administratif**

M. DENEKEN Michel  
M. SIBLIA Jean  
M. DERUELLE Philippe  
M. DORNER Marc  
M. MANTZ Jean-Marie  
M. VINCENDON Guy  
M. GERLINGER Pierre  
M. LUDES Bertrand  
M. VICENTE Gibert  
M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)  
Directeur général : M. GALY Michaël

**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Selamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2016)  
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

| PO224 | NOM et Prénoms                            | CS*         | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation   | Sous-section du Conseil National des Universités  |
|-------|---|-------------|--|---|
|       | ADAM Philippe<br>P0301                    | NRP0<br>CS  | • Pôle de l'Appareil locomoteur<br>• Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP  | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique   |
|       | AKLADIOS Cheif<br>P0191                   | NRP0<br>CS  | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique<br>• Service de Gynécologie-Obstétrique / HP   | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale<br>Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b> |
|       | ANDRES Emmanuel<br>P0002                  | RP0<br>CS   | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>• Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC | 53.01 Option : médecine Interne   |
|       | ANHEIM Mathieu<br>P0003                   | NRP0<br>NCS | • Pôle Tête et Cou-CETD<br>• Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre  | 49.01 Neurologie  |
|       | Mme ANTAL Maria Cristina<br>M0005 / P0219 | NRP0<br>CS  | • Pôle de Biologie<br>• Service de Pathologie / Hautepierre<br>• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine   | 42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)                              |
|       | ARNAUD Laurent<br>P0196                   | NRP0<br>NCS | • Pôle MIRNED<br>• Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre  | 50.01 Rhumatologie  |
|       | BACHELLIER Philippe<br>P0004              | RP0<br>CS   | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>• Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP    | 53.02 Chirurgie générale  |
|       | BAHRAM Selamak<br>P0005                   | NRP0<br>CS  | • Pôle de Biologie<br>• Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil<br>• Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté     | 47.03 Immunologie (option biologique)   |
|       | BAUMERT Thomas<br>P0007                   | NRP0<br>CS  | • Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil<br>• Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac  | 52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie<br>Option : hépatologie                                  |
|       | Mme BEAU-FALLER Michèle<br>M0007 / P0170  | NRP0<br>NCS | • Pôle de Biologie<br>• Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP   | 44.03 Biologie cellulaire (option biologique)   |
|       | BEAUJEUX Remy<br>P0008                    | NRP0<br>CS  | • Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales<br>• Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hautepierre  | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)   |
|       | BECMEUR François<br>P0009                 | NRP0<br>NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>• Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre   | 54.02 Chirurgie infantile   |
|       | BERNA Fabrice<br>P0192                    | NRP0<br>CS  | • Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie<br>• Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil   | 49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie<br>Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>             |
|       | BERTSCHY Gilles<br>P0013                  | RP0<br>CS   | • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale<br>• Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil   | 49.03 Psychiatrie d'adultes   |
|       | BIERRY Guillaume<br>P0178                 | NRP0<br>NCS | • Pôle d'Imagerie<br>• Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre                                       | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)   |
|       | BILBAULT Pascal<br>P0014                  | RP0<br>CS   | • Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP<br>• Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP   | 48.02 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b><br>Option : médecine d'urgence                    |
|       | BLANC Frédéric<br>P0212                   | NRP0<br>NCS | • Pôle de Gériatrie<br>• Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau  | 53.01 Médecine interne ; addictologie<br>Option : gériatrie et biologie du vieillissement       |
|       | BODIN Frédéric<br>P0187                   | NRP0<br>NCS | • Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie<br>• Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil                        | 50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie                    |
|       | BONNEMAIN Laurent<br>M0099 / P0215        | NRP0<br>NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>• Service de Pédiatrie I - Hôpital de Hautepierre  | 54.01 Pédiatrie   |
|       | BONNOMET François<br>P0017                | NRP0<br>CS  | • Pôle de l'Appareil locomoteur<br>• Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membré inférieur / HP   | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique   |
|       | BOURDIER Tristan<br>P0018                 | NRP0<br>NCS | • Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO<br>• Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil  | 55.02 Ophtalmologie   |
|       | BOURGIN Patrice<br>P0020                  | NRP0<br>CS  | • Pôle Tête et Cou - CETD<br>• Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil  | 49.01 Neurologie  |
|       | Mme BRIGAND Cecile<br>P0022               | NRP0<br>NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>• Service de Chirurgie générale et Digestive / HP                                    | 53.02 Chirurgie générale  |
|       | BRUANT-RODIER Catherine<br>P0023          | NRP0<br>CS  | • Pôle de l'Appareil locomoteur<br>• Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP  | 50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique                               |
|       | Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie<br>P0171      | NRP0<br>NCS | • Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO<br>• Service de Néphrologie-Transplantation / NHC  | 52.03 Néphrologie   |

| NOM et Prénoms                           | CS*         | Service Hospitaliers ou Institut / Localisation  | Sous-section du Conseil National des Universités   |
|--|-------------|--|--|
| CASTELAIN Vincent<br>P0027               | NRP0<br>NCS | - Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison<br>- Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepeire                                       | 48.02 Réanimation  |
| CHAIKFE Nabil<br>P0029                   | NRP0<br>CS  | - Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC                                | 51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire<br>Option : chirurgie vasculaire                                  |
| CHARLES Yann-Philippe<br>M0013 / P0172   | NRP0<br>NCS | - Pôle de l'Appareil locomoteur<br>- Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC   | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique  |
| Mme CHARLOUX Anne<br>P0028               | NRP0<br>NCS | - Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC   | 44.02 Physiologie (option biologique)  |
| Mme CHARPIOT Anne<br>P0030               | NRP0<br>NCS | - Pôle Tête et Cou - CETD<br>- Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP   | 55.01 Oto-rhino-laryngologie   |
| Mme CHENARD-NEU<br>Marie-Pierre<br>P0041 | NRP0<br>CS  | - Pôle de Biologie<br>- Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeire  | 42.03 Anatomie et cytologie pathologiques<br>(option biologique)   |
| CLAVERT Philippe<br>P0044                | NRP0<br>CS  | - Pôle de l'Appareil locomoteur<br>- Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP   | 42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie<br>traumatologique)  |
| COLLANGE Olivier<br>P0193                | NRP0<br>NCS | - Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR<br>- Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC                                   | 48.01 Anesthésiologie-Réanimation ;<br>Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-<br>Réanimation - Type clinique) |
| COLLONGUES Nicolas<br>M0016 / P0320      | NRP0<br>NCS | - Pôle Tête et Cou-CETD<br>- Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP   | 49.01 Neurologie   |
| CRIBIER Bernard<br>P0046                 | NRP0<br>CS  | - Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie<br>- Service de Dermatologie / Hôpital Civil  | 50.03 Dermato-Vénérologie  |
| de BLAY de GAIN Frédéric<br>P0048        | RP0<br>CS   | - Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil   | 51.01 Pneumologie  |
| de CEZE Jérôme<br>P0057                  | NRP0<br>CS  | - Pôle Tête et Cou - CETD<br>- Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepeire  | 49.01 Neurologie   |
| DEBRY Christian<br>P0049                 | RP0<br>CS   | - Pôle Tête et Cou - CETD<br>- Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP   | 55.01 Oto-rhino-laryngologie   |
| DERUELLE Philippe<br>P0199               | RP0<br>NCS  | - Pôle de Gynécologie-Obstétrique<br>- Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepeire  | 64.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie<br>médicale; option gynécologie-obstétrique                             |
| Mme DOLLFUS-WALTMANN<br>Hélène<br>P0054  | NRP0<br>CS  | - Pôle de Biologie<br>- Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepeire  | 47.04 Génétique (type clinique)  |
| EHLINGER Mathieu<br>P0188                | NRP0<br>NCS | - Pôle de l'Appareil Locomoteur<br>- Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP   | 50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique  |
| Mme ENTZ-WERLE Natacha<br>P0059          | NRP0<br>NCS | - Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepeire   | 54.01 Pédiatrie  |
| Mme FACCA Sylvie<br>P0175                | NRP0<br>CS  | - Pôle de l'Appareil locomoteur<br>- Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hautepeire  | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique  |
| Mme FAFI-IREMER Samira<br>P0060          | NRP0<br>CS  | - Pôle de Biologie<br>- Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté   | 45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière<br>Option Bactériologie-Virologie biologique                  |
| FAITOT François<br>P0216                 | NRP0<br>NCS | - Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et<br>Transplantation / HP | 53.02 Chirurgie générale   |
| FALCOZ Pierre-Emmanuel<br>P0062          | NRP0<br>NCS | - Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil  | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire  |
| FORNECKER Luc-Matthieu<br>P0068          | NRP0<br>NCS | - Pôle d'Oncolo-Hématologie<br>- Service d'Hématologie / ICANS   | 47.01 Hématologie ; Transfusion<br>Option : Hématologie  |
| GALLIX Benoît<br>P0214                   | NCS         | - IHU - Institut Hospitalier-Universitaire - Hôpital Civil   | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale  |
| GANGI Atshin<br>P0062                    | RP0<br>CS   | - Pôle d'Imagerie<br>- Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil   | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale<br>(option clinique)   |
| GARNON Julien<br>P0221                   | NRP0<br>NCS | - Pôle d'Imagerie<br>- Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil   | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale<br>(option clinique)   |
| GAUCHER David<br>P0063                   | NRP0<br>NCS | - Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil   | 55.02 Ophtalmologie  |
| GENY Bernard<br>P0064                    | NRP0<br>CS  | - Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC   | 44.02 Physiologie (option biologique)  |
| GEORG Yannick<br>P0202                   | NRP0<br>NCS | - Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC                                | 51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/<br>Option : chirurgie vasculaire                                 |
| GICQUEL Philippe<br>P0065                | NRP0<br>CS  | - Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepeire   | 54.02 Chirurgie infantile  |
| GOICHOT Bernard<br>P0066                 | NRP0<br>CS  | - Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition,<br>Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service de Médecine Interne et de nutrition / HP          | 54.04 Endocrinologie; diabète et maladies<br>métaboliques  |
| Mme GONZALEZ Maria<br>P0067              | NRP0<br>CS  | - Pôle de Santé publique et santé au travail<br>- Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC  | 46.02 Médecine et santé au travail Travail   |
| GOTTENBERG Jacques-Eric<br>P0068         | NRP0<br>CS  | - Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition,<br>Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepeire              | 50.01 Rhumatologie   |
| HANNEDOUCHE Thierry<br>P0071             | NRP0<br>CS  | - Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil   | 52.03 Néphrologie  |
| HANSMANN Yves<br>P0072                   | RP0<br>NCS  | - Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service des Maladies Infectieuses et tropicales / NHC   | 45.03 Option : Maladies infectieuses   |
| Mme HELMD Julie<br>M0114 / P0209         | NRP0<br>NCS | - Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison<br>- Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil                                     | 45.02 Médecine intensive-Réanimation   |
| HIRSCH Edouard<br>P0075                  | NRP0<br>NCS | - Pôle Tête et Cou - CETD<br>- Service de Neurologie / Hôpital de Hautepeire   | 49.01 Neurologie   |
| IMPERIALE Alessio<br>P0184               | NRP0<br>NCS | - Pôle d'Imagerie<br>- Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS   | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire  |
| IGNER-HOROBETI Marie-Eve<br>P0189        | RP0<br>CS   | - Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation<br>- Institut Universitaire de Réadaptation / Ciémenceau  | 49.05 Médecine Physique et Réadaptation  |
| JAULHAC Benoît<br>P0076                  | NRP0<br>CS  | - Pôle de Biologie<br>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté   | 45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)  |
| Mme JEANDIDIER Nathalie<br>P0078         | NRP0<br>CS  | - Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition,<br>Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC       | 54.04 Endocrinologie; diabète et maladies<br>métaboliques  |
| Mme JESEL-MOREL Laurence<br>P0201        | NRP0<br>NCS | - Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil   | 51.02 Cardiologie  |
| KALTENBACH Georges<br>P0081              | RP0<br>CS   | - Pôle de Gériatrie<br>- Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau<br>- Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau     | 53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement   |

| NOM et Prénom                        | CR*         | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation  | Sous-section du Conseil National des Universités                                      |
|--------------------------------------|-------------|---|---|
| HANNEDOUCHÉ Thierry<br>P0071         | NRP6<br>CS  | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMD<br>- Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil  | 52.03 Néphrologie   |
| HANDMANN Yves<br>P0072               | RP6<br>NCS  | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMD<br>- Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil   | 45.03 Option : Maladies infectieuses  |
| Mme HELMS Julie<br>M0114 / P0073     | NRP6<br>NCS | * Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison<br>- Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil  | 48.02 Médecine intensive-Réanimation  |
| HERBRECHT Raoul<br>P0074             | NRP6<br>CS  | * Pôle d'Oncologie-Hématologie<br>- Service d'hématologie / ICANS   | 47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion  |
| HIRSCH Edouard<br>P0075              | NRP6<br>NCS | * Pôle Tête et Cou - CETO<br>- Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre   | 49.01 Neurologie  |
| IMPERIALE Alessio<br>P0076           | NRP6<br>NCS | * Pôle d'Imagerie<br>- Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS  | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire   |
| IGNER-HOROBET Marie-Eve<br>P0078     | RP6<br>CS   | * Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation<br>- Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau   | 49.05 Médecine Physique et Réadaptation   |
| JAUHAC Benoît<br>P0079               | NRP6<br>CS  | * Pôle de Biologie<br>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HU3 et Faculté de Méd.  | 45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologie)                             |
| Mme JEANDIDIER Nathalie<br>P0079     | NRP6<br>CS  | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC                                 | 54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques                                |
| Mme JEDEL-MOREL Laurence<br>P0081    | NRP6<br>NCS | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil  | 51.02 Cardiologie   |
| KALTENBACH Georges<br>P0081          | RP6<br>CS   | * Pôle de Gériatrie<br>- Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Roberteau<br>- Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Roberteau                            | 53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement                                |
| Mme KESSLER Laurence<br>P0084        | NRP6<br>NCS | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC          | 54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques                                |
| KESSLER Roman<br>P0085               | NRP6<br>NCS | * Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil  | 51.01 Pneumologie   |
| KUNDO Michel<br>P0086                | NRP6<br>NCS | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil  | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire                                       |
| Mme KORGANOW Anne-Daphné<br>P0087    | NRP6<br>CS  | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMD<br>- Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC  | 47.03 Immunologie (option clinique)   |
| KREMER Stéphane<br>M0038 / P0174     | NRP6<br>CS  | * Pôle d'Imagerie<br>- Service Imagerie II - Neuroimagerie Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP  | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)                               |
| KUHN Pierre<br>P0175                 | NRP6<br>CS  | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP  | 54.01 Pédiatrie   |
| KURTZ Jean-Emmanuel<br>P0089         | RP6<br>NCS  | * Pôle d'Oncologie-Hématologie<br>- Service d'hématologie / ICANS   | 47.02 Option : Cancérologie (clinique)  |
| Mme LALANNE-TONGIO Laurence<br>P0092 | NRP6<br>CS  | * Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie<br>- Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil  | 49.03 Psychiatrie d'adultes, <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)              |
| LANG Hervé<br>P0090                  | NRP6<br>NCS | * Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie<br>- Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil     | 52.04 Urologie  |
| LAUGEL Vincent<br>P0093              | RP6<br>CS   | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre  | 54.01 Pédiatrie   |
| Mme LEJAY Anne<br>M0102 / P0217      | NRP6<br>NCS | * Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire<br>- Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC  | 51.04 Option : Chirurgie vasculaire   |
| LE MINOR Jean-Marie<br>P0100         | NRP6<br>NCS | * Pôle d'Imagerie<br>- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine<br>- Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et Interventionnelle / Hôpital de Hautepierre | 42.01 Anatomie  |
| LESSINGER Jean-Marc<br>P0            | RP6<br>CS   | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGG / NHC<br>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Hautepierre                | 52.00 Sciences Biologiques de Pharmacie   |
| LIPSCHER Dan<br>P0095                | NRP6<br>NCS | * Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie<br>- Service de Dermatologie / Hôpital Civil                    | 50.03 Dentato-généralogie   |
| LIVERNEAUX Philippe<br>P0094         | RP6<br>NCS  | * Pôle de l'Appareil locomoteur<br>- Service de Chirurgie de la Main - SO3 Main / Hôpital de Hautepierre  | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique                                       |
| MALOUF Gaëtan<br>P0209               | NRP6<br>NCS | * Pôle d'Oncologie-hématologie<br>- Service d'Oncologie médicale / ICANS  | 47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (Option : Cancérologie)                     |
| MARK Manuel<br>P0098                 | NRP6<br>NCS | * Pôle de Biologie<br>- Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGSMC   | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| MARTIN Thierry<br>P0099              | NRP6<br>NCS | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMD<br>- Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC  | 47.03 Immunologie (option clinique)   |
| Mme MASCAUX Céline<br>P0210          | NRP6<br>NCS | * Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil  | 51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie   |
| Mme MATHÉLIN Carole<br>P0101         | NRP6<br>CS  | * Pôle de Gynécologie-Obstétrique<br>- Unité de Génologie / ICANS   | 54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale                           |

| NOM et Prénoms                           | CS*         | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation  | Sous-section du Conseil National des Universités  |
|--|-------------|---|---|
| MAUVIEUX Laurent<br>R0103                | NRP6<br>CS  | * Pôle d'Onco-Hématologie<br>- Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre<br>- Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine  | 47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion<br>Option Hématologie Biologique                           |
| MAZZUCOTELLI Jean-Philippe<br>R0108      | NRP6<br>CS  | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil  | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire   |
| MERTES Paul-Michel<br>R0104              | RP6<br>CS   | * Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR<br>- Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil  | 48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation<br>(type mixte)  |
| MEYER Nicolas<br>R0109                   | NRP6<br>NCG | * Pôle de Santé publique et Santé au travail<br>- Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil<br>* Biostatistiques et informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil                             | 45.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (action biologique) |
| MEZIANI Ferhat<br>R0106                  | NRP6<br>CS  | * Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoisson<br>- Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil   | 46.02 Réanimation   |
| MONASSIER Laurette<br>R0107              | NRP6<br>CS  | * Pôle de Pharmacie-Pharmacologie<br>- Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EAT295 / Fac.   | 48.03 Option : Pharmacologie fondamentale   |
| MOREL Olivier<br>R0108                   | NRP6<br>NCG | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil  | 51.02 Cardiologie   |
| MOULIN Bruno<br>R0109                    | NRP6<br>CS  | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / DMG<br>- Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil  | 52.03 Néphrologie   |
| MUTTER Odiar<br>R0111                    | RP6<br>NCG  | * Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil<br>- Service de Chirurgie viscérale et Digestive / NHD  | 52.02 Chirurgie digestive   |
| NAMER Izile Jacques<br>R0112             | NRP6<br>CS  | * Pôle d'imagerie<br>- Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANG  | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire   |
| NOEL Georges<br>R0114                    | NRP6<br>NCS | * Pôle d'imagerie<br>- Service de radiothérapie / ICANG   | 47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie<br>Option Radiothérapie biologique                      |
| NOLL Eric<br>M0111 / R0219               | NRP6<br>NCS | * Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR<br>- Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP   | 48.01 Anesthésiologie-Réanimation   |
| OHANA Mickael<br>R0211                   | NRP6<br>NCS | * Pôle d'imagerie<br>- Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHD   | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale<br>(option clinique)  |
| OHLMANN Fabrik<br>R0113                  | RP6<br>CS   | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil  | 51.02 Cardiologie   |
| Mme OLLAND Anne<br>R0204                 | NRP6<br>NCS | * Pôle de Pathologie Thoracique<br>- Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil   | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire   |
| Mme FAILLARD Catherine<br>R0160          | NRP6<br>CS  | * Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie<br>- Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre  | 54.01 Pédiatrie   |
| RELACCIA Thierry<br>R0208                | NRP6<br>NCS | * Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR<br>- Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté  | 48.05 Réanimation ; <u>Médecine d'urgence</u><br>Option : Médecine d'urgence                      |
| Mme FERRETTA Silvana<br>R0117            | NRP6<br>NCG | * Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil<br>- Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil   | 52.02 Chirurgie digestive   |
| RESSAUX Patrick<br>R0118                 | NRP6<br>CS  | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil  | 52.02 Chirurgie Digestive   |
| PETIT Thierry<br>R0119                   |             | * ICANG<br>- Département de médecine oncologique  | 47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie<br>Option : Cancérologie Clinique                       |
| PIVOT Xavier<br>R0209                    | NRP6<br>NCS | * ICANG<br>- Département de médecine oncologique  | 47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie<br>Option : Cancérologie Clinique                       |
| POTTECHER Julien<br>R0181                | NRP6<br>CS  | * Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR<br>- Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre  | 48.01 <u>Anesthésiologie-réanimation</u> ;<br>Médecine d'urgence (option clinique)                |
| PRADIGNAC Alain<br>R0125                 | NRP6<br>NCG | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie,<br>Diabétologie (MIRNED)<br>- Service de Médecine Interne et nutrition / HP  | 44.04 Nutrition   |
| PROUST François<br>R0162                 | NRP6<br>CS  | * Pôle Tête et Cou<br>- Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre  | 45.02 Neurochirurgie  |
| Pr RAUL Jean-Benoist<br>R0126            | NRP6<br>CS  | * Pôle de Biologie<br>- Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires<br>et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHD<br>* Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine | 45.03 Médecine Légale et droit de la santé  |
| REIMUND Jean-Marc<br>R0128               | NRP6<br>NCG | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP  | 52.01 Option : Gastro-entérologie   |
| Pr RICCI Roméo<br>R0127                  | NRP6<br>NCG | * Pôle de Biologie<br>- Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC   | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire   |
| ROHR Serge<br>R0129                      | NRP6<br>CS  | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Service de Chirurgie générale et Digestive / HP   | 53.02 Chirurgie générale  |
| Mme RODRIGNOL-BERNARD<br>Sylvie<br>R0198 | NRP6<br>NCS | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre   | 54.01 Pédiatrie   |
| ROUL Gérard<br>R0130                     | NRP6<br>NCS | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil  | 51.02 Cardiologie   |
| Mme ROT Catherine<br>R0140               | NRP6<br>CS  | * Pôle d'imagerie<br>- Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHD   | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale (opt.clinique)  |

| NOM et Prénom                         | CS*         | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation   | Sous-section du Conseil National des Universités  |
|---------------------------------------|-------------|--|---|
| BANANES Nicolas<br>P0112              | NRP0<br>NCS | * Pôle de Gynécologie-Obstétrique<br>- Service de Gynécologie-Obstétrique / HP   | 54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale<br>Option : Gynécologie-Obstétrique          |
| BAUER Amaud<br>P0108                  | NRP0<br>NCS | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil  | 55.02 Ophtalmologie   |
| SAULEAU Erik-André<br>P0106           | NRP0<br>NCS | * Pôle de Santé publique et Santé au travail<br>- Service de Santé Publique / Hôpital Civil<br>* Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC  | 46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique) |
| BALSSINE Christian<br>P0143           | RP0<br>CS   | * Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie<br>- Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil   | 52.04 Urologie  |
| Mme SCHATZ Claude<br>P0147            | NRP0<br>CS  | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil  | 55.02 Ophtalmologie   |
| SCHNEIDER Francis<br>P0144            | NRP0<br>CS  | * Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison<br>- Service de Réanimation Médicale / Hôpital de Haute-pierre  | 48.02 Réanimation   |
| Mme SCHROEDER Carmen<br>P0105         | NRP0<br>CS  | * Pôle de Psychiatrie et de santé mentale<br>- Service de Psychiatrie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil  | 49.04 <u>Pédopsychiatrie</u> , Addictologie   |
| SCHULTZ Philippe<br>P0145             | NRP0<br>NCS | * Pôle Tête et Cou - CETO<br>- Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HF   | 56.01 Oto-rhino-laryngologie  |
| SERFATY Lawrence<br>P0107             | NRP0<br>CS  | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP  | 52.01 Gastro-entérologie , Hépatologie , Addictologie<br>Option : Hépatologie                     |
| SIBILA Jean<br>P0146                  | NRP0<br>NCS | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre   | 50.01 Rhumatologie  |
| STEIB Jean-Paul<br>P0149              | NRP0<br>CS  | * Pôle de l'Appareil locomoteur<br>- Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre  | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique   |
| STEPHAN Dominique<br>P0100            | NRP0<br>CS  | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC   | 51.04 Option : Médecine vasculaire  |
| THAIVEAU Fabien<br>P0102              | NRP0<br>NCS | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire<br>- Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC  | 51.04 Option : Chirurgie vasculaire   |
| Mme TRANCHANT Christine<br>P0103      | NRP0<br>CS  | * Pôle Tête et Cou - CETO<br>- Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre   | 49.01 Neurologie  |
| VEILLON Francis<br>P0152              | NRP0<br>CS  | * Pôle d'Imagerie<br>- Service d'Imagerie I - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP   | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)   |
| VELTEN Michel<br>P0109                | NRP0<br>NCS | * Pôle de Santé publique et Santé au travail<br>- Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil<br>* Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine | 46.01 Epidémiologie, économie de la santé et de la prévention (option biologique)                 |
| VETTER Denis<br>P0107                 | NRP0<br>NCS | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC   | 52.01 Option : Gastro-entérologie   |
| VIDALHET Pierre<br>P0150              | NRP0<br>CS  | * Pôle de Psychiatrie et de santé mentale<br>- Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil  | 49.03 Psychiatrie d'adultes   |
| VIVILLE Stéphane<br>P0109             | NRP0<br>NCS | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine   | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)             |
| VOGEL Thomas<br>P0100                 | NRP0<br>CS  | * Pôle de Gériatrie<br>- Service de soins de suite et readaptation gériatrique / Hôpital de la Roberteau   | 51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement  |
| WEBER Jean-Christophe Pierre<br>P0100 | NRP0<br>CS  | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>- Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil  | 52.01 Option : Médecine interne   |
| WOLF Philippe<br>P007                 | NRP0<br>NCS | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multorganes / HP<br>* Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HU     | 53.02 Chirurgie générale  |
| Mme WOLFF Valérie<br>P0001            | NRP0<br>CS  | * Pôle Tête et Cou<br>- Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre  | 49.01 Neurologie  |

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) CSpl : Chef de service par intérim CSsp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P0 : Pôle

RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service)

Dir. : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2015

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable → 31.08.2017

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) → 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) → 31.08.2017

---

**A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES**


---

| NOM et Prénoms       | CR*        | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation  | Sous-section du Conseil National des Universités |
|----------------------|------------|---|--|
| CALVEL Laurent       | NRP5<br>CS | * Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO<br>Service de Soins palliatifs / NHC | 44.05 Médecine palliative                        |
| HABERSETZER François | CS         | * Pôle Hépato-digestif<br>Service de Gastro-Entérologie - NHC                           | 52.01 Gastro-Entérologie                         |
| MIYAZAKI Toru        |            | * Pôle de Biologie<br>Laboratoire d'Immunologie Biologique / HD                         |  |
| SALVAT Eric          | CS         | * Pôle Tête-Cou<br>Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP              |  |

---

| MOISE                                | B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH) |   |   |
|--------------------------------------|--|---|---|
| NOM et Prénoms                       | CS*  | Services Hospitaliers de l'Institut / Localisation  | Sous-section du Conseil National des Universités  |
| AGRI Arnaud<br>M0001                 |  | * Pôle d'Imagerie<br>- Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS  | 43.01 Biophysique et Médecine nucléaire   |
| Mme ANTAL Maria Cristina<br>M0003    |  | * Pôle de Biologie<br>- Service de Pathologie / Hautepierre<br>- Institut d'Histologie / Faculté de Médecine  | 42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)  |
| Mme ANTONI Delphine<br>M0100         |  | * Pôle d'Imagerie<br>- Service de Radiothérapie / ICANS   | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie  |
| Mme ATME-DIETRICH Estelle<br>M0117   |  | * Pôle de Pharmacologie<br>- Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine  | 48.03 <b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; toxicologie<br>Option : pharmacologie fondamentale |
| Mme BIANCALANA Valérie<br>M0008      |  | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil  | 47.04 Génétique (option biologique)   |
| BLONDET Cyrille<br>M0001             |  | * Pôle d'Imagerie<br>- Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS  | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)   |
| BOUISSES Olivier<br>M0092            |  | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP  | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire   |
| Mme BUND Caroline<br>M0129           |  | * Pôle d'Imagerie<br>- Service de médecine nucléaire et Imagerie moléculaire / ICANS  | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire   |
| CARAPITO Raphaël<br>M0113            |  | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil   | 47.03 Immunologie   |
| CAZZATO Roberto<br>M0118             |  | * Pôle d'Imagerie<br>- Service d'Imagerie A Interventionnelle / NHC   | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)   |
| Mme CEBULA Hélène<br>M0124           |  | * Pôle Tête-Cou<br>- Service de Neurochirurgie / HP   | 49.02 Neurochirurgie  |
| GERALINE Jocelyne<br>M0012           |  | * Pôle de Biologie<br>- Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC   | 47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)   |
| CHOQUET Philippe<br>M0014            |  | * Pôle d'Imagerie<br>- UF6237 - Imagerie Préclinique / HP   | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire   |
| COLLONGUES Nicolas<br>M0116          |  | * Pôle Tête et Cou-CETO<br>- Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP  | 49.01 Neurologie  |
| DALI-YOUSSEF Ahmed Nassim<br>M0017   |  | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC  | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire   |
| DELHORME Jean-Baptiste<br>M0130      |  | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Service de Chirurgie générale et Digestive / HP   | 53.02 Chirurgie générale  |
| DEVYS Didier<br>M0019                |  | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil  | 47.04 Génétique (option biologique)   |
| Mme DINKELACKER Vera<br>M0131        |  | * Pôle Tête et Cou - CETO<br>- Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre   | 49.01 Neurologie  |
| DOLLÉ Pascal<br>M0021                |  | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC  | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire   |
| Mme ENACHE Inna<br>M0124             |  | * Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC  | 44.02 Physiologie   |
| Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey<br>M0134 |  | * Pôle de Biologie<br>- Service de Médecine Légale, Consultation d'urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC<br>- Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine | 46.03 Médecine Légale et droit de la santé  |
| FILISSETTI Denis<br>M0126            | CE   | * Pôle de Biologie<br>- Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté  | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)  |
| FOUCHER Jack<br>M0027                |  | * Institut de Physiologie / Faculté de Médecine<br>* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale<br>- Service de Psychiatrie / Hôpital Civil  | 44.02 Physiologie (option clinique)   |
| GANTNER Pierre<br>M0132              |  | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté  | 45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière<br>Option Bactériologie-Virologie biologique              |
| GRILLON Antoine<br>M0133             |  | * Pôle de Biologie<br>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.  | 45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)  |
| SUERIN Eric<br>M0030                 |  | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP  | 44.03 Biologie cellulaire (option biologique)   |
| GURFROY Aurélien<br>M0125            |  | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMC<br>- Service de Médecine Interne et d'Immunologie clinique / NHC  | 47.03 Immunologie (option clinique)   |
| Mme HARSAN-RASTEI Laura<br>M0110     |  | * Pôle d'Imagerie<br>- Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS  | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire   |
| HUBELE Fabrice<br>M0033              |  | * Pôle d'Imagerie<br>- Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS<br>- Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC   | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire   |
| JEHL François<br>M0035               |  | * Pôle de Biologie<br>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté  | 45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)  |
| KASTNER Philippe<br>M0040            |  | * Pôle de Biologie<br>- Département Génétique fonctionnelle et cancer / IGBMC   | 47.04 Génétique (option biologique)   |

| NOM et Prénoms                            | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation   | Sous-section du Conseil National des Universités                                      |
|---|-----|--|---|
| Mme KEMMEL Véronique<br>M0026             |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP   | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire   |
| KOCH Guillaume<br>M0126                   |     | - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine  | 42.01 Anatomie (Option clinique)  |
| Mme KRADNY-PACINI Agata<br>M0134          |     | * Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation<br>- Institut Universitaire de Réadaptation / Clermonteau   | 48.05 Médecine Physique et Réadaptation   |
| Mme LAMOUR Valérie<br>M0040               |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP   | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire   |
| Mme LANNES Beatrice<br>M0041              |     | * Institut d'Histologie / Faculté de Médecine<br>* Pôle de Biologie<br>- Service de Pathologie / Hôpital de Hautepiere   | 42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)                    |
| LAVAUZ Thomas<br>M0042                    |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP   | 44.03 Biologie cellulaire   |
| LEHORMAND Cécile<br>M0103                 |     | * Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie<br>- Service de Dermatologie / Hôpital Civil  | 50.03 Dermato-Vénérologie   |
| Mme LETSCHER-BRU Valérie<br>M0046         |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS<br>- Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine   | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)                                  |
| LHERMITTE Benoît<br>M0118                 |     | * Pôle de Biologie<br>- Service de Pathologie / Hôpital de Hautepiere  | 42.03 Anatomie et cytologie pathologiques   |
| LUTZ Jean-Christophe<br>M0048             |     | * Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie<br>- Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil | 56.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie                                       |
| MEYER Alan<br>M0063                       |     | * Institut de Physiologie / Faculté de Médecine<br>* Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC                                      | 44.02 Physiologie (option biologique)   |
| MISUET Laurent<br>M0047                   |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepiere et NHC  | 44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)                                   |
| Mme MOGTOU Céline<br>ep. GUNTHER<br>M0049 | CS  | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltgheim  | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| MÜLLER Jean<br>M0050                      |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil   | 47.04 Génétique (option biologique)   |
| Mme NICOLAE Alina<br>M0127                |     | * Pôle de Biologie<br>- Service de Pathologie / Hôpital de Hautepiere  | 42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)                           |
| Mme NOURRY Nathalie<br>M0011              |     | * Pôle de Santé publique et Santé au travail<br>- Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC   | 46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)                                  |
| PENCREACH Enwan<br>M0052                  |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil  | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire   |
| PFÄFF Alexander<br>M0053                  |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS  | 45.02 Parasitologie et mycologie  |
| Mme PITON Amélie<br>M0094                 |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC  | 47.04 Génétique (option biologique)   |
| Mme PORTER Louise<br>M0138                |     | * Pôle de Biologie<br>- Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepiere  | 47.04 Génétique (type clinique)   |
| PREVOST Gilles<br>M0057                   |     | * Pôle de Biologie<br>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté   | 45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)                           |
| Mme RADOVA(LJEVIC<br>Mojana<br>M0058      |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil  | 47.03 Immunologie (option biologique)   |
| Mme REIX Nathalie<br>M0065                |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC<br>- Service de Chirurgie / ICANS   | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire   |
| ROGUE Patrick (cf. A2)<br>M0060           |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC   | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)                           |
| Mme ROLLAND Desphine<br>M0121             |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepiere  | 47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)                     |
| ROMAIN Benoît<br>M0061                    |     | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation<br>- Service de Chirurgie générale et Digestive / HP  | 53.02 Chirurgie générale  |
| Mme RUPPERT Elisabeth<br>M0106            |     | * Pôle Tête et Cou<br>- Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil   | 48.01 Neurologie  |
| Mme SABOU Alina<br>M0066                  |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS<br>- Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine   | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)                                  |
| Mme SCHEIDECKER Sophie<br>M0122           |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil   | 47.04 Génétique   |
| SCHRAMM Frédéric<br>M0068                 |     | * Pôle de Biologie<br>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté   | 45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)                           |

| NOM et Prénoms                                | IS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation   | Sous-section du Conseil National des Universités  |
|---|-----|--|---|
| Mme SOLUÉ Margane<br>M3729                    |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepleine  | 45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière<br>Option : Bactériologie-Virologie          |
| Mme SORDET Christèle<br>M3369                 |     | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED)<br>- Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepleine | 53.01 Rhumatologie  |
| TALHA Samy<br>M3370                           |     | * Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC   | 44.02 Physiologie (option clinique)   |
| Mme TALON Isabelle<br>M3269                   |     | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepleine   | 54.02 Chirurgie infantile   |
| TELETIN Manus<br>M3371                        |     | * Pôle de Biologie<br>- Service de Biologie de la Reproduction / CIMCO Schœlgenheim  | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)             |
| VALLAT Laurent<br>M3374                       |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepleine  | 47.01 Hématologie ; Transfusion<br>Option Hématologie Biologique                                  |
| Mme VELAY-RUSCH Aurélie<br>M3126              |     | * Pôle de Biologie<br>- Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil   | 45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière<br>Option Bactériologie-Virologie biologique |
| Mme VILLARD Odile<br>M3376                    |     | * Pôle de Biologie<br>- Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac.  | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)  |
| Mme WOLF Michèle<br>M3310                     |     | * Chargé de mission - Administration générale<br>- Direction de la Qualité / Hôpital Civil   | 48.02 Option : Pharmacologie fondamentale   |
| Mme ZALOUZYC Arane<br>EJL MARCANTONI<br>M3111 |     | * Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie<br>- Service de Pédiatrie / Hôpital de Hautepleine  | 54.01 Pédiatrie   |
| ZOLL Jeffrey<br>M3377                         |     | * Pôle de Pathologie thoracique<br>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC  | 44.02 Physiologie (option clinique)   |

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

|                     |       |   |   |
|---------------------|-------|---|---|
| Pr EGINAH Christian | PR186 | Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques |
|---------------------|-------|---|---|

## B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

|                       |       |   |   |
|-----------------------|-------|---|---|
| Mr KESSEL Nils        |       | Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques |
| Mr LANDRE Lionel      |       | ICUBE-UMR 7357 - Equipe IM10 / Faculté de Médecine          | 69. Neurosciences   |
| Mme THOMAS Marion     |       | Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques |
| Mme SCARFONE Marianna | M0183 | Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques |
| Mr ZIMMER Alexis      |       | Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques |

## C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

### C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

|                        |       |  |
|------------------------|-------|--|
| Pr Ass. GRIES Jean-Luc | M0094 | Médecine générale (01.09.2017)               |
| Pr GUILLOU Philippe    | M0099 | Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016) |
| Pr HILD Philippe       | M0095 | Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016) |
| Dr ROUGERIE Fabien     | M0097 | Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017) |

### C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

|                     |       |                                      |
|---------------------|-------|--------------------------------------|
| Dir CHAMBE Juliette | M1116 | E3.03 Médecine générale (01.09.2015) |
| Dr LORENZO Mathieu  |       |                                      |

### C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

|                              |       |  |
|------------------------------|-------|--|
| Dir BREITWILLER-DUMAS Claire |       | Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019) |
| Dir GROS-BERTHOUD Anne       | M1116 | Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2016) |
| Dir BANDELME Anne-Elisabeth  |       | Médecine générale                            |
| Dr SCHMITT Yannick           |       | Médecine générale                            |

## D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

### D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

|                             |       |  |
|-----------------------------|-------|--|
| Mme ACKER-KESDLER Pia       | M0085 | Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)  |
| Mme CANDAI Peggy            | M0086 | Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99) |
| Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle | M0087 | Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11) |
| Mme JUNGER Nicole           | M0088 | Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)  |
| Mme MARTEN Susanne          | M0089 | Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14) |

## E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| Dr ASTRUC Dominique              | <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Pôle medico-chirurgical de Pédiatrie</li> <li>- Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierrre</li> </ul> |
| Dr DE MARCHI Martin              | <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie</li> <li>- Service d'Oncologie Médicale / ICANG</li> </ul>  |
| Mme Dir GERARD Bénédicte         | <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>   |
| Mme Dir GOURIEUX Bénédicte       | <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Pôle de Pharmacie-pharmacologie</li> <li>- Service de Pharmacie-Sterilisation / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>   |
| Dr KARCHER Patrick               | <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Pôle de Gériatrie</li> <li>- Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau</li> </ul>                |
| Mme Dir LALLEMAN Lucie           | <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Pôle Urgences - SAMUET - Médecine Intensive et Réanimation</li> <li>- Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)</li> </ul>                     |
| Dr LEFEBVRE Nicolas              | <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (IMO)</li> <li>- Service des Maladies Infectieuses et Typiques / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>        |
| Mme Dir LICHTBLAU Isabelle       | <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim</li> </ul>  |
| Mme Dir MARTIN-HUNYADI Catherine | <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Pôle de Gériatrie</li> <li>- Docteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau</li> </ul>  |
| Dr NISAND Gabriel                | <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Pôle de Santé Publique et Santé au travail</li> <li>- Service de Santé Publique - D3M / Hôpital Civil</li> </ul>  |
| Mme Dir PETIT Flore              | <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (IMO)</li> <li>- UCSA</li> </ul>  |
| Dr FIRRELLO Olivier              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique</li> <li>- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO</li> </ul>  |
| Dr REY David                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / IMO</li> <li>- «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>    |
| Mme Dir RONDE OUSTEAU Cécile     | <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Pôle Locomas</li> <li>- Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierrre</li> </ul>  |
| Mme Dir RONGIERES Catherine      | <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique</li> <li>- Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO</li> </ul>   |
| Dr TCHOMAROV Dimitar             | <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie</li> <li>- Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierrre</li> </ul>                     |
| Mme Dir WEISS Anne               | <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Pôle Urgences - SAMUET - Médecine Intensive et Réanimation</li> <li>- SAMU</li> </ul>   |

---

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o de droit et à vie (membre de l'Institut)
  - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
  - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2021)
  - Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
  - GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique)
- o pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)
  - Mme STEIB Annick (Anesthésie; Réanimation chirurgicale)
- o pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)
  - DUFOUR Patrick (Goncérologie clinique)
  - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
  - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
  - Mme QUOIX Elisabeth (Pneurologie)
- o pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)
  - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
  - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
  - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
  - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

---

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc      CHU-31      (RCAD 01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

---

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

|                         |             |
|-------------------------|-------------|
| Pr CHARRON Dominique    | (2019-2020) |
| Pr KUNTZ Pascal         | (2019-2020) |
| Pr LAND Walter G.       | (2019-2020) |
| Pr MAHE Antoine         | (2019-2020) |
| Pr MASTELLI Antoine     | (2019-2020) |
| Pr REIS Jacques         | (2019-2020) |
| Prs RONGIERES Catherine | (2019-2020) |

(\* 4 années au maximum)

---

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

|   |  |
|---|--|
| ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94                      | KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.99                               |
| BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01                | LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98              |
| BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12                             | LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11                  |
| BATZSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95               | LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.15                              |
| BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10                  | LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95                              |
| BERGRAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.18                       | LONDOFFER Jean (Physiologie) / 01.09.10                            |
| BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18                                 | LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.15                                |
| BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04                     | MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03                       |
| BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine interne) / 15.10.17                 | MAITRE Michel (Biochimie et bio. moléculaire) / 01.09.13           |
| BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95                                | MANDEL Jean-Louis (Génétiq.) / 01.09.15                            |
| BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.03                          | MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14                        |
| BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03                              | MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94                 |
| BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19                          | MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19                        |
| BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99                       | MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16                 |
| BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10          | MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99     |
| BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.85                               | MEISSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07                                |
| BURSSTEIN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.19                       | MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13                    |
| CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au Travail) / 01.09.15           | MEYER Pierre (Biostatistique, informatique méd.) / 01.09.10        |
| CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15                       | MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93                           |
| CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95                             | MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11                           |
| CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18                             | MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09                   |
| CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.00                | MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09                        |
| CINGUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12                  | OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13                      |
| CLAUVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 01.10.16               | PAGGUAL Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15               |
| COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00                             | PATRIO Michel (Psychiatrie) / 01.09.15                             |
| CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98                  | Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11                       |
| CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11 | PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19                          |
| DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17                         | POTTECHER Thierry (Anesthésiste-Réanimation) / 01.09.19            |
| DOPFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17                       | REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98                      |
| DUGLOO Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19                | RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02                   |
| DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13        | RUMPLER Yves (Bio. développement) / 01.09.10                       |
| EIGENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10          | SANDMER Guy (Physiologie) / 01.09.14                               |
| FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.00                   | SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20                  |
| FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16                             | SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04                      |
| FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09                          | SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.88                            |
| DAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13                    | SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01                 |
| GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04              | SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine interne) / 01.09.11                |
| GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97                    | SCHRAUB Simon (Radiométrie) / 01.09.13                             |
| GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14                              | SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.97                           |
| HAGGELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.19                 | SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06                           |
| HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.05               | STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10                                  |
| HEID Ernst (Dermatologie) / 01.09.04                                | STOLL Claude (Génétiq.) / 01.09.09                                 |
| IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09                          | STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15                      |
| MALER Marc (Médecine interne) / 01.09.98                            | STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.02                        |
| JACOMIN Didier (Urologie) / 09.09.17                                | TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.05                |
| JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11                        | TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02                                |
| JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11               | TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 34.03.08                |
| JEGEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04         | VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16 |
| KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18                                 | VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13               |
| KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.05                     | VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.05                               |
| KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95                        | WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09                     |
| KREMER Michel / 01.09.98  | WEITZENELUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11                      |
| KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.16                | WILM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13                  |
| KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07                                | WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15                 |
| KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08                          | WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.95                              |
| KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07                            | WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96                          |

## Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.38.16 ou 03.68.85.34.67

## HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 425 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.07.08
- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 425 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.57.68
- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.12.80.00
- *Hôpital de La Roberteau* : 82, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.55.11
- *Hôpital de l'Neau* : 1E, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.68.11.57.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 75, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Grafenstaden Cedex - Tél. : 03.68.55.20.00

E.F.S. - Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Opélmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.25.24.24

URC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et URGCAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67092 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU  
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ  
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISÉS DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER



## SERMENT D'HIPPOCRATE

“

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.”

## **REMERCIEMENTS**

A Madame le Professeur Samira Fafi-Kremer, merci de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse, et pour votre accueil durant un semestre au sein de votre laboratoire où j'ai pu facilement concilier mes devoirs d'interne et mon travail de thèse.

A Monsieur le Professeur Jean-Marc Lessinger, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous suis très reconnaissante de l'intérêt que vous portez à mon travail.

A Monsieur le Professeur Vincent Laugel, merci également pour le temps que vous allez accorder à mon travail en siégeant à mon jury de thèse. Je vous remercie également pour la collaboration avec vos services, j'ai ainsi pu recueillir toutes les informations nécessaires pour mener à bien ce projet.

A Monsieur le Docteur Thierry Lavigne, merci pour votre disponibilité en ce jour pour participer à mon jury de thèse, mais aussi pour vos conseils, votre rigueur scientifique, et votre passion pour la médecine qui m'ont encadrée durant un semestre. Merci également de m'avoir fait confiance en me permettant de présenter une partie des résultats de ce travail aux Journées d'Hygiène Hospitalière.

A Madame le Docteur Aurélie Velay, merci pour ton intérêt, ton soutien, ta disponibilité permanente, ta patience extrême, tes suggestions toujours avisées, tes paroles réconfortantes, et pour les dizaines d'heures de relecture méticuleuse. Je suis ravie d'avoir travaillé en ta compagnie.

A Elodie, Floriane, Morgane, Marie-Jo et Pierre, merci pour la disponibilité et l'accueil chaleureux que vous m'avez tous témoigné durant mon semestre en votre compagnie. C'est à vos côtés que j'ai compris ce que signifiaient rigueur et précision, même en temps de crise sanitaire.

A l'équipe technique du laboratoire de virologie des HUS, merci pour votre calme, votre professionnalisme et votre bienveillance. Je vous suis très reconnaissante de tout ce que vous avez fait pour m'aider dans ce travail de thèse.

Ma thèse d'exercice a représenté un long, très long accouchement. De nombreuses personnes se sont retrouvées, de manière parfois fortuite, pour le meilleur mais aussi pour le pire, à mes côtés face à

l'adversité de ce travail, et ce sont ces personnes que j'aimerais mettre en avant dans ces remerciements. J'oublierai probablement du monde à l'écrit, mais je me souviens de tous.

A l'ensemble des personnes avec qui j'ai partagé cette année de thèse : Baptiste P. et Baptiste H., Louise Gontard, Elise Recalt, Mohamed Bennani, ces aficionados des gardes du PTM, merci pour votre précieuse compagnie pendant la rédaction de mon manuscrit. Je n'oublie pas non plus les gardiennes suivantes du temple de la microbiologie : Mathilde, Chloé, Anne, Chaïmae, pour leur joie de vivre. Merci enfin à Marion et Margaux, mes cointernes de toujours, pour avoir été un vrai soutien moral à mes côtés, surtout en braillant dans un micro au Bunny's.

A mes cointernes de l'Equipe Opérationnelle d'Hygiène, Thibaut Goeth et Astrid Rebert-Placide, merci de m'avoir permis de me consacrer sereinement à la finition de ma thèse. Merci également au Docteur Stéphanie Deboescker pour ta douceur de caractère infinie et ta patience sans failles, ta bonne humeur communicative et ta disponibilité. Merci enfin à l'ensemble de l'Equipe Opérationnelle d'Hygiène pour votre dévouement sans failles.

A Nolwenn Miens, ma flammekueche lilloise, merci de m'avoir consciencieusement écouté et rassuré, toute enceinte jusqu'aux oreilles que tu étais !

A toutes celles et tous ceux qui me sont chers et que j'ai grandement délaissés ces derniers mois pour achever ma thèse : à mes parents, Sylvie Chauvière et Bruno Biry, pour leur soutien et leur confiance indéfectible dans mes choix. Merci de tout ce que vous avez fait pour moi, merci aussi pour votre amour et votre soutien au cours de ces derniers mois où j'ai été loin de vous malgré la proximité géographique. Puis, des plus jeunes aux moins jeunes : à Emeline, ta naissance m'a fait moralement beaucoup de bien. A Olivier & Laurine & Mélodie, merci de me montrer que la vie peut être simple pour ceux qui veulent bien le voir. A Leyla, merci de toute l'attention que tu as porté à mon bien être. A Guillaume, merci de te soucier de mon bonheur, et merci pour ton savoir-faire en termes de compliments aux dames. A Tiffany, merci pour ta générosité et ton écoute. Merci enfin à toi,

Alexandre, pour le goût de l'excellence et ton esprit qui m'ont probablement motivée à réaliser ce travail (de qualité, je l'espère !)

Merci à mes amis qui, avec cette question récurrente « quand est-ce que tu la passes ta thèse ? », bien qu'angoissante en période fréquente de doutes, m'ont permis de ne jamais dévier de mon objectif final. Merci donc à Alexandra, Alizée, Céline, Aude, Rebecca, Emmanuelle, Igor, Romain, Lucas, Emilie, Jérémie, Jean-Pascal, Alice, Kevin, Clémentine, Marion, Noé, pour leurs affections maintes fois renouvelées. Je n'ai pas pu vous voir assez pendant ma thèse, et vous m'avez manqué. Je vous aime.

A Etienne et Nelly Poix, merci pour les moments partagés en votre compagnie, vos attentions et encouragements m'ont accompagnée tout au long de ces mois, sans oublier l'huile de foie de morue ... Vous m'avez traitée très rapidement comme l'une des vôtres. A Eléonore, Eloïse, Bastien, merci pour votre générosité et à votre bienveillance. Vous avez été vraiment adorables avec moi.

A Raja, mon petit monstre à quatre pattes, ma destructrice de plinthes/paniers/collants/yuka, merci pour ces longs câlins apaisants lorsque le moral n'allait pas. Tu as été extrêmement efficace également pour m'empêcher de m'endormir lorsque je commençais à piquer du nez sur mon PC.

A mon premier fan (et mise-en-formeur Word officiel de cette thèse !), Valentin, mon très cher et tendre. Merci pour ton soutien quotidien et indéfectible, toi qui m'as supportée dans tout ce que j'ai entrepris. Tu as toujours fait preuve d'un enthousiasme contagieux à l'égard de mes travaux comme de la vie en général. Notre couple a grandi en même temps que mon projet scientifique, le premier servant de socle solide à l'épanouissement du second. Merci pour ton amour, ta patience et tes encouragements sans faille durant ces 12 mois. Je ne vois pas comment j'y serais parvenue sans toi. Je suis fière de toi, de nos projets, de nous.

Enfin, mes remerciements ne vont pas à Netflix, qui m'a fait perdre beaucoup de temps.

*A Eugène et à Huguette,*

*Ils sauront pourquoi...*

## TABLE DES MATIERES

### Contenu :

|   |    |
|---|----|
| TABLE DES MATIERES .....  | 18 |
| TABLE DES ILLUSTRATIONS.....  | 21 |
| TABLE DES TABLEAUX.....   | 23 |
| LISTE DES ABREVIATIONS .....  | 24 |
| 1 Rappels bibliographiques .....  | 27 |
| 1.1 Le SARS-CoV-2 .....   | 27 |
| 1.1.1 Historique : aux origines du virus.....                                 | 27 |
| 1.1.2 Historique : chronologie d'une pandémie mondiale .....                  | 30 |
| 1.1.3 Structure du SARS-CoV-2 et organisation génomique .....                 | 35 |
| 1.1.4 Cycle réplcatif viral .....   | 38 |
| 1.2 La CoronaVirus Disease 2019 (COVID-19).....                               | 41 |
| 1.2.1 Données épidémiologiques.....   | 41 |
| 1.2.2 Modalités de transmission .....   | 45 |
| 1.2.2.1 Voie de transmission principale : les gouttelettes respiratoires..... | 45 |
| 1.2.2.2 Voies de transmission alternatives.....                               | 47 |
| 1.2.3 Physiopathologie de l'infection et réponse immunitaire.....             | 49 |
| 1.2.3.1 Physiopathologie .....  | 49 |
| 1.2.3.2 Réponse immunitaire .....   | 54 |
| 1.2.3.3 Stratégies d'évasion du SARS-CoV-2 .....                              | 56 |
| 1.2.4 Eléments cliniques.....   | 59 |
| 1.2.5 Diagnostic virologique de l'infection à SARS-CoV-2.....                 | 62 |
| 1.2.5.1 Le diagnostic direct moléculaire.....                                 | 63 |
| 1.2.5.2 Le diagnostic indirect ou diagnostic sérologique .....                | 66 |
| 1.2.6 Avancées thérapeutiques et projets vaccinaux.....                       | 70 |
| 1.2.6.1 Pistes thérapeutiques.....  | 70 |
| 1.2.6.2 Les vaccins .....   | 72 |
| 1.3 La COVID-19 en population pédiatrique .....                               | 75 |
| 1.3.1 Données épidémiologiques.....   | 75 |
| 1.3.2 Physiopathologie et réponse immunitaire chez l'enfant .....             | 80 |
| 1.3.3 Particularités cliniques et facteurs de gravité .....                   | 87 |
| 2 Objectifs de l'étude .....  | 94 |
| 3 Matériel et Méthodes .....  | 97 |
| 3.1 Critères d'inclusion et d'exclusion.....                                  | 97 |

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 3.2   | Recueil des échantillons et des données d'activité diagnostique du laboratoire.....   | 97  |
| 3.2.1 | Période pré-pandémique (volet 1).....   | 97  |
| 3.2.2 | Première vague pandémique (Volets 2 et 3).....  | 98  |
| 3.2.3 | Période allant du déconfinement à la seconde vague pandémique (Volet 4).....  | 98  |
| 3.3   | Diagnostic Moléculaire.....   | 98  |
| 3.4   | Diagnostic Sérologique.....   | 100 |
| 3.5   | Recueil des données cliniques et d'exposition d'intérêt.....  | 102 |
| 3.6   | Analyses statistiques.....  | 103 |
| 4     | Résultats.....  | 103 |
| 4.1   | Etude rétrospective en période pré-pandémique (Volet 1).....  | 103 |
| 4.2   | Données du dépistage COVID-19 pendant la première vague pandémique (Volet 2) .....  | 109 |
| 4.2.1 | Données socio-démographiques.....   | 109 |
| 4.2.2 | Données virologiques.....   | 111 |
| 4.2.3 | Données épidémiologiques.....   | 112 |
| 4.3   | Données clinico-biologiques, iconographiques et sérologiques des patients pédiatriques diagnostiqués positifs au SARS-CoV-2 durant la première vague pandémique (volet 3) ..... | 119 |
| 4.3.1 | Données démographiques, biologiques, cliniques et iconographiques.....  | 119 |
| 4.3.2 | Données d'exposition.....   | 121 |
| 4.3.3 | Données biologiques.....  | 122 |
| 4.3.4 | Données sérologiques.....   | 122 |
| 4.3.5 | Réinterprétation des données au regard de la sérologie.....   | 129 |
| 4.4   | Données issues du dépistage COVID-19 en période post-déconfinement (Volet 4) .....  | 133 |
| 4.4.1 | Données socio-démographiques.....   | 134 |
| 4.4.2 | Données virologiques.....   | 136 |
| 4.4.3 | Données épidémiologiques.....   | 137 |
| 5     | Discussion.....   | 144 |
| 5.1   | Etude rétrospective en période pré-pandémique (Volet 1).....  | 144 |
| 5.2   | Données issues du dépistage COVID-19 pendant la première vague pandémique (Volet 2) et après le premier déconfinement (Volet 4) : comparaison.....                              | 146 |
| 5.2.1 | Comparaison des données socio-démographiques.....   | 146 |
| 5.2.2 | Comparaison des données virologiques.....   | 146 |
| 5.2.3 | Comparaison des données épidémiologiques sur les deux périodes d'étude.....   | 148 |
| 5.2.4 | Comparaison des données sur l'analyse des fratries.....   | 151 |
| 5.3   | Données clinico-biologiques, iconographiques et sérologiques des patients pédiatriques diagnostiqués positifs au SARS-CoV-2 durant la première vague pandémique (volet 3) ..... | 152 |
| 5.4   | Limites et perspectives du travail.....   | 155 |
| 6     | Conclusions et perspectives.....  | 157 |

|  |     |
|--|-----|
| ANNEXES.....   | 159 |
| Annexe 1 : Stades de situation épidémique.....   | 159 |
| Annexe 2 : Principaux variants du SARS-CoV-2 au 30/06/2021 (285).....  | 160 |
| Annexe 3 : Cycle de développement classique d'un vaccin .....  | 161 |
| Annexe 4 : la maladie de Kawasaki .....  | 162 |
| Annexe 5 : Algorithmes de validation de la RT-PCR SARS-CoV-2 utilisé au laboratoire de Virologie des HUS à compter du 25/09/2020, selon les recommandations SFM (271)..... | 164 |
| Annexe 6 : Caractéristiques biologiques des patients à RT-PCR positive comparativement à ceux à RT-PCR négative.....   | 165 |
| BIBLIOGRAPHIE.....   | 165 |

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

|  |     |
|--|-----|
| <b>Figure 1 : Scénarios possibles de la transmission à l'espèce humaine du SARS-CoV-2</b> .....  | 30  |
| <b>Figure 2: Chronologie d'une pandémie mondiale</b> .....   | 34  |
| <b>Figure 3: Structure du SARS-CoV-2 (34)</b> .....  | 36  |
| <b>Figure 4 : Représentation schématique de la protéine S et de ses deux étapes de maturation par clivage protéolytique (36)</b> .....   | 37  |
| <b>Figure 5 : Particularités de la glycoprotéine de surface S chez le SARS-CoV-2 en comparaison à SARS-CoV et aux autres SARS-CoV-like virus génomiquement proches (11)</b> .....  | 40  |
| <b>Figure 6 : Cycle réplcatif du SARS-CoV-2 (48)</b> .....   | 41  |
| <b>Figure 7 : Nombre de retours à domicile et de décès lors d'une hospitalisation entre le 1er mars 2020 et le 9 février 2021, par classe d'âge, en France (59)</b> .....  | 42  |
| <b>Figure 8 : Evolution du nombre de reproduction R0 du 15/03/2020 au 02/01/2021 en France métropolitaine (65)</b> .....   | 44  |
| <b>Figure 9 : Nombre hebdomadaire de patients COVID-19 nouvellement hospitalisés (1) et de nouvelles admissions en services de soins critiques (2) depuis le 23 mars 2020, France (66)</b> .....                                 | 44  |
| <b>Figure 10 : Evolution du nombre de personnes hospitalisées entre le 14 avril (1) et le 12 novembre 2020 (2) par région (67)</b> .....   | 45  |
| <b>Figure 11 : Voies de transmission supposées du SARS-CoV-2 (d'après Harrison AG et al., 48)</b> .....  | 49  |
| <b>Figure 12 : Pathogenèse du SARS-CoV-2 au niveau pulmonaire (d'après Harrison AG et al., (48))</b> ....  | 51  |
| <b>Figure 13: Vue du système rénine-angiotensine-aldostérone en cas d'infection par le SARS-CoV-2</b> 52   |     |
| <b>Figure 14 : Physiopathologie et phénotype pro-thrombotique (d'après Bonny V et al., (34))</b> .....   | 53  |
| <b>Figure 15 : Réponse immunitaire adaptative et humorale à une infection au SARS-CoV-2 (112)</b> .....  | 55  |
| <b>Figure 16 : Mécanismes supposés de l'antibody-dependant enhancement dans l'infection par le SARS-CoV-2 (d'après Lee WS et al., (138))</b> .....   | 58  |
| <b>Figure 17 : Principaux symptômes de la COVID-19 en population adulte</b> .....  | 60  |
| <b>Figure 18 : Caractéristiques cliniques et sévérité de la COVID-19 selon l'âge (d'après Hu B. et al, (11))</b> .....   | 62  |
| <b>Figure 19 : Principe de la RT-PCR (a) et exemples de courbes d'amplification (b)</b> .....  | 63  |
| <b>Figure 20 : Procédure du prélèvement nasopharyngé pour la détection du SARS-CoV-2 par RT-PCR</b> .....  | 64  |
| <b>Figure 21 : Principe des tests immunochromatographiques des TROD antigéniques</b> .....   | 66  |
| <b>Figure 22 : Principe du test sérologique ELISA SARS-CoV-2 (Röltgen et al., (166))</b> .....   | 67  |
| <b>Figure 23 : Progression temporelle des différents analytes spécifiques à la COVID-19</b> .....  | 70  |
| <b>Figure 24 : Cibles thérapeutiques potentielles au sein du cycle réplcatif du SARS-CoV-2 (Hu B et al., (11))</b> .....   | 72  |
| <b>Figure 25 : Modélisation du pourcentage de réduction des cas de SARS-CoV-2 au pic épidémique, selon le R0, la couverture vaccinale, et le taux d'exposition de la population au pathogène (Bartsch S et al., (178))</b> ..... | 74  |
| <b>Figure 26 : Les principaux facteurs à l'origine d'une relative protection des enfants vis-à-vis de la COVID-19 comparativement aux adultes (d'après Han X et al., (5))</b> .....  | 86  |
| <b>Figure 27 : Distribution des taux d'hospitalisation (a), des taux d'hospitalisation pour COVID-19 sévère (b) et des taux de mortalité par classe d'âge (c), au 13 mai 2020 (données ECDC, (250))</b> .....                    | 88  |
| <b>Figure 28 : Présentation clinique du MIS-C (d'après Belhadjer Z et al., (255))</b> .....  | 89  |
| <b>Figure 29 : Incidence des cas de maladie de Kawasaki au General Paediatric Unit of Hospital Papa Giovanni XXIII (Bergamo, Italy) depuis le 1er janvier 2015 (d'après Verdoni L et al., (256))</b> .....                       | 90  |
| <b>Figure 30 : Schéma et objectifs de l'étude</b> .....  | 96  |
| <b>Figure 31 : Principe de la séroneutralisation</b> .....   | 102 |

|   |     |
|---|-----|
| Figure 32 : Répartition des symptômes recueillis chez les 75 patients .....   | 105 |
| Figure 33 : Répartition des prescriptions selon le service pédiatrique HUS prescripteur .....   | 111 |
| Figure 34 : Distribution des ct des RT-PCR positives par classe d'âge .....   | 112 |
| Figure 35 : Incidence cumulée des nouveaux cas pédiatriques SARS-CoV-2+ du 01/03/2020 au 09/05/2020 par tranche d'âge .....   | 113 |
| Figure 36 : Répartition temporelle des cas pédiatriques et adultes dépistés positifs au laboratoire de virologie des HUS du 01/03/2020 au 09/05/2020.....                                   | 114 |
| Figure 37 : Distribution des lieux de résidence des patients pédiatriques diagnostiqués positifs au SARS-CoV-2 durant la première vague pandémique.....                                     | 116 |
| Figure 38 : Tableaux synoptiques des transmissions de COVID-19 au sein de 11 foyers.....  | 117 |
| Figure 39: Evolution du taux d'immunoglobulines chez les 11 patients séropositifs .....   | 125 |
| Figure 40: Résultats du test de séroneutralisation chez 5 patients séropositifs.....  | 127 |
| Figure 41: Droite de corrélation entre (a) titre initial d'IgG (en AU/ml) et log IC50 (b) âge des patients et log IC50 (b) .....  | 128 |
| Figure 42 : Comparaison des valeurs absolues de 8 paramètres biologiques entre enfants positifs et négatifs au SARS-CoV-2 sur diagnostic moléculaire et/ou sérologique .....                | 132 |
| Figure 43 : Odds Ratio sur quelques caractéristiques d'intérêt des enfants positifs au SARS-CoV-2 comparativement aux enfants négatifs sur diagnostic moléculaire et/ou sur sérologie ..... | 133 |
| Figure 44 : Répartition des prescriptions selon le service pédiatrique HUS prescripteur .....   | 136 |
| Figure 45 : Distribution des ct des RT-PCR positives par classe d'âge au moment du diagnostic ...   | 137 |
| Figure 46 : Incidence cumulée des nouveaux cas pédiatriques SARS-CoV-2+ du 12/05 au 31/10/2020 par tranche d'âge .....  | 138 |
| Figure 47 : Répartition temporelle des cas pédiatriques et adultes dépistés positifs au laboratoire de Virologie des HUS du 12/05 au 31/10/2020 .....                                       | 139 |
| Figure 48 : Tableaux synoptiques des transmissions de COVID-19 au sein de 16 foyers.....  | 141 |
| Figure 49 : Tableaux synoptiques des transmissions de COVID-19 au sein de 16 foyers.....  | 142 |
| Figure 50 : Nombre de nouveaux cas pédiatriques COVID-19 diagnostiqués par semaine sur la période du 01/03 au 31/10/2020.....   | 150 |
| Figure 51 : Dynamiques de transmission virales supposées en population pédiatrique.....   | 151 |

## TABLE DES TABLEAUX

|   |            |
|---|------------|
| <b>Tableau 1 : Caractéristiques radiologiques et biologiques de patients atteints de COVID-19 .....</b>   | <b>61</b>  |
| <b>Tableau 2: Caractéristiques des quatre principaux vaccins autorisés en France au printemps 2021</b>  | <b>73</b>  |
| <b>Tableau 3: Caractéristiques démographiques de cohortes pédiatriques SARS-CoV-2+.....</b>   | <b>77</b>  |
| <b>Tableau 4 : Sources de transmission rapportées dans 8 études pédiatriques .....</b>  | <b>78</b>  |
| <b>Tableau 5 : Cas secondaires de SARS-CoV-2 en milieu scolaire, synthèse de 7 études .....</b>   | <b>79</b>  |
| <b>Tableau 6 : Comorbidités présentes chez les enfants infectés par le SARS-CoV-2 .....</b>   | <b>92</b>  |
| <b>Tableau 7 : Performances analytiques des tests sérologiques de détection des IgA, IgG et IgM anti-SARS-CoV-2 utilisés au laboratoire de Virologie des HUS (d'après (167) (272) (273)).....</b> | <b>101</b> |
| <b>Tableau 8 : Caractéristiques socio-démographiques des 75 patients .....</b>  | <b>104</b> |
| <b>Tableau 9 : Profil des 3 patients positifs en ELISA Euroimmun.....</b>   | <b>106</b> |
| <b>Tableau 10 : Caractéristiques socio-démographiques des 519 enfants dépistés au laboratoire de Virologie des HUS entre le 01/03/2020 et le 11/05/2020 inclus .....</b>                          | <b>110</b> |
| <b>Tableau 11 : Données virologiques des patients testés par tranche d'âge.....</b>   | <b>112</b> |
| <b>Tableau 12 : Présomption du résultat de la RT-PCR sur FNPH chez un autre membre de la fratrie ou chez un parent selon le résultat de la RT-PCR d'un enfant ou d'un parent .....</b>            | <b>118</b> |
| <b>Tableau 13 : Comparaison des caractéristiques démographiques, cliniques et iconographiques de 91 enfants en fonction du résultat de leur RT-PCR SARS-CoV-2 .....</b>                           | <b>121</b> |
| <b>Tableau 14 : Comparaison des données d'exposition entre patients à RT-PCR positive et à RT-PCR négative.....</b>   | <b>122</b> |
| <b>Tableau 15 : Description des 11 patients séropositifs.....</b>   | <b>124</b> |
| <b>Tableau 16 : Comparaison des caractéristiques démographiques, cliniques et iconographiques de 91 enfants positifs au SARS-CoV-2 sur diagnostic moléculaire et/ou sérologie.....</b>            | <b>130</b> |
| <b>Tableau 17 : Comparaison des données d'exposition entre patients positifs et négatifs au SARS-CoV-2 sur diagnostic moléculaire et/ou sérologique .....</b>                                     | <b>131</b> |
| <b>Tableau 18 : Comparaison des données biologiques entre patients positifs et négatifs au SARS-CoV-2 sur diagnostic moléculaire et/ou sérologique .....</b>                                      | <b>131</b> |
| <b>Tableau 19 : Caractéristiques socio-démographiques des enfants testés par RT-PCR sur FNPH entre le 12/05 et le 31/10/2020 .....</b>  | <b>134</b> |
| <b>Tableau 20 : Données virologiques des patients testés par tranche d'âge.....</b>   | <b>136</b> |
| <b>Tableau 21 : Présomption du résultat de la RT-PCR d'un autre membre de la fratrie ou d'un parent selon le résultat de la RT-PCR d'un enfant ou d'un parent.....</b>                            | <b>147</b> |

## LISTE DES ABREVIATIONS

ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ADE : *Antibody-Dependent Enhancement*

AHA : *American Heart Association*

ARAI : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

ARN : Acide Ribonucléique

ARNm: ARN messenger

CCL2 : *chemokine ligand 2*

CDC : *Center for Disease Control*

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLIA : *ChemiLuminescence ImmunoAssay*

COVID-19 : CoronaVirus Disease 2019

CoV : coronavirus

ct : *cycle threshold*

dds : date d'apparition des symptômes

ECDC : European Center for Disease prevention and Control (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies)

ELISA : *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

FNPH : Frottis NasoPHaryngé

FP : *fusion peptide*

GEODES : GEO Données En Santé publique

GHT : Groupement Hospitalier Territorial

GISAID : Global Initiative on Sharing All Influenza Data

GM-CSF : *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages)

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : hypertension artérielle

HE : hémagglutinine estérase

HRa : *Hazard Ratio*

HTA : Hypertension artérielle

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

IC50 : 50 % *inhibitory concentration*

IC95 % : intervalle de confiance à 95 %

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

IFN : interféron

IL-6/IL-8 : interleukine 6/ interleukine 8

IMC : indice de masse corporelle

IQR : intervalle interquartile

ISG : *Interferon-Stimulated Gene*

LABM : Laboratoire d'Analyse de Biologie Médicale

LB : lymphocytes B

LBA : liquide de lavage broncho-alvéolaire

LFA : *Lateral Flow Assay*

LT : lymphocytes T

MERS-CoV : *Middle-East Respiratory Syndrome Coronavirus*

MIS-C : *Multisystem Inflammatory Disorder temporally associated with COVID*

NET : *Neutrophil Extracellular Trap*

NK : *Natural Killer* (lymphocytes)

Nsp : *non structural protein*

OMS (WHO): Organisation Mondiale de la Santé (*World Health Organization*)

OR : *Odds Ratio*

ORF : *open-reading frame*

OSCOUR : Organisation de la Surveillance COordonnée des Urgences

PAMP : *Pathogen-Associated Molecular Pattern*

PCR : *polymerase chain reaction*

PIMS-TS : *Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally associated with SARS-CoV-2*

pp1a: polyprotéine 1a

pp1b: polyprotéine 1b

Protéine E : protéine d'enveloppe

Protéine M : protéine de membrane

Protéine S: Protéine Spike ou protéine de surface

PRR : *Pathogen Recognition Receptor*

R0: taux de reproduction de base

RBD : *receptor binding domain*

RdRp : *ARN polymérase ARN dépendante*

RR : risque relatif

RT : *reverse transcriptase* (transcriptase inverse)

RT-PCR : *Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction*

SARS-CoV : *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*

SARS-CoV-2 : *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigue

SIDEP : Système d'Information de DEpistage Populationnel

SIL : Système Informatique du Laboratoire

SI-VIC : Solution Information sécurisée de gestion de VICtimes

SNP : *single nucleotide polymorphisms*

TDM : tomodensitométrie

TDR : test de diagnostic rapide

TLR : *Toll Receptor*

TMPRSS2 : *transmembrane protease serine 2*

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique

UNICEF : *United Nations International Children's Emergency Fund* (Fond des Nations Unies pour l'Enfance)

USI : unité de soins intensifs

VRS : virus respiratoire syncytial

# 1 Rappels bibliographiques

## 1.1 Le SARS-CoV-2

### 1.1.1 Historique : aux origines du virus

A la fin du mois de décembre 2019, plusieurs établissements de santé de Wuhan, dans la province de Hubei en Chine, ont signalé des cas de patients atteints de pneumonie atypiques d'étiologie indéterminée, avec fièvre, toux et gêne thoracique, voire une insuffisance respiratoire sévère (1). Grâce au séquençage de l'ARN viral à partir d'échantillons de lavage broncho-alvéolaire, des scientifiques chinois ont pu identifier le 9 janvier 2020 l'agent causal de cette maladie respiratoire émergente appelée COVID-19 (pour *CoronaVirus Disease 2019*) : un bêtacoronavirus (1 ; 2), appelé officiellement SARS-CoV-2 (3) (acronyme anglais de *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) par l'organisation mondiale de la santé (OMS).

Parmi les 27 premiers patients hospitalisés investigués, la plupart avaient fréquenté le Huanan Seafood Wholesale Market, un marché situé dans le centre-ville de Wuhan vendant des fruits de mer, volailles et animaux sauvages (4), rapidement désigné comme source initiale de cette épidémie (5). Cependant, une étude rétrospective fait état d'un patient symptomatique au 1<sup>er</sup> décembre 2019 et n'ayant pas fréquenté ce marché (6), de même qu'un tiers des 41 cas signalés à Wuhan en décembre 2019 (7), suggérant que l'épidémie pouvait être antérieure à décembre 2019, et que l'épicentre pouvait ne pas être le marché de Wuhan.

Les maladies liées aux coronavirus sont des zoonoses<sup>1</sup>, et l'un des hôtes naturels le plus fréquemment rapporté est la chauve-souris, animal abritant régulièrement un véritable pool de souches virales différentes et qui constitue donc un candidat idéal pour le rôle de creuset virologique, où les génomes viraux vont pouvoir se recombiner, puis de maillon de transmission vers un hôte intermédiaire. C'est le cas pour les CoV endémiques saisonniers, mais aussi pour les CoV émergents tels que le SARS-CoV

---

<sup>1</sup> Zoonose : maladie liée à un virus issu d'un hôte animal avec transmission à l'Homme

(transmission d'un virus de chauve-souris à la civette palmée, puis à l'Homme) et le MERS-CoV (virus de chauve-souris transmis au dromadaire, puis à l'Homme). Chez cet hôte intermédiaire, s'opère une sélection de virus mieux adaptés aux récepteurs humains, et donc plus aptes à franchir la barrière d'espèce, notamment dans des pays où le trafic des animaux sauvages, la déforestation, la pratique d'élevages intensifs d'animaux exotiques et domestiques de façon simultanée dans des zones à forte densité humaine, sont monnaie courante.

L'analyse phylogénétique et génomique du virus exclut une descendance directe de SARS-CoV-2 à partir des autres coronavirus émergents (79 % d'identité avec le SARS-CoV ; 50 % d'identité avec le MERS-CoV) (2 ; 8), mais le rapproche plutôt de certains CoVs de chauve-souris identifiés chez *Rhinolophus affinis* et *Rhinolophus malayanus*, nommés respectivement RaTG13 et RmYN02, dont la séquence génomique comprend respectivement 96,2 % et 93,3 % d'homologie, et 90 % d'identité de séquence pour la protéine S considérée comme étant plus variable (8 ; 9).

Cependant, la comparaison génomique du SARS-CoV-2 à RATG13 révèle deux différences notables reflétant l'adaptation d'un virus animal à l'Homme :

- Des mutations dans le *receptor binding domain* (RBD) de la protéine virale S, rendant ce domaine particulièrement adapté au récepteur humain qu'est l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) (10)
- Une insertion d'acides aminés basiques au niveau du site de clivage de la protéine S, la rendant susceptible à la furine protéase humaine, à l'origine d'une augmentation du pouvoir infectieux et de la pathogénicité de ce virus chez l'être humain (9 ; 10)

Cette divergence suggère que les CoV de chauve-souris ne peuvent être considérés que comme de potentiels précurseurs évolutifs, mais pas comme les progéniteurs directs du SARS-CoV-2 (12). Restent à élucider les voies de passage du virus vers l'espèce humaine.

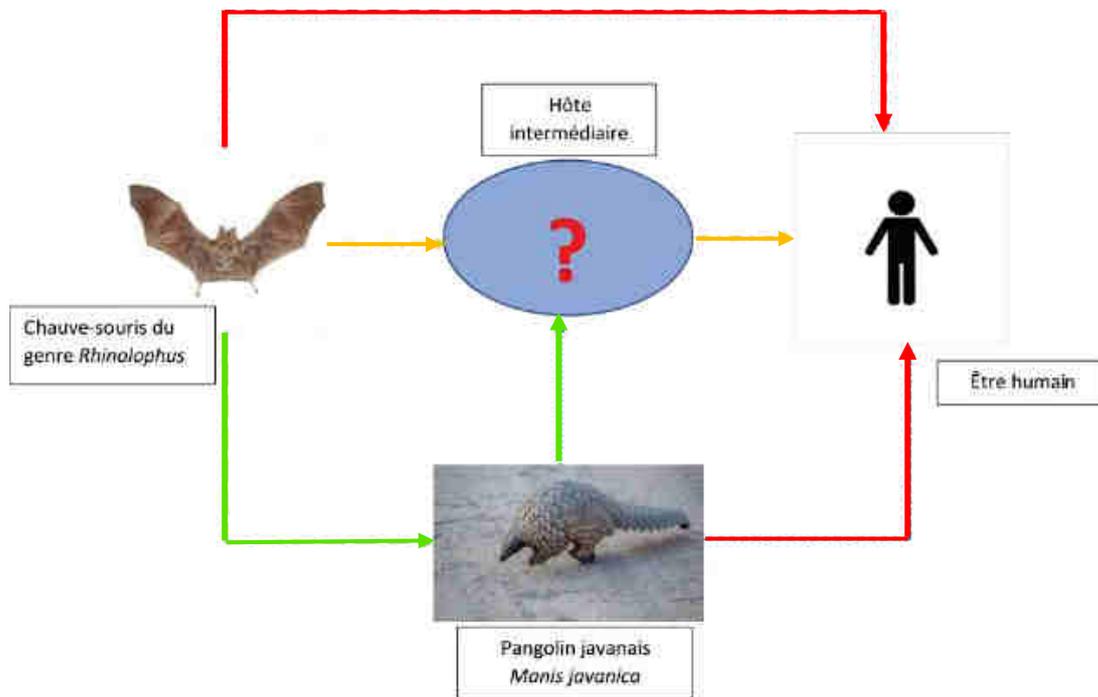
Une première hypothèse du serpent a rapidement été écartée (13), aucun CoV n'étant connu à ce jour chez les animaux à sang froid.

L'attention s'est ensuite portée sur les animaux vendus sur le marché de Wuhan, et notamment le pangolin, un mammifère faisant l'objet d'une consommation illégale en Chine (14). En effet, de multiples virus étroitement liés au SARS-CoV-2 ont été identifiés dans les tissus de pangolins javanais *Manis javanica*, avec un RBD identique à celui du SARS-CoV-2 dans les cinq résidus critiques pour la liaison au récepteur (15), suggérant ainsi que ces animaux sont des hôtes possibles du virus. Cependant, les CoV du pangolin connus à ce jour ne présentent pas plus de 92 % d'identité génomique globale avec le SARS-CoV-2 (16). Il est donc peu probable que les pangolins soient le réservoir du SARS-CoV-2, mais ceux-ci ont plus vraisemblablement acquis le virus après avoir été contaminés par leurs propres hôtes naturels.

Le chaînon manquant, l'hôte intermédiaire, reste inconnu à ce jour. Outre le récepteur ACE2 humain, le SARS-CoV-2 reconnaît également l'ACE2 du porc, du furet, du singe rhésus, de la civette, du chat, du pangolin, du lapin et du chien (8 ; 17), ce qui élargit l'éventail d'hôtes potentiels du SARS-CoV-2. Tous ne sont cependant pas permissifs à l'infection.

Outre l'hypothèse d'une origine naturelle au SARS-CoV-2, certains ont rapidement dénoncé une origine synthétique du virus avec échappement accidentel de laboratoire. Cette hypothèse a été rapidement rejetée malgré les débats récurrents dans la sphère publique au vu de l'absence de trace probante de manipulation génétique au sein du génome de SARS-CoV-2, ainsi que l'absence de séquence significativement similaire à celle de HIV (vecteur couramment employé en thérapie génique) ; en revanche, bien qu'aucun élément n'oriente vers un incident de biosécurité depuis l'institut de virologie de Wuhan, l'hypothèse ne peut être formellement écartée.

La source du SARS-CoV-2 n'est donc toujours pas déterminée et fait encore débat aujourd'hui. Cette éternelle question de l'origine est cruciale afin d'appréhender les mécanismes de franchissement de barrière interspécifique, cela afin de les prévenir via des stratégies vaccinales et de contrôle adaptées, et de se protéger d'une nouvelle virose émergente capable d'ébranler la société sur un plan mondial.



**Figure 1 : Scénarios possibles de la transmission à l'espèce humaine du SARS-CoV-2**

Rouge : scénario peu probable  
Jaune : scénario possible, mais manque de données pour l'étayer  
Vert : scénario probable

**Pour résumer :**

- Tous les éléments de preuve convergent vers une origine naturelle du SARS-CoV-2.
- L'origine synthétique semble peu probable, bien qu'un incident de biosécurité ne puisse être formellement écarté.
- Le SARS-CoV-2 résulte très probablement d'une recombinaison de l'ARN viral entre des CoV de chauve-souris et d'un hôte intermédiaire dont l'identité est encore inconnue.

1.1.2 Historique : chronologie d'une pandémie mondiale

La Chine du Sud et l'Asie du Sud-Est, fortement intégrées dans le marché international et touristique, présentent par ailleurs toutes les caractéristiques d'intensification agricole et d'élevage à l'origine d'un rapprochement population humaine – population animale sauvage, favorable à l'émergence de nouvelles maladies infectieuses à potentiel pandémique.

- **En Chine**

**Dès janvier-février 2020**, la Chine connaît dans l'ensemble de ses provinces une flambée épidémique, facilitée par les trajets interurbains des citoyens à l'approche du festival du Nouvel An.

Le **24 janvier 2020**, une équipe de médecins de Hong Kong et de Shenzhen décrit pour la première fois plusieurs cas intra-familiaux (6), tandis qu'un nombre croissant de clusters familiaux et infections nosocomiales en établissements de soins sont signalés, fournissant des preuves évidentes de l'existence d'une transmission interhumaine intense de ce nouveau virus (4 ; 6 ; 18).

Pour contrôler la COVID-19, la Chine décrète le **23 janvier** la mise en quarantaine de la ville de Wuhan, avec restriction de toutes les activités de plein air et des rassemblements, et fermeture de toutes les infrastructures publiques (19). Le pic épidémique est atteint en février, avec plus de 3 000 nouveaux cas confirmés par jour (20), et la levée du confinement à Wuhan est décidée le **7 avril**.

Cependant, malgré la tendance à la baisse en Chine, la grande contagiosité du SARS-CoV-2 et l'abondance des voyages internationaux mènent à une propagation internationale de la COVID-19.

- **Au niveau mondial**

La situation épidémique connaît une évolution fulgurante au niveau mondial, après un premier cas d'exportation hors de la Chine continentale signalé le **13 janvier 2020** en Thaïlande. Le virus se propage alors via des voyageurs vers différents pays sur tous les continents, passant inaperçu, n'étant signalé que de façon retardée, ce qui a contribué à l'extension de l'épidémie. Une étude rétrospective réalisée en France a en effet détecté le SARS-CoV-2 par RT-PCR dans un échantillon stocké provenant d'un patient ayant eu une pneumonie à la fin de l'année 2019, ce qui suggère (bien que l'hypothèse d'un résultat faussement positif ne puisse être exclue) que le SARS-CoV-2 pourrait s'y être propagé beaucoup plus tôt que le début officiel de l'épidémie en France (21).

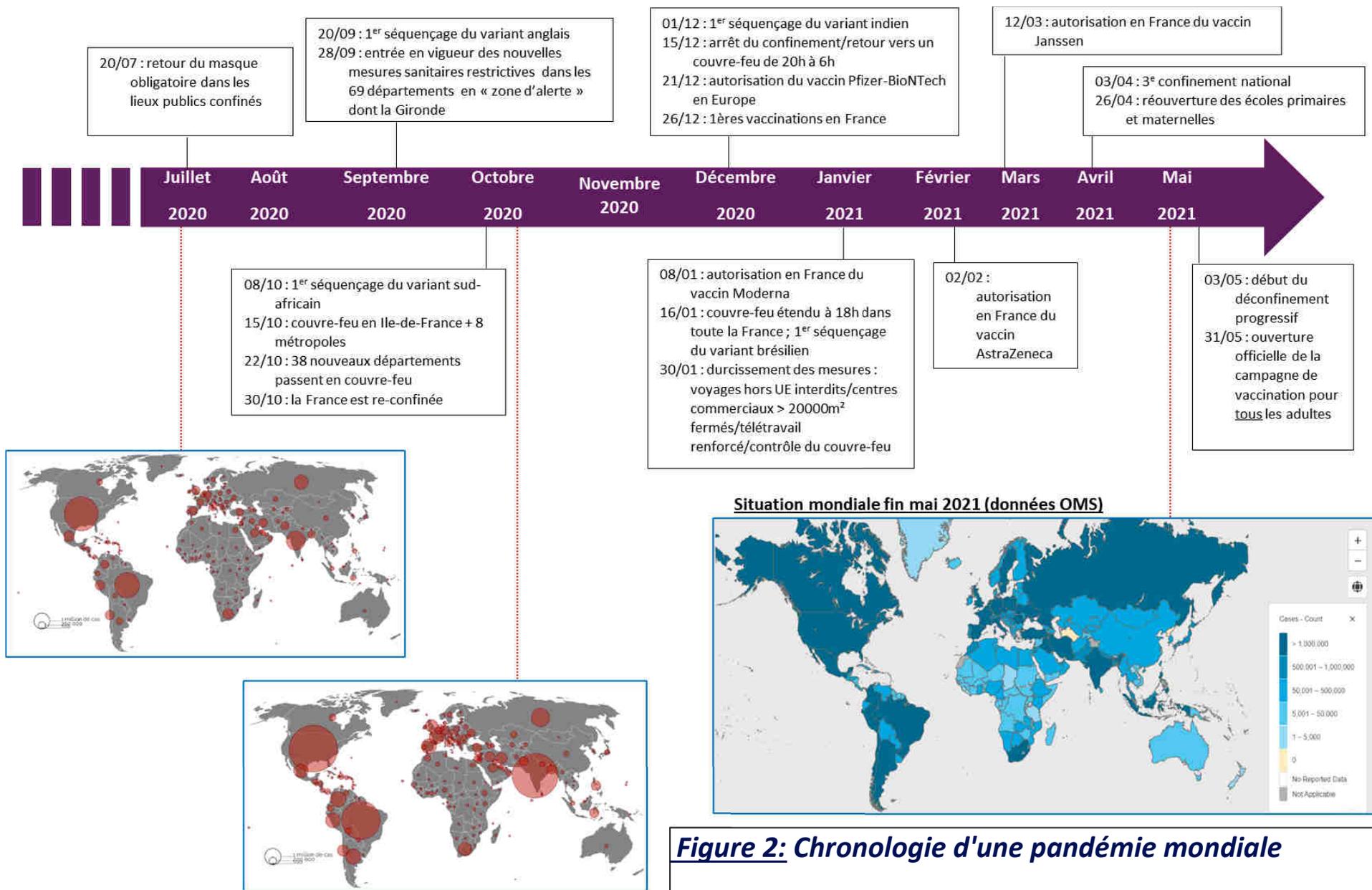
Les foyers secondaires s'intensifient fin janvier 2020 en Corée du Sud, au Japon et à Singapour, tandis que de nouveaux foyers apparaissent en Iran, puis en Europe. Le **24 janvier 2020**, le premier cas de COVID-19 est signalé, en France (24). C'est alors le début d'une diffusion communautaire épidémique et durable du virus, sans lien identifié avec des cas importés de Chine. Le **30 janvier 2020**, l'OMS déclare la COVID-19 « urgence de santé publique de portée internationale » (23), avant de la qualifier officiellement de « pandémie » le **11 mars 2020**, devant le nombre croissant et incontrôlable de clusters signalés à travers le monde (19).

Succédant à l'Italie, la France entre en « stade 3 » d'épidémie active sur le territoire (cf [Annexe 1 les stades épidémiques](#)) le **14 mars 2020**, à minuit, avec mise en place de mesures de distanciation sociale et fermeture de tous les lieux de regroupements non indispensables (cafés, restaurants, cinémas, discothèques...). Le **17 mars 2020**, un dispositif de confinement pour réduire à leur strict minimum les contacts et les déplacements est instauré jusqu'au **11 mai 2020**. Une étude de modélisation de l'Institut Pasteur suggère alors qu'entre 3 et 7 % des Français auraient contracté le SARS-CoV-2.

Le **27 mai 2020**, les Etats-Unis dénombrent plus de 100 000 décès dus à la COVID-19 (26). **Début juin**, alors que la pandémie s'essoufle en Asie et en Europe, la situation s'aggrave en Amérique du Sud. Le **7 juin 2020**, la barre des 400 000 décès au niveau mondial est franchie.

Au mois d'**octobre 2020**, il n'existe toujours pas de thérapeutique, tandis que la courbe du nombre de cas reprend une pente ascendante en France et dans le reste de l'Europe, et que de nouveaux variants voient progressivement le jour (variant britannique séquencé pour la première fois le **20 septembre** ; variant sud-africain le **8 octobre** ; variant indien le **1<sup>er</sup> décembre**). Face à la menace imminente d'une deuxième vague épidémique, un nouveau confinement est décidé en France le **30 octobre**, levé le 15 décembre à la faveur d'un couvre-feu et de restrictions de déplacement, dans l'espoir que l'arrivée des premiers vaccins développés par Pfizer (autorisé le **21 décembre**), Moderna (autorisé le **8 janvier 2021**), et AstraZeneca (autorisé le **2 février 2021**) puisse endiguer le cours de la pandémie. Face à une recrudescence inquiétante du nombre de cas hospitalisés chez une population même jeune, liés à l'émergence des nouveaux variants malgré la vaccination en France des populations les plus à risque, un nouveau confinement national est mis en place le **3 avril 2021**, pour une durée de 1 mois. Selon les chiffres de l'Université Johns Hopkins, **au 5 juin 2021**, il est enregistré plus de 170 millions de cas de COVID-19, avec en tête les Etats-Unis (> 33 millions), dont plus de 3,7 millions de décès (26).





Source : Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC), données retraitées par Le Temps. Site consulté le 20/10/20 (<https://labs.letemps.ch/interactive/2020/carte-coronavirus-monde/>).  
 Données OMS : [WHO Coronavirus \(COVID-19\) Dashboard](https://covid19.who.int/) | [WHO Coronavirus \(COVID-19\) Dashboard With Vaccination Data](https://covid19.who.int/vaccinations) (site consulté le 04/06/2021)

### 1.1.3 Structure du SARS-CoV-2 et organisation génomique

- **Classification**

Le SARS-CoV-2, d'un diamètre de 100-160 nm, appartient à la famille des *Coronaviridae*. Les CoV sont un groupe de virus enveloppés à ARN simple brin de polarité positive (27), causant des infections respiratoires et digestives chez de nombreux mammifères et oiseaux. Ils sont divisés en 4 genres (*AlphaCoVs*, *BétaCoVs*, *GammaCoVs* et *DeltaCoVs*) (28).

Chez l'Homme, les CoV les plus courants (deux alphaCoV : HCoV-229E, -NL63 ; et deux bêtaCoV : HCoV-OC43 et -HKU1) circulent en permanence dans la population générale en hiver et au début du printemps, provoquant des rhumes parfois associés à de la fièvre et une odynophagie. Trois bêtaCoV hautement pathogènes d'émergence récente ont déjà provoqué des épidémies de grande envergure au cours des deux dernières décennies : le SARS-CoV, le MERS-CoV, et actuellement le SARS-CoV-2.

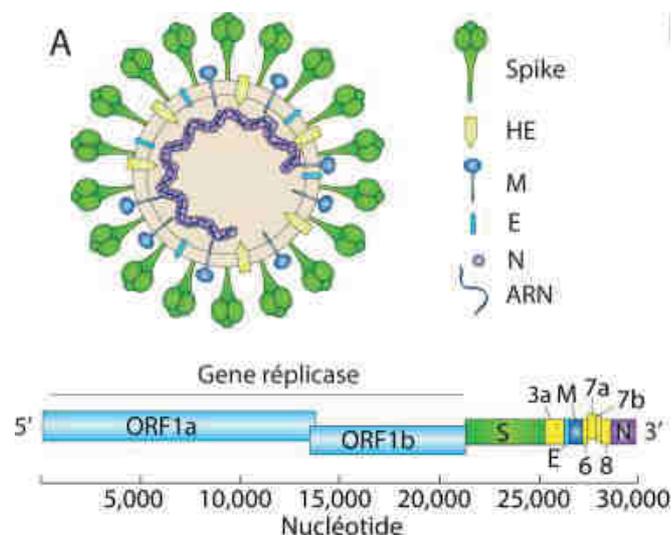
Initialement, deux types de SARS-CoV-2 ont été définis, L et S (29), suite à la mise en évidence de deux polymorphismes nucléotidiques (SNP, *single nucleotide polymorphisms*). Le type L, majoritaire au début de la pandémie, était plus contagieux et agressif que le type S. Ce type L a ensuite été subdivisé en deux clades : le clade G, portant une mutation caractéristique, D614G, dans le RBD de la sous-unité S1, et le clade V. A partir de mars 2020, c'est le variant D614G qui circule le plus activement (plus de 90 % des souches circulantes en France). Des charges virales plus élevées ont été constatées chez les patients porteurs de ce variant, suggérant que cette altération a pu augmenter la transmissibilité des souches porteuses (30), mais les données cliniques ne montrent aucun lien significatif entre l'altération D614G et la gravité de la maladie (31). Benvenuto et al. (32) ont suggéré que cette mutation augmenterait la capacité de torsion de la protéine S, favorisant sa liaison au récepteur.

- **Organisation génomique du SARS-CoV-2**

Son très long génome, composé d'environ 30 000 nucléotides, est constitué de régions 3' et 5' non codantes flanquant une grande région codante, dont les deux tiers à l'extrémité 5' sont composés de deux *open-reading frames* (ORF) chevauchants (*orf1a* et *orf1ab*) codant pour un gène réplisase qui sera traduit en deux polyprotéines *pp1a* et *pp1ab*. Celles-ci seront ensuite clivées en 16 protéines non

structurelles (*nsp 1* à *nsp 16*) qui s'assembleront pour former le complexe de réplication/transcription (ou complexe réplicase) indispensable à la réplication virale (12). Ce complexe comprend notamment une ARN polymérase ARN dépendante (RdRp) capable de réaliser des sauts de brin lors de la synthèse de l'ARN, ce qui contribue à l'évolution du génome viral et facilite les mécanismes de recombinaison. Le SARS-CoV-2 dispose également d'une exonucléase, *nsp4*, corrigeant les erreurs de réplication (33). Le tiers restant, en 3' du génome, code pour 9 protéines accessoires ainsi que pour les 5 glycoprotéines majeures de structure du virus :

- La protéine d'enveloppe (E)
- La protéine de membrane (M)
- L'Hémagglutinine Estérase (HE)
- La glycoprotéine Spike (S), protéine de surface trimérique formant des protubérances caractéristiques sur l'enveloppe virale, lui donnant ainsi un aspect en couronne (d'où le nom « corona »). Cette protéine S est le médiateur de l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes par le biais du récepteur ACE2
- La protéine de nucléocapside (N), hélicoïdale. Elle est complexée à l'ARN viral au sein d'une enveloppe phospholipidique portant les protéines E, M, S et HE. C'est une phosphoprotéine hautement immunogène, souvent utilisée comme marqueur dans les tests diagnostiques.



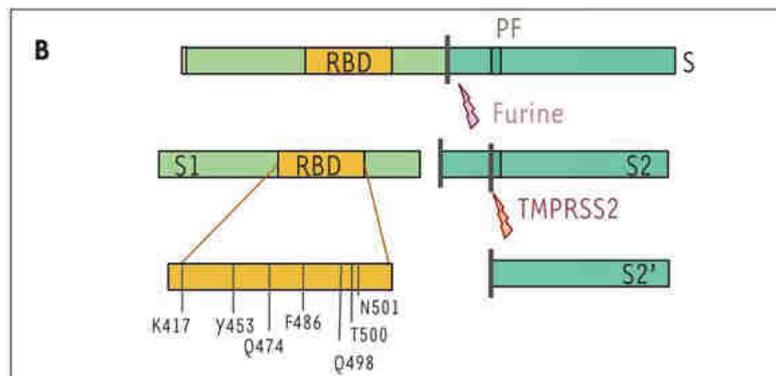
**Figure 3: Structure du SARS-CoV-2** (34)

- **La protéine S et le RBD**

La protéine S (1273 acides aminés), médiatrice de l'entrée virale, est tout d'abord synthétisée sous la forme d'un précurseur nécessitant deux clivages protéolytiques successifs afin d'activer sa fonction.

Le premier clivage, ou *priming*, catalysé par la furine protéase, génère deux sous-unités :

- Le domaine S1 déterminant la fixation sur le récepteur cellulaire (ACE2) via une région de 211 acides aminés à l'extrémité C-terminale, appelée RBD (*Receptor Binding Domain*). C'est la partie la plus variable du génome viral, permettant la reconnaissance et la liaison au récepteur ACE2 (35). C'est également une séquence hautement immunogène, constituant une cible privilégiée pour les anticorps neutralisants
- Le domaine S2. C'est la sous-unité S2 qui va être clivée une seconde fois via TMPRSS2, menant à la libération d'un peptide de fusion, essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire.



**Figure 4 : Représentation schématique de la protéine S et de ses deux étapes de maturation par clivage protéolytique** (36)

Depuis la première publication du génome du SARS-CoV-2, des phénomènes de mutation/délétion/recombinaison ont été mis en évidence au niveau de la protéine S, notamment au niveau du RBD, malgré la présence d'une exonucléase. Kim JS et al. (37) répertorient ainsi, sur 4254 séquences enregistrées dans la base GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data, accessible sur <https://www.gisaid.org>), 182 mutations non synonymes dans le gène S, dont 27 dans le RBD.

Cette variabilité du RBD implique une multitude de variants, avec des non seulement des phénotypes différents en termes de tropisme et de pathogénicité, mais aussi des capacités d'adaptation à l'hôte,

une affinité pour le récepteur, et une capacité d'échappement au système immunitaire différentes. Au 30 juin 2021, quatre variants sont plus particulièrement surveillés par l'OMS, il s'agit des variants *Alpha*, *Béta*, *Gamma* et *Delta* (cf. Annexe 2 : Principaux variants du SARS-CoV-2 au 30/06/2021). Ces variants présentent un risque de transmission accrue (au moins 25 %) comparativement au variant sauvage (38) et sont associés à des phénotypes plus sévères avec un risque accru d'hospitalisation (39). Si l'on compare maintenant la protéine S du SARS-CoV-2 à celle du SARS-CoV, des différences structurales ont été observées, notamment concernant cinq acides aminés du RBD d'importance capitale dans la liaison au récepteur ACE2. Ces différences sont à l'origine d'une liaison de plus forte affinité pour ACE2 chez le SARS-CoV-2 (cf. §1.1.4 Cycle répliatif viral).

Différentes études ont cependant démontré que la fixation de la protéine S à son récepteur n'en était pas plus efficiente, du fait notamment d'une conformation « couchée » du RBD, le rendant moins accessible pour son ligand ACE2 (35). Le RBD étant une région hautement immunogène, cette conformation permettrait ainsi de le « masquer » du système immunitaire de l'hôte.

Comment alors le virus se montre-t-il si infectieux avec une capacité de fixation amoindrie ? Une explication potentielle réside dans la mécanistique de l'entrée du virus au sein de la cellule hôte.

#### 1.1.4 Cycle répliatif viral

C'est le tropisme d'un virus qui définit l'ensemble des cellules dites « cibles », c'est-à-dire les cellules à la fois : (i) sensibles à l'infection car portant à leur surface un récepteur sur lequel le virus pourra s'attacher via une protéine d'attachement ; (ii) permissives, c'est-à-dire à l'intérieur desquelles toutes les étapes du cycle de réplication virale seront réalisées. Devant la présentation clinique très souvent respiratoire des patients avec évolution vers des pneumonies sévères, il a rapidement été suggéré que les cellules du rhino et de l'oropharynx, ainsi que le poumon, constituaient le tropisme primaire du SARS-CoV-2. Il a ensuite été découvert que ce virus, tout comme le SARS-CoV, utilisait le récepteur ACE2 afin de pénétrer dans la cellule hôte (8 ; 40). Ce récepteur est en fait une métalloprotéase impliqué dans la transformation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7. On le retrouve à la surface de nombreuses cellules, et notamment les pneumocytes, les entérocytes, les cellules endothéliales, les

cellules des muscles lisses artériels, et un certain nombre de structures nerveuses telles que le cortex cérébral, le striatum, l'hypothalamus et le tronc cérébral, ce qui explique l'importance du spectre clinique potentiellement induit par une infection au SARS-CoV-2.

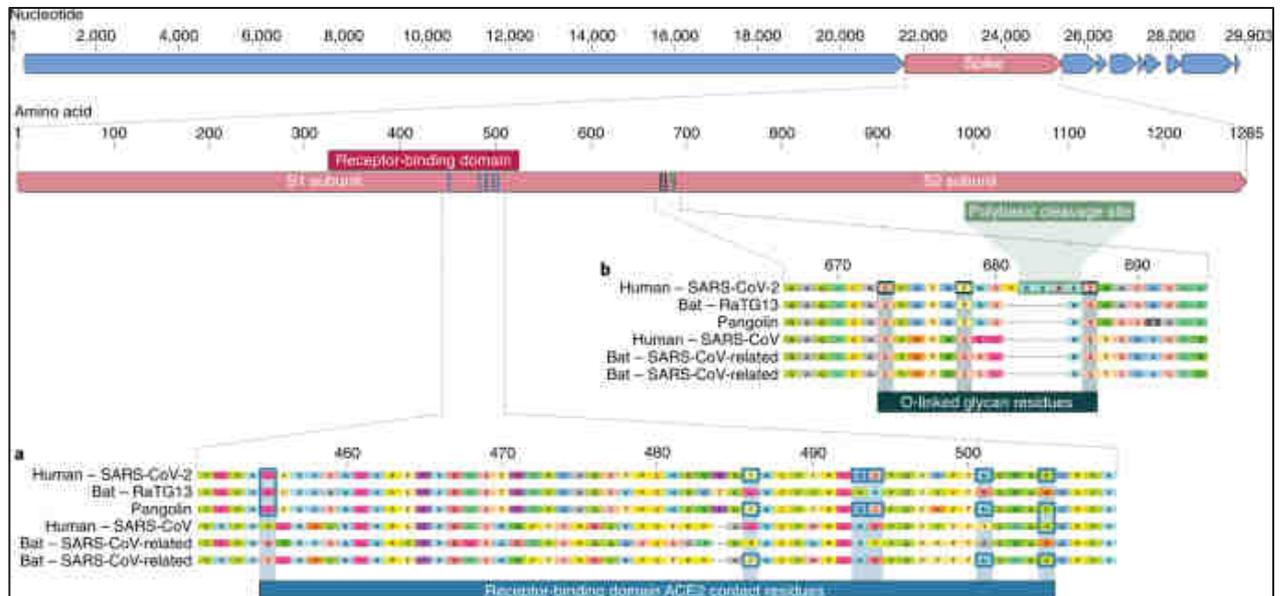
L'entrée du virus au sein de la cellule hôte commence par la liaison de la protéine S virale à son récepteur ACE2. Une activation protéolytique de la protéine S est nécessaire pour induire un changement de conformation du domaine S2 et ainsi découvrir le peptide de fusion permettant l'internalisation du virus au sein de la cellule hôte. L'efficacité de cette fusion dépend donc du clivage du site S1/S2 par les protéases de l'hôte, qui peut s'effectuer selon deux modalités :

- soit par la protéase TMPRSS2. Cette protéase est fortement exprimée dans plusieurs tissus, et est co-exprimée avec l'ACE2 dans les cellules épithéliales nasales, les poumons et les bronches, ce qui explique en partie le tropisme tissulaire du SARS-CoV-2 (42). La protéolyse médiée par TMPRSS2 conduit à une fusion de la membrane virale à la membrane cellulaire
- soit par la cathepsine L (40). La protéolyse médiée par la cathepsine L conduit cette fois-ci à une fusion entre la membrane virale et la membrane des endosomes cellulaires

Cependant, des analyses structurales de la protéine S du SARS-CoV-2 ont révélé que le RBD se trouve principalement en conformation dite « couchée » (35 ; 43 ; 44). Cette conformation particulière ne favorise pas la liaison avec son récepteur, mais est utile pour l'évasion immunitaire (43). Pour pallier à ce manque de disponibilité du RBD, le SARS-CoV-2 a développé deux stratégies qui lui sont propres comparativement au SARS-CoV :

- une insertion très spécifique de quatre acides aminés basiques au site de clivage S1/S2 au sein de la protéine S (10 ; 45) ([figure 5](#)). Cette insertion est reconnue comme site de clivage par une protéase intracellulaire ubiquitaire de type furine (46), ce qui va permettre l'activation de la protéine S indépendamment de l'expression de TMPRSS2 et des cathepsines L, et donc favoriser l'entrée du virus dans un plus grand nombre de cellules, ce qui majore le pouvoir infectieux du virus (43)

- une séquence très particulière de cinq acides aminés stabilisant la liaison du virus à la surface du récepteur ACE2 en établissant des contacts supplémentaires, suggérant une plus grande affinité de liaison pour ACE2 et ainsi une possible infectiosité accrue (43 ; 47) (figure 5).



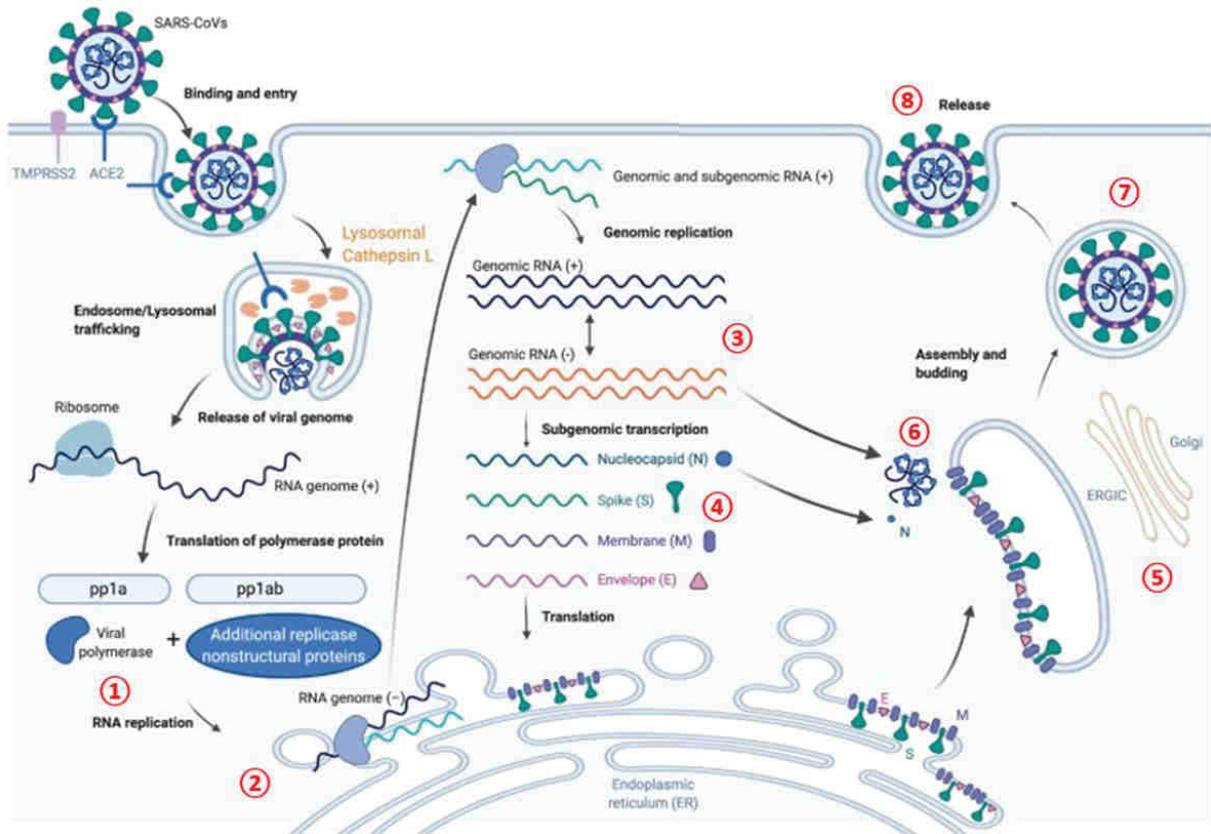
**Figure 5 : Particularités de la glycoprotéine de surface S chez le SARS-CoV-2 en comparaison à SARS-CoV et aux autres SARS-CoV-like virus génomiquement proches (11)**

- Alignement des séquences en acides aminés composant le RBD du SARS-CoV-2 et d'autres coronavirus apparentés → séquence spécifique de 5 acides aminés chez SARS-CoV-2
- Comparaison de la protéine S du SARS-CoV et d'autres coronavirus apparentés → insertion d'un site de clivage polybasique

Une fois le génome viral libéré dans le cytosol de la cellule hôte par l'un ou l'autre mécanisme d'entrée (via TMPRSS2 ou via la cathepsine L), s'ensuivent les étapes suivantes :

- traduction des ORF1a et ORF1b en deux polyprotéines *pp1a* et *pp1ab*, puis clivage de *pp1a* et *pp1ab* en nombreuses *nsps* individuelles et une **ARN-polymérase ARN-dépendante RdRp (1)**, s'assemblant en un large complexe de transcription/réplication
- Ce complexe, après **réarrangement du réticulum endoplasmique en vésicules à double membrane (2)** va permettre d'une part de reproduire **l'ARN viral (3)** et d'autre part la production de petits brins d'ARNm appelés ARN sous-génomiques
- **Les ARN sous-génomiques seront traduits en protéines de structure N, S, M et E des nouveaux virions (4)** eux-mêmes assemblés au sein de **l'appareil de Golgi (5)**.

- Les brins d'ARN de polarité positive sont quant à eux combinés avec la protéine N (6) pour former la nucléocapside, puis incorporés au sein des virions nouvellement synthétisés (7), qui pourront enfin bourgeonner à partir de la membrane plasmique cellulaire (8).



**Figure 6 : Cycle réplcatif du SARS-CoV-2 (48)**

## 1.2 La CoronaVirus Disease 2019 (COVID-19)

### 1.2.1 Données épidémiologiques

Les sujets de tous âges sont susceptibles d'être infectés par le SARS-CoV-2, avec un âge médian d'environ 50 ans (7 ; 18 ; 49 ; 50).

Cependant, les manifestations cliniques diffèrent selon l'âge, le processus de vieillissement prédisposant les individus à certaines maladies infectieuses, et la COVID-19 n'y fait pas exception. L'âge avancé est associé à une plus grande morbidité, à l'admission en unité de soins intensifs (USI), à la progression vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), à des fièvres plus élevées et à des taux de mortalité plus importants (51). D'une façon générale, les hommes âgés de plus de 60 ans

présentant des comorbidités semblent être plus susceptibles de développer une forme respiratoire grave engageant le pronostic vital, alors que la plupart des jeunes adultes et des enfants ne présentent que des formes bénignes voire asymptomatiques (49 ; 50 ; 52). Les comorbidités les plus souvent incriminées sont l'hypertension artérielle (15 à 30 %), le diabète (7 à 19 %) et les pathologies vasculaires (2,5 à 8 %) (50 ; 53 ; 54). De façon surprenante, les fumeurs ne représentent que 6 à 13 % des patients hospitalisés (50 ; 53). Ainsi, plusieurs études (53 ; 54) ont montré une association entre la présence d'une HTA, d'un diabète ou d'une coronaropathie et le risque de mortalité. Grasseli et al. (57) observe un taux de mortalité de 38 % sur 502 patients hypertendus contre 22 % sur 526 patients non hypertendus. Les hommes âgés de plus de 68 ans présentent un risque majoré de décès par insuffisance respiratoire, cardiopathie aiguë et/ou insuffisance cardiaque, indépendamment des antécédents de maladie cardiovasculaire (58). Enfin, la grossesse est associée à un sur-risque de formes graves et de décès (Risque Relatif (RR) = 1,7, Intervalle de confiance (IC) 95 % 1,2 – 2,4), quoique certaines limites méthodologiques (facteurs de confusion tels que nécessité d'une césarienne, non ajustement sur l'IMC...) soient à considérer (55 ; 56).

En France du 01/03/2020 au 09/02/2021, 320 180 patients ont été hospitalisés pour COVID-19 (59).

|                        | Depuis le 1 <sup>er</sup> mars 2020 |    |               |    |
|------------------------|-------------------------------------|----|---------------|----|
|                        | Retours à domicile                  |    | Décès         |    |
|                        | N                                   | %  | N             | %  |
| <b>Total</b>           | <b>235 717</b>                      |    | <b>56 478</b> |    |
| <b>Classes d'âge *</b> |                                     |    |               |    |
| <b>Total</b>           | <b>233 813</b>                      |    | <b>56 163</b> |    |
| 0-14 ans               | 2 735                               | 1  | 5             | <1 |
| 15-44 ans              | 28 502                              | 12 | 400           | 1  |
| 45-64 ans              | 59 200                              | 25 | 4 444         | 8  |
| 65-74 ans              | 45 985                              | 20 | 9 145         | 16 |
| 75 et +                | 97 391                              | 42 | 42 169        | 75 |

**Figure 7 : Nombre de retours à domicile et de décès lors d'une hospitalisation entre le 1er mars 2020 et le 9 février 2021, par classe d'âge, en France (59)**

L'âge médian des patients était de 73 ans, avec une légère prédominance masculine (53 %). 56 478 patients sont décédés, ce qui représente un taux de létalité de 17,6 %. 75 % de ces patients étaient âgés de plus de 75 ans, et 58 % étaient de sexe masculin. Une analyse exhaustive nationale des

données médico-administratives de la population française réalisée entre le 15 février et le 15 juin 2020 sur plus de 66 millions de personnes a également permis d'identifier un certain nombre de facteurs de risque d'hospitalisation et de décès (60). Durant la première vague, 134/100 000 personnes ont été hospitalisées pour COVID-19 et 24/100 000 en sont décédées à l'hôpital. Les personnes âgées de 70 à 74 ans présentent un risque de décès multiplié par 30 (Hazard Ratio (HRa) 32,77 IC95 % 25,16 – 42,67) et celles âgées de 90 ans et plus un risque multiplié par près de 300 (HRa 280,42 IC95 % 215,83 – 364,34) par rapport aux 40-44 ans. On retrouve une fois de plus le sexe masculin parmi les facteurs de risque de décès (HRa 2,08 IC95 % : 2,01 – 2,16). Enfin, la présence de certaines affections chroniques (d'autant plus si elles se cumulent) est associée à un risque accru d'hospitalisation et de décès pour COVID-19, avec en tête de liste trisomie 21, insuffisance rénale chronique terminale en dialyse, transplantation d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques. Il existe également un risque de décès multiplié par deux chez les patients de moins de 80 ans issus de milieux défavorisés. L'une des principales limites de cette étude est cependant la non prise en compte de l'obésité (IMC non renseigné dans les bases de données administratives). L'étude de Kaueffer et al. (61) incluant 1045 patients hospitalisés met en évidence la prépondérance de l'obésité en plus du sexe masculin chez les patients hospitalisés pour des formes sévères de COVID-19.

Concernant le taux de mortalité, il diffère selon les pays, mais est estimé entre 0,5 et 1 % par l'OMS (62). Une étude française portant sur 9184 sérums entre le 9 mars et le 17 mai 2020 a montré une séroprévalence augmentant de 0,41 % à 4,93 % entre le 15 mars et le 17 mai 2020, avec un taux de létalité au 17 mai 2020 à 0,84 % et un taux d'hospitalisation à 2,58 % (63).

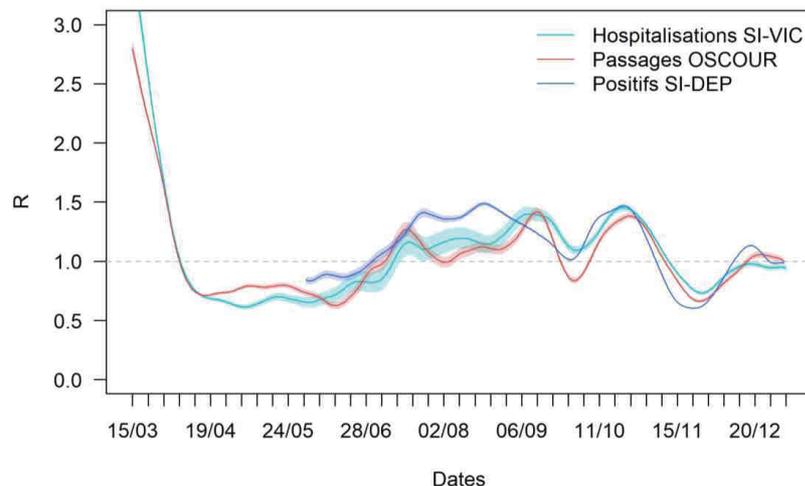
Sur la base d'un suivi précoce des cas de Wuhan au début de la pandémie, le nombre de reproduction  $RO^3$  était d'environ 2,2, avec un temps de doublement<sup>4</sup> de 7,4 jours. Un  $RO$  estimé en moyenne à 2,5 a été proposé durant la première vague pandémique pour le SARS-CoV-2 (64). Le  $RO$  est déterminé en

---

<sup>3</sup> nombre moyen d'individus immunologiquement naïfs qu'un sujet infecté peut contaminer après contact ; si le  $RO$  effectif est supérieur à 1, l'épidémie se développe, s'il est inférieur à 1, l'épidémie régresse

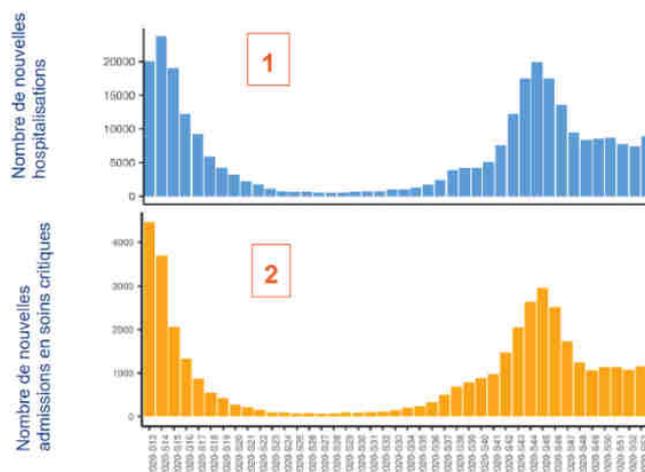
<sup>4</sup> Temps nécessaire pour doubler le nombre de sujets infectés

France métropolitaine à partir des données SI-DEP (tests RT-PCR et antigéniques positifs au SARS-CoV-2), des passages aux urgences pour suspicion de COVID-19 (données OSCOUR) ou encore des hospitalisations pour COVID-19 (données SI-VIC). Au 31/07/2021, il est estimé à 1,27.

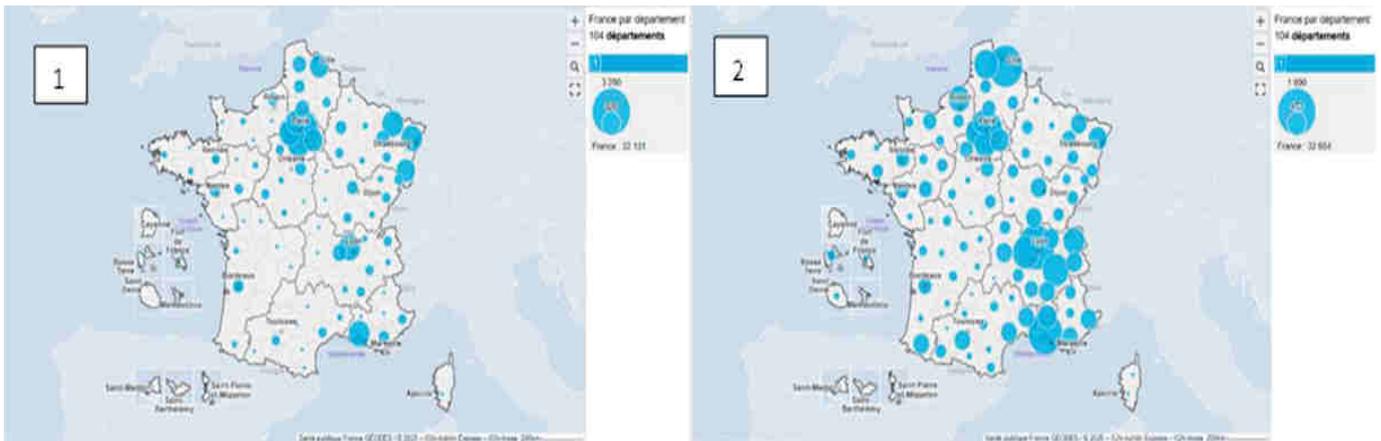


**Figure 8 : Evolution du nombre de reproduction  $R_0$  du 15/03/2020 au 02/01/2021 en France métropolitaine (65)**

Si l'on compare maintenant les données épidémiologiques de la première vague (mars-mai 2020, pic le 14 avril 2020) à celles de la deuxième vague (octobre – novembre 2020, pic le 12 novembre 2020) en France, on constate qu'à hospitalisations quasiment égales, le nombre de personnes transférées en services de soins critiques a diminué entre les deux vagues, ce qui reflète l'expérience acquise lors de la première vague par le personnel hospitalier dans la gestion des patients à formes sévères.



**Figure 9 : Nombre hebdomadaire de patients COVID-19 nouvellement hospitalisés (1) et de nouvelles admissions en services de soins critiques (2) depuis le 23 mars 2020, France (66)**



**Figure 10 : Evolution du nombre de personnes hospitalisées entre le 14 avril (1) et le 12 novembre 2020 (2) par région (67)**

Enfin, lors de la première vague, les zones les plus touchées étaient le Grand Est et l’Île-de-France, alors que la deuxième vague a touché l’ensemble des régions françaises, avec en particulier le Sud-Est, ce qui pourrait être le témoin d’une contagiosité accrue des nouveaux variants alors émergents durant cette seconde vague (cf. §1.1.2 Historique : chronologie d’une pandémie mondiale), mais aussi de dynamiques circulatoires des patients différentes.

## 1.2.2 Modalités de transmission

### 1.2.2.1 Voie de transmission principale : les gouttelettes respiratoires

Comme les premières descriptions de patients faisaient état de symptômes respiratoires, et d’une suspicion de propagation interhumaine parmi les contacts étroits (68 ; 69), la contagiosité du SARS-CoV-2 à des individus physiquement proches par le biais de **gouttelettes respiratoires** excrétées par une personne porteuse lorsqu’elle tousse ou éternue a rapidement été suggérée (7 ; 8).

**L’hypothèse d’une transmission par voie aérienne** via des particules beaucoup plus petites restant en suspension dans l’air à des concentrations élevées et pouvant diffuser à distance a très rapidement été avancée, et reste encore largement débattue aujourd’hui (70).

Plusieurs paramètres appuient l’hypothèse d’une transmission se faisant principalement par gouttelettes à courte distance, notamment le taux d’attaque secondaire (SAR) relativement faible au sein d’un même foyer (6 à 20 % (71 ; 72) pour le SARS-CoV-2, contre 85 % en moyenne pour la varicelle

ou la rougeole), traduisant une moindre contagiosité en situation de contact rapproché et prolongé avec un individu infecté. De la même façon, le R0 a été estimé entre 1,8 et 3,6 pour le SARS-CoV-2 (64), ce qui est très inférieur à celui de virus à transmission aérienne tels que la varicelle (R0 de 10-12) ou la rougeole (R0 de 15-18) (73), et ne corrobore donc pas l'existence d'une transmission de type air.

Par ailleurs, aucun virion infectieux du SARS-CoV-2 n'a été isolé en culture à partir de prélèvements d'air pourtant positifs en RT-PCR (74 ; 77), ce qui plaide peu en faveur de ce mode de transmission. Certains événements dits de « super-propagation » (75 ; 76), définis par la contamination d'un nombre de personnes important à partir d'un seul sujet infecté, y compris en l'absence de contact direct avec le cas index, ont déjà été rapportés, semblant sous-tendre un mécanisme de transmission de type air. Cependant toutes ces situations de « super-propagation » ont eu lieu dans des locaux mal ventilés, en condition de non port du masque chirurgical. Il est donc généralement admis que le virus se transmet principalement par le biais de gouttelettes respiratoires, et qu'il pourrait se propager par des aérosols lorsque les conditions de promiscuité et de mauvaise aération des lieux sont réunies, ou à l'occasion d'interventions médicales rapprochées à l'origine d'aérosolisation.

Les gouttelettes respiratoires posent en outre un problème de sédimentation sur les surfaces (ce sont les fomites) dans un rayon de deux mètres autour de l'individu, ce qui constitue un risque prolongé d'infection par transmission indirecte manuportée. Or, les RT-PCR réalisées sur des surfaces environnant un patient infecté retrouvent très fréquemment l'ARN du SARS-CoV-2 (78), mais dans la plupart des études, les cultures restent négatives, suggérant qu'aucun virion viable ne survit dans l'environnement du patient.

Concernant la cinétique de transmission, il existe depuis février 2020 des preuves d'une propagation potentielle du SARS-CoV-2 à partir de sujets jugés asymptomatiques (76 ; 79 ; 80) ou pré-symptomatiques (81 ; 82), soulignant la capacité du virus à coloniser et à se répliquer dans le tractus respiratoire dès les phases précoces de l'infection. Ces faits sont cependant difficiles à avérer, les cas secondaires pouvant avoir plusieurs patients sources possibles, et le caractère asymptomatique de l'infection du cas source dépendant de l'exhaustivité du recueil d'information et du suivi.

Biologiquement, des études montrent que la charge virale dans les prélèvements naso-pharyngés d'un patient asymptomatique sont similaires à celles de patients présentant des signes cliniques (83). De plus, si l'excrétion pharyngée est effectivement la plus importante à l'apparition des symptômes et durant trois à quatre jours en moyenne (83 ; 84), elle peut aussi **précéder** l'apparition des symptômes de deux à trois jours, plaidant là encore pour le potentiel d'une transmission en phase pré-symptomatique (80 ; 85) bien que l'absence de toux limite la transmission effective.

Par ailleurs, plusieurs études (86 ; 87 ; 88) de paires infectant-infecté et une méta-analyse basée sur le temps de génération<sup>7</sup> et la durée d'incubation (89) fournissent une estimation de la part des transmissions durant la phase pré-symptomatique autour de 50 %. Cependant, cette part est probablement sur-évaluée, du fait à l'inverse d'une sous-évaluation des transmissions post-symptomatiques liée à l'isolement des cas dès l'apparition des premiers signes.

**Pour résumer :**

- La transmission se fait **majoritairement par l'intermédiaire de gouttelettes respiratoires**, de façon directe ou indirecte manuportée via les fomites.
- Une transmission par voie aérienne serait possible dans des espaces bondés mal ventilés ou à l'occasion d'un geste à l'origine d'une aérosolisation.
- La contagiosité des virus retrouvés sur des prélèvements de surface est discutable.
- La transmission interhumaine peut se faire à partir de sujets pré ou asymptomatiques.

D'autres modes de transmission ont été évoqués et restent encore débattus.

*1.2.2.2 Voies de transmission alternatives*

Concernant la transmission féco-orale : elle a été considérée comme une voie potentielle de propagation interhumaine, notamment chez des jeunes enfants moins sensibilisés aux règles d'hygiène. En effet, des aérosols chargés d'ARN viral ont été retrouvés à proximité des cuvettes de toilettes, et l'ARN viral est détectable dans des prélèvements de selles chez environ 20 % des patients

---

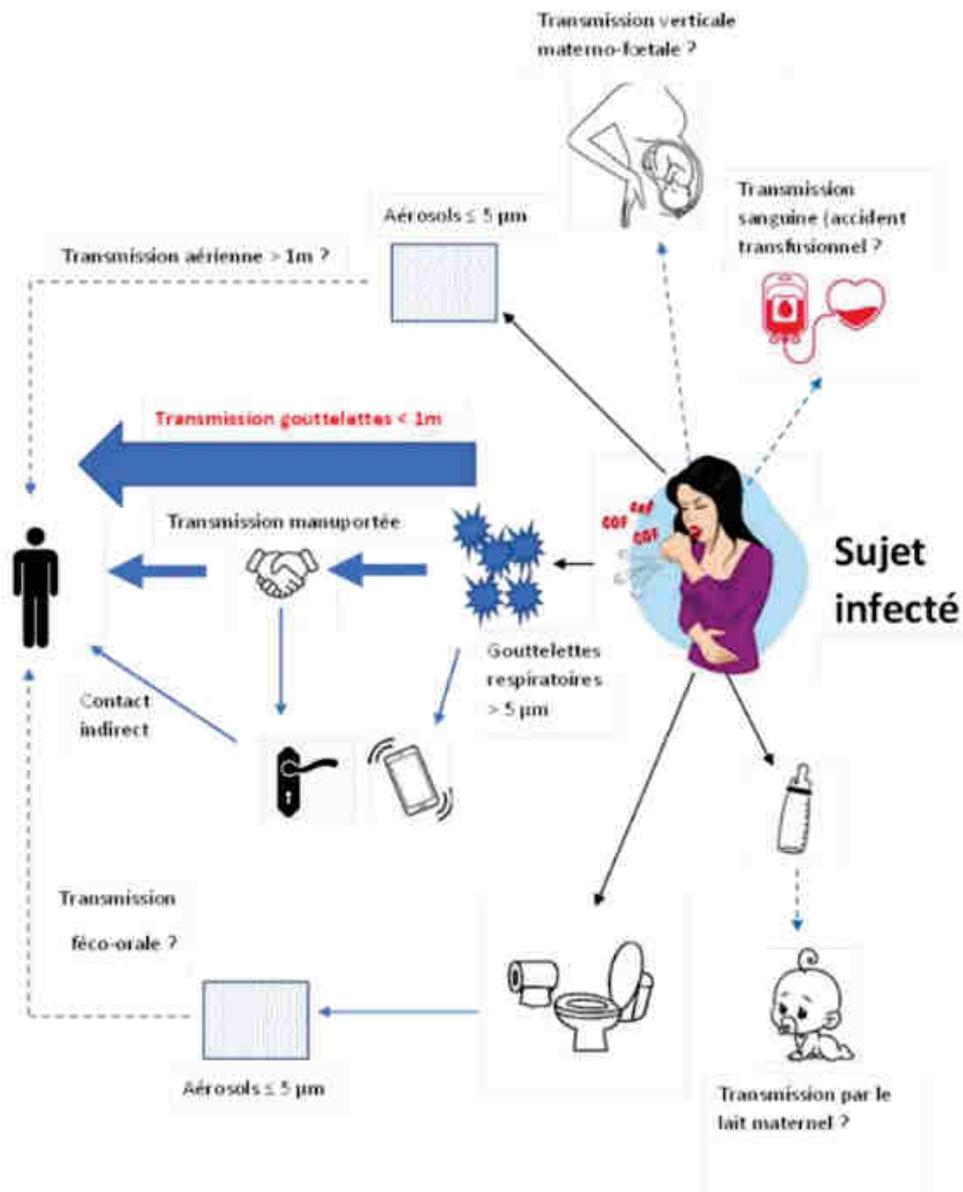
<sup>7</sup> délai entre le moment où une personne est infectée et le moment où elle infecte une autre personne, estimé à environ 3 à 4 jours dans le cas du SARS-CoV-2

atteints de COVID-19, suggérant que le SARS-CoV-2 peut être excrété de façon prolongée au niveau intestinal (90). Si certains virus ont effectivement pu être cultivés à partir des selles, il n'existe pas aujourd'hui d'étude épidémiologique prouvant une transmission féco-orale significative.

Concernant la transmission intra-utérine : l'ARN viral a été détecté dans le sang de certains patients, posant la question d'une transmission intra-utérine du virus. Ce risque existe au moins théoriquement puisque le récepteur ACE2 est largement exprimé dans le placenta (91). Malgré l'existence possible d'une virémie, cette transmission semble exceptionnelle, ainsi que le démontre une revue de la littérature n'ayant trouvé aucune preuve de transmission verticale à travers l'examen de 18 études (n=157 mères, et 160 nouveaux-nés) (92). Cependant, les données sont limitées par la rareté des études à ce sujet, avec des cohortes de faible effectif et l'absence de recherche du virus sur sang de cordon ou sur liquide amniotique (gold-standard pour prouver une transmission verticale).

Concernant le risque transfusionnel, une étude coréenne a fait état de 7 donneurs de sang asymptomatiques identifiés *a posteriori* comme porteurs du virus. Aucun des 9 receveurs de plaquettes ou de culots de globules rouges n'a été testé positif pour l'ARN du SARS-CoV-2 (93) mais plus de données sont nécessaires avant de conclure à l'existence ou non d'un risque transfusionnel.

Concernant la transmission par le lait maternel : dans une étude portant sur 48 échantillons de lait provenant de 32 femmes contaminées, un seul contenait le virus, tandis que des anticorps anti-SARS-CoV-2 ont été trouvés dans deux autres échantillons (94). Dans une autre étude (64 échantillons de lait maternel provenant de 18 mères COVID-19 positives), l'ARN viral a été détecté dans un seul échantillon, mais aucun virus capable de se répliquer n'a été isolé en culture (95). De la même façon, plusieurs études n'ont trouvé aucune preuve de la présence du SARS-CoV-2 dans les échantillons de lait (96 ; 97). Comme l'allaitement semble bénéfique via la transmission d'anticorps au nourrisson, il reste recommandé par l'OMS et UNICEF y compris pour les mères atteintes ou suspectes (98 ; 99).



**Figure 11 : Voies de transmission supposées du SARS-CoV-2 (d'après Harrison AG et al., 48)**

### 1.2.3 Physiopathologie de l'infection et réponse immunitaire

#### 1.2.3.1 Physiopathologie

- Inflammation et orage cytokinique

**1** Après pénétration du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte, certains motifs moléculaires viraux appelés PAMPs (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*), tels que l'ARN viral, sont détectés par des récepteurs de l'immunité innée (*Pathogen Recognition Receptors*, PRRs), notamment des capteurs cytosoliques et des récepteurs endosomaux de type Toll (TLR) particulièrement présents dans les

cellules immunitaires, qui déclenchent la production d'interférons (IFN) de type I et de médiateurs pro-inflammatoires. La cascade de signalisation induite par ces IFN de type I entraîne la fabrication de protéines antivirales codées par des gènes spécifiques (*Interferon-Stimulated Genes*, ISG). Au total, une réponse immunitaire antivirale se met en place, limitant la réplication virale dans les cellules infectées et dans les cellules voisines (48).

**2** Or, des expériences cellulaires *in vitro* ont montré un statut hyper-inflammatoire des cellules épithéliales respiratoires, des cellules dendritiques et surtout des macrophages pulmonaires et extra-pulmonaires (capables de sécréter de grandes quantités de cytokines inflammatoires et de chimiokines) dans les formes graves de COVID-19, dès les stades précoces de l'infection par le SARS-CoV-2 (100). L'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) de patients atteints de formes graves de COVID-19 a d'ailleurs permis de mettre en évidence une perte des macrophages résidents alvéolaires et des proportions plus élevées de neutrophiles pro-inflammatoires ainsi que de macrophages à profil pro-inflammatoire produisant notamment de grandes quantités de CCL2, une chimiokine impliquée dans le recrutement de monocytes circulant vers les organes, à l'origine d'une boucle de renforcement (101).

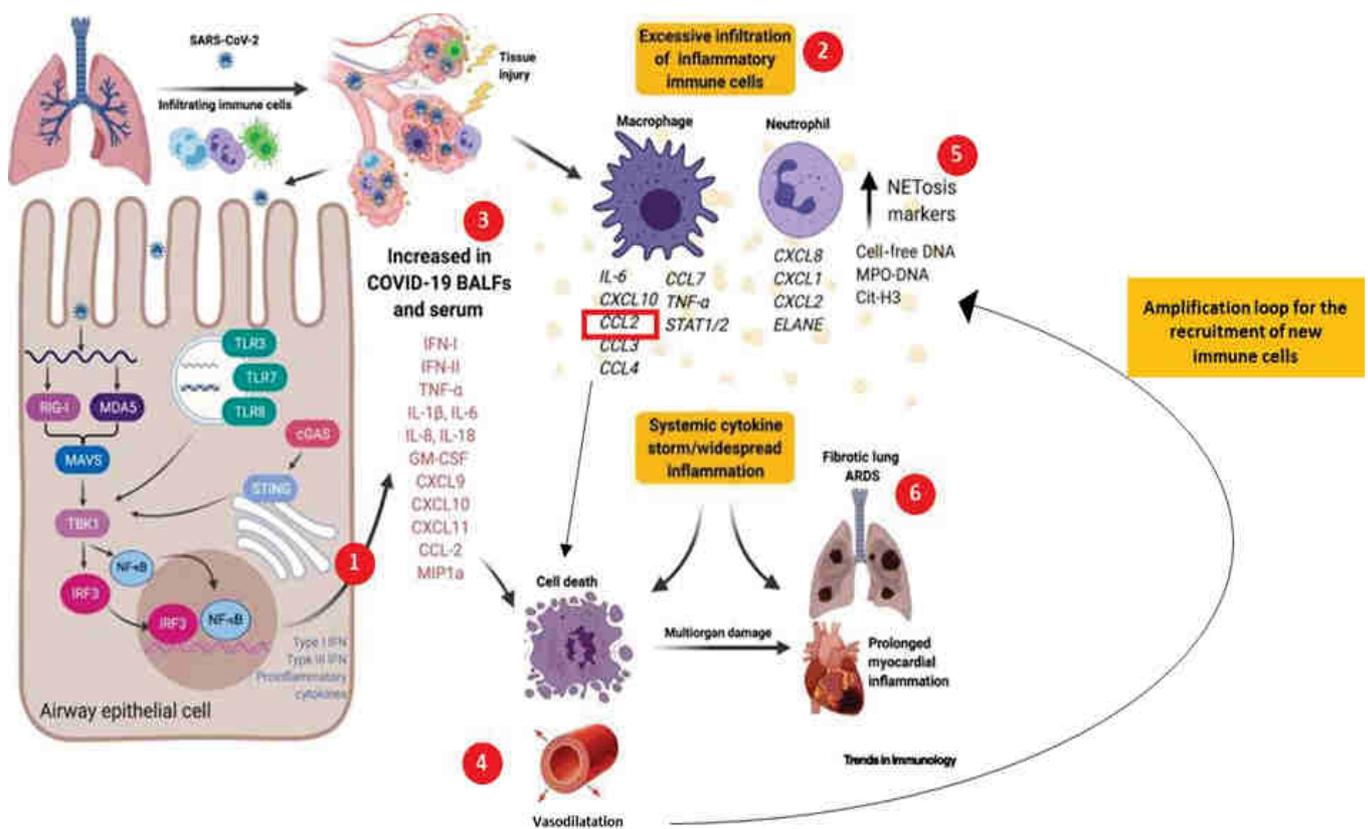
**3** Comme lors des infections à SARS-CoV, il se produit donc un syndrome de relargage cytokinique, ou « orage cytokinique », constitué de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, l'IL-8 ou le CCL2, chez les patients gravement atteints de COVID-19 comparativement aux patients atteints de formes plus légères (102 ; 103 ; 104). Ceci explique une dégradation de l'état de certains patients après 7 à 10 jours d'évolution, malgré une baisse de la charge virale (105).

Cet « orage cytokinique » amplifie les dommages tissulaires par le biais d'une vasodilatation et d'un dysfonctionnement endothélial avec régulation à la hausse des molécules d'adhésion leucocytaire, favorisant le recrutement de nouveaux macrophages activés et de neutrophiles. **4**

**5** Par ailleurs, les processus de NETose (fonction de piège des micro-organismes pathogènes via la libération de fibres d'ADN et de protéines par les polynucléaires neutrophiles) sont plus prononcés

chez les patients à forme sévère de COVID-19, impliquant la NETose comme facteur aggravant dans la pathogenèse de la COVID-19 (106).

La fuite vasculaire, l'altération de la barrière endothéliale et la destruction des cellules de l'hôte par le système immunitaire lui-même favorisent l'endothéliite et l'œdème aigu pulmonaire, ce qui limite alors les échanges gazeux, menant à une insuffisance respiratoire, voire un véritable SDRA, principale cause de décès chez les patients atteints de COVID-19 (7 ; 107). **6**



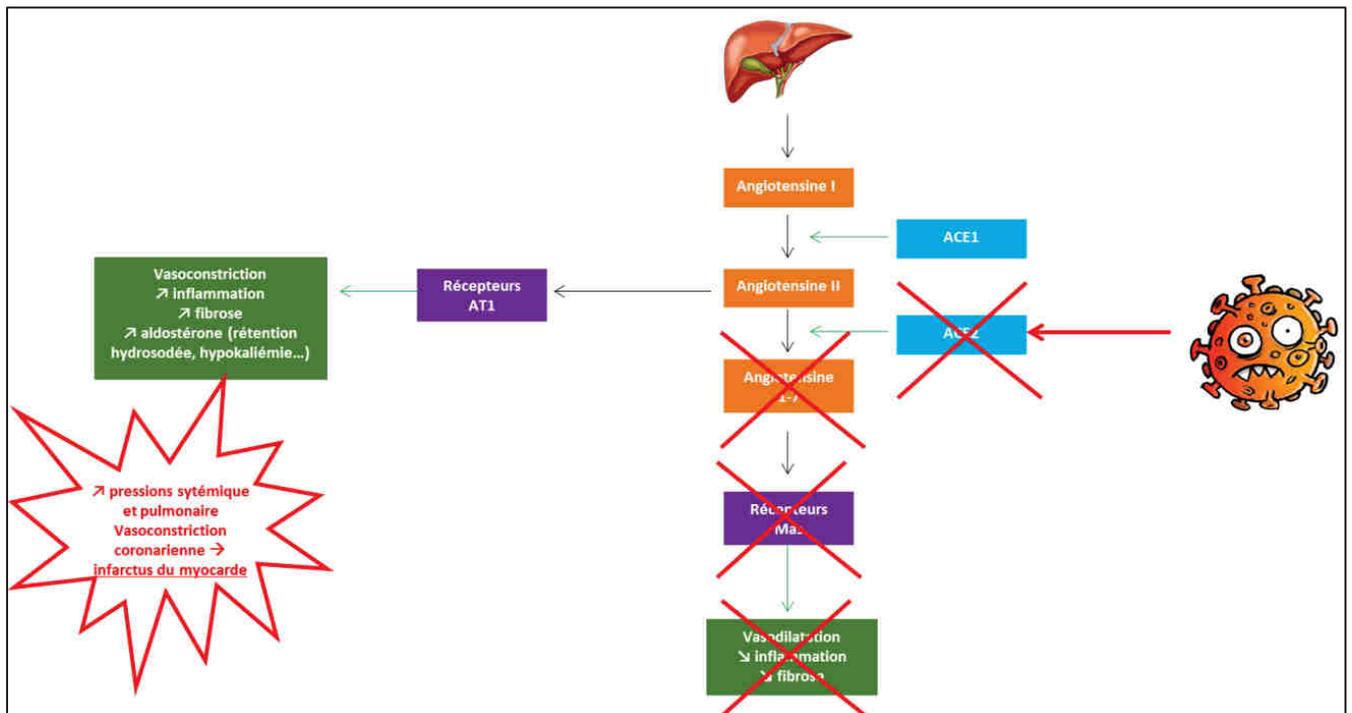
**Figure 12 : Pathogenèse du SARS-CoV-2 au niveau pulmonaire (d'après Harrison AG et al., (48))**

- Le rôle de l'ACE2

Le récepteur ACE2 est la porte d'entrée principale du SARS-CoV-2 dans l'organisme humain. Il régule le système rénine-angiotensine en métabolisant l'angiotensine 2, vasoconstrictrice et pro-inflammatoire, en angiotensine 1-7, un peptide vasodilatateur. La fixation du virus sur le récepteur ACE2 induit une diminution de l'activité de ce récepteur, avec pour conséquence une augmentation de l'angiotensine 2 et des phénomènes de vasoconstriction et inflammation (figure 13). Cette

augmentation pourrait ainsi engendrer une élévation des pressions systémiques et pulmonaires, de même qu'une vasoconstriction artériolaire de la microcirculation coronarienne, augmentant à ce titre le risque d'infarctus du myocarde (108).

Par ailleurs, l'ACE2 étant lui-même une protéine de la famille des ISG, donc inductible par l'IFN de type I, l'initiation de la réponse immunitaire innée favoriserait la multiplication du virus par augmentation de l'expression de son récepteur cellulaire (41).



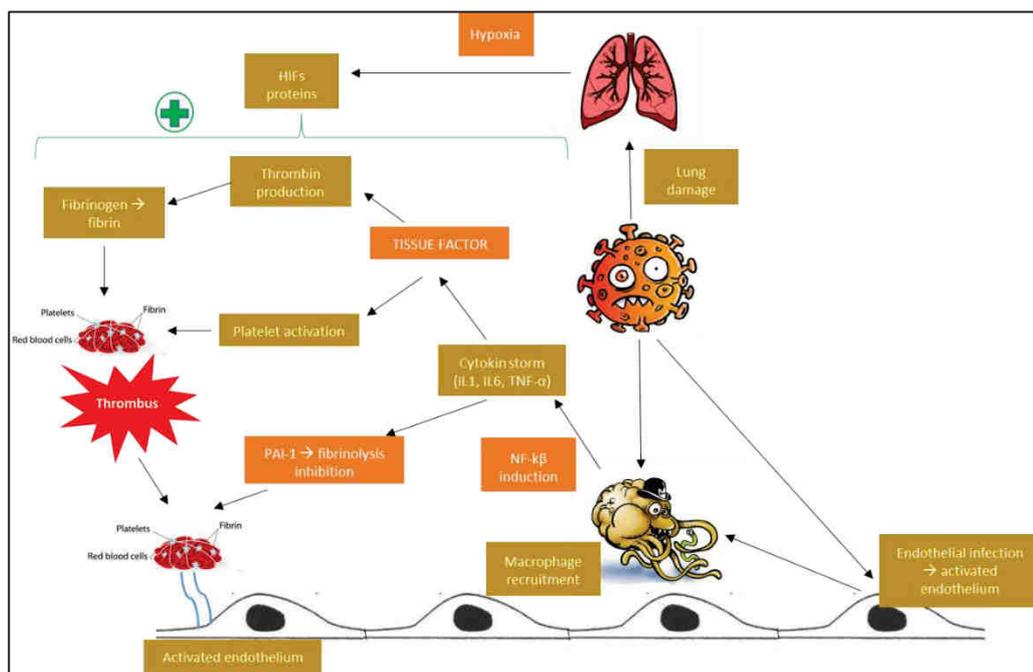
**Figure 13:** Vue du système rénine-angiotensine-aldostérone en cas d'infection par le SARS-CoV-2

- Un phénotype pro-thrombotique

De multiples études ont documenté au décours de la pandémie une tendance accrue à la survenue d'événements thrombotiques veineux (thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires) malgré une thromboprophylaxie, suggérant une augmentation de l'activité de coagulation chez les patients infectés. Une étude monocentrique néerlandaise retrouvait sur une cohorte de 198 patients hospitaliers confirmés virologiquement ou sur un faisceau d'arguments cliniques comme infectés au SARS-CoV-2, une incidence cumulée des thromboses veineuses à 7 jours de l'hospitalisation de 16 %

(IC95 % 10-22 %) et à 14 jours de 42 % (IC95 % 30-54 %) (109). De la même façon, une étude multicentrique prospective française portant sur 150 patients atteints de SDRA en lien avec la COVID-19 a identifié 64 événements thrombotiques (OR 2,6 IC95 % 1,1 – 6,1,  $p = 0,04$ ), dont 25 embolies pulmonaires (16,7 %) (OR 6,2 IC95 % 1,6 – 23,4,  $p = 0,01$ ) (110). Ces patients étaient également caractérisés par la présence d'anticoagulants circulants lupiques (50/57 patients testés, 87,7 %), et une élévation du facteur von Willebrand et du facteur VIII. Les mécanismes physiopathologiques exacts restent pour le moment mal connus. Sont probablement mis en jeu :

- Une hypercoagulabilité, traduite histologiquement par un dépôt de fibrine et le recrutement de cellules mononuclées (34) ([figure 14](#))
- Une agression endothéliale directe, liée à la fois à une atteinte virale spécifique (des études histologiques *post-mortem* retrouvent la présence d'inclusions virales dans les cellules endothéliales) (111) et à une atteinte médiée par le complément.
- Une stase veineuse iatrogène, induite par les mécanismes de ventilation invasive appliqués en réanimation chez les patients en SDRA (augmentation de la pression intra-thoracique parallèlement à une diminution de la perfusion intra-pulmonaire), ce qui favoriserait les phénomènes d'embolie pulmonaire



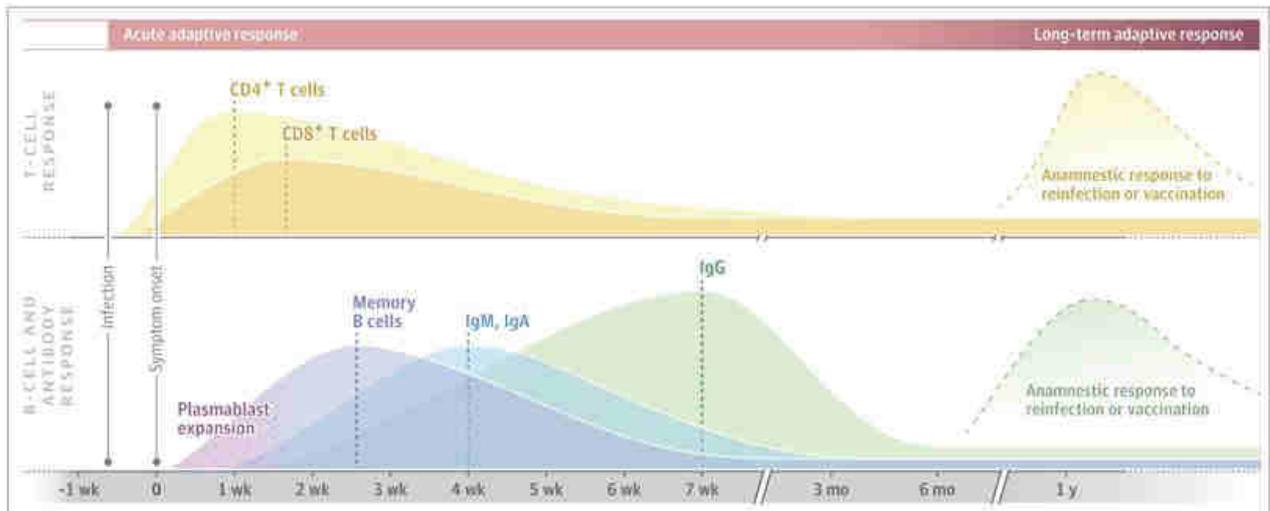
**Figure 14 : Physiopathologie et phénotype pro-thrombotique (d'après Bonny V et al., (34))**

### 1.2.3.2 Réponse immunitaire

Suite à la réponse immune innée, la présentation des antigènes viraux par les cellules dendritiques dans les tissus lymphoïdes secondaires stimule l'immunité humorale (médiée par les lymphocytes B (LB) producteurs d'anticorps et les fractions du complément telles que C3a et C5a) et cellulaire (médiée par les lymphocytes T (LT) cytotoxiques CD8+, et les LT auxiliaires CD4+ qui permettent la différenciation des LB en cellules productrices d'anticorps).

La réponse cellulaire, présente même chez les patients asymptomatiques (113), consiste en une activation des LT dès la première semaine après l'infection, avec un pic de production dans les deux semaines suivant le début des symptômes. Ils restent détectables à de bas niveaux pendant plus d'une centaine de jours (112). Cette réponse cellulaire est polarisée : les lymphocytes T CD4+ Th1 seraient associés à un effet protecteur, tandis qu'une réponse délétère engendrée par les lymphocytes T CD4+ de type Th17 expliquerait les manifestations pulmonaires (114).

Concernant l'immunité humorale, les données de la littérature montrent une production d'immunoglobulines d'IgM et IgG, en majorité dirigées contre la protéine S et la protéine N, entre 6 et 10 jours après la date d'apparition des symptômes (dds), accompagnée d'une diminution de la charge virale de SARS-CoV-2 (85 ; 115 ; 116). La détection optimale de ces immunoglobulines se fait cependant 14 à 30 jours après la dds (94 à 100 % de sensibilité pour les IgG, 73 à 94 % de sensibilité pour les IgM) (117 ; 118 ; 119). La réponse des IgA serait cependant plus précoce (entre 2 et 6 jours après la dds), pour atteindre un pic au cours de la troisième semaine de la maladie (121 ; 122 ; 123). Elle serait plus intense que la réponse des IgM, notamment lors des manifestations cutanéomuqueuses, avec une diminution significative entre 20 et 30 jours après la dds, et pourrait davantage contribuer à la neutralisation du virus que les IgG selon certains auteurs (121). La baisse des titres d'IgM serait observée au bout de 4 semaines après la dds, tandis que les pics de titres d'IgG seraient atteints au bout de 6 à 7 semaines et demeureraient stables pendant plus de 30 jours (117 ; 120).



**Figure 15 : Réponse immunitaire adaptative et humorale à une infection au SARS-CoV-2 (112)**

La détection de ces anticorps témoigne ainsi d'une exposition au SARS-CoV-2, mais à ce jour, aucune étude n'a pu clairement définir la durée de persistance de ces anticorps. La seule variable commune est une décroissance du titre avec le temps (124), mais avec une très grande variabilité inter-individuelle, dépendant notamment du niveau immunitaire de l'individu, de la présence de thérapeutiques immunosuppressives, de l'importance de l'inoculum initial, et de la symptomatologie présentée par l'individu (125). De la même façon, la mesure de la réponse humorale chez un individu donné va dépendre de l'antigène ciblé, les anticorps anti-N semblant montrer une moindre persistance dans le temps (demi-vie de 52 jours, avec un taux de négativation à 6 mois de 50%) comparativement aux anticorps anti-S (demi-vie de 85 jours) (125). C'est également ce qu'a pu démontrer l'étude SERO-CoV-HUS menée aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (126) chez 393 personnels hospitaliers ayant présenté une forme légère de COVID-19. Un an après l'infection, les anticorps anti-S montrent de meilleurs taux de persistance (97 % des individus) comparativement aux anticorps anti-N (20 %). Par ailleurs, plusieurs équipes ont montré que les sujets de plus de 40 ans avaient des titres d'anticorps neutralisants plus élevés que les jeunes patients (15 – 39 ans) et que les hommes présentaient également cette prédominance comparativement aux femmes (127). Certaines études ont corrélé les titres élevés d'anticorps avec le niveau de gravité de la COVID-19 (117 ; 128), ce que d'autres équipes

n'ont pas retrouvé (129). Une généralisation de ces résultats reste compliquée, les niveaux d'anticorps pouvant varier en fonction de certains traitements médicaux (notamment ceux prescrits en oncologie) ou de l'état d'immunosuppression (130). A ce jour, aucun titre d'anticorps protecteurs, à l'instar des anticorps anti-HBs pour l'hépatite B, n'a été officiellement défini.

#### 1.2.3.3 *Stratégies d'évasion du SARS-CoV-2*

- *Evasion des voies de signalisation de la réponse immunitaire innée*

Il est fréquemment rapporté chez les patients atteints de COVID-19 sévère avec virémie persistante, une réponse immunitaire déséquilibrée caractérisée par des concentrations élevées de cytokines/chimiokines inflammatoires, mais peu d'IFN- $\beta$  ou - $\lambda$  circulants (131). Il a été démontré que le SARS-CoV-2 supprime puissamment non seulement l'expression de l'IFN de type I (médiateur pro-inflammatoire indispensable) et de type III dans les cellules épithéliales bronchiques humaines, mais aussi inhibe via la protéine *nsp1* la machinerie traductionnelle et prévient alors l'expression des ISGs au sein de la cascade de signalisation de l'IFN I (104).

Par ailleurs, la formation de vésicules à double membrane, appelées vésicules de Golgi, dépourvues de PAMPs, dans lesquelles l'ARN viral se réplique tout en échappant aux systèmes de détection de l'hôte (132) constitue un autre mécanisme d'éviction de la détection immunitaire.

La combinaison de ces différents mécanismes ne permettrait pas d'induire une réponse adéquate du système IFN, et donc ne permettrait pas un contrôle optimal de l'infection et de la réplication virale.

- *Affaiblissement de la réponse immunitaire adaptative cellulaire*

Une analyse cytométrique en flux du sang périphérique et du LBA de patients infectés par le SARS-CoV-2 a montré une réduction significative du nombre de LT CD4+ et CD8+ et du nombre de lymphocytes NK cytotoxiques, en particulier chez les patients atteints de formes sévères de COVID-19 (133). Cette lymphopénie semble transitoire, durant 2 à 3 semaines (134). Les mécanismes de cette lymphopénie pourraient s'expliquer soit par un déficit de production par sidération médullaire, soit par un regroupement des lymphocytes au sein des organes lymphoïdes ou des organes atteints (notamment les poumons), les lymphocytes des patients ne semblant pas être détruits directement

par le virus (135). Par ailleurs, les LT CD4+ de patients atteints de formes sévères de COVID-19 expriment plus de GM-CSF, une cytokine stimulatrice du système immunitaire (136), ce qui engendre probablement un emballement de la cascade cytokinique.

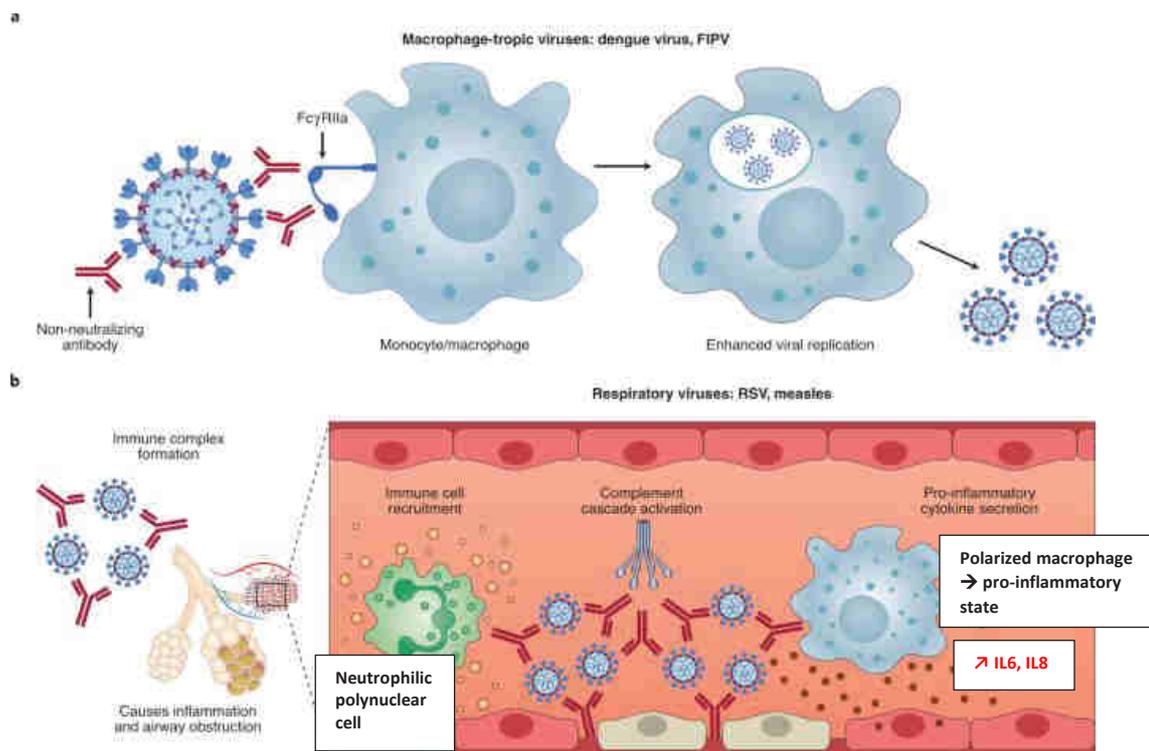
- Détournement de la réponse immunitaire humorale

Les données de la littérature montrent qu'à l'initiation de la réponse humorale spécifique du SARS-CoV-2 la production d'IgA prédomine (121). En effet, les IgA constituent généralement la première ligne de défense contre l'infection au niveau des muqueuses. Elles exercent leur fonction par l'inhibition de l'adhésion virale aux cellules épithéliales et par la neutralisation intra et extra-cellulaire des toxines virales. Selon Yu HQ et al. (137), la réponse accrue des IgA observée chez les cas graves de COVID-19 pourrait être associée aux effets néfastes de la COVID-19 qui pourrait donc être, du moins en partie, une maladie médiée par les IgA (dépôt d'IgA et vascularite). Ceci pourrait expliquer les lésions d'organes observées chez les cas graves de COVID-19 (embolie pulmonaire, lésions rénales...). Par ailleurs, après l'initiation de la réponse immune humorale, le complexe virus-anticorps neutralisant, en se déposant dans les voies aériennes et la circulation sanguine, pourrait déclencher des réponses pro-inflammatoires cytokiniques exacerbées et une activation de la voie du complément, via un phénomène appelé *antibody dependent enhancement* (138). S'ensuivent des lésions pulmonaires aiguës à l'origine d'une réplication virale persistante et d'un emballement de la réponse inflammatoire des macrophages de l'hôte (figure 16) (139) pouvant être fatals.

Des études ont également montré que la conformation dite « couchée » du RBD, région hautement immunogène au sein de la protéine S, permettrait de « masquer » cet antigène au système immunitaire de l'hôte, favorisant l'évasion, du moins temporairement, de la réponse immune humorale (43) (cf. §1.1.4 Cycle répliatif viral).

Enfin, à mesure que l'immunité de la population s'accroît (par infection naturelle en contexte de pandémie avec forte circulation virale, ou par vaccination), et que la pression de sélection du système immunitaire s'accroît sur le virus, des phénomènes de mutations émergent, pouvant rendre le SARS-CoV-2 moins sensible à la réponse immunitaire (126). C'est le cas notamment des quatre variants

« préoccupants » particulièrement surveillés par l’OMS (cf. Annexe 2). Si le variant *Alpha* peut être neutralisé par des sérums de patients convalescents, il n’en est pas de même pour les variants *Bêta* et *Delta*, dont la neutralisation est fortement réduite par ces mêmes sérums (140). Concernant le variant *Gamma*, une infection préalable ne fournirait quant à elle que 54 à 79 % de protection (141). Ces mutations pourraient alors aider le SARS-CoV-2 à s’établir de façon permanente.



**Figure 16 : Mécanismes supposés de l'antibody-dépendant enhancement dans l'infection par le SARS-CoV-2 (d'après Lee WS et al., (138))**

*A* : en l'absence d'anticorps, le SARS-CoV-2 infecte les pneumocytes, mais en présence d'anticorps neutralisants, sa fixation sur son récepteur ACE2 est compromise, et ces anticorps neutralisants, via leur fragment Fc, vont être internalisés au sein des macrophages où ils vont se répliquer, ce qui favorise la diffusion de l'infection.

*B* : Les dépôts de complexes virus-anticorps dans les voies aériennes et la circulation sanguine conduisent à une exacerbation des voies de signalisation pro-inflammatoire cytokinique et de l'activation de la voie du complément. Cette cascade pro-inflammatoire est auto-entretenu par le recrutement de nouvelles cellules de l'immunité, notamment des macrophages, qui s'ils ne sont pas infectés à proprement parler, vont tout du moins adopter un statut pro-inflammatoire avec une production accrue d'IL-6 et d'IL8. L'ensemble conduit à une inflammation excessive et une obstruction des voies aériennes.

**Pour résumer :**

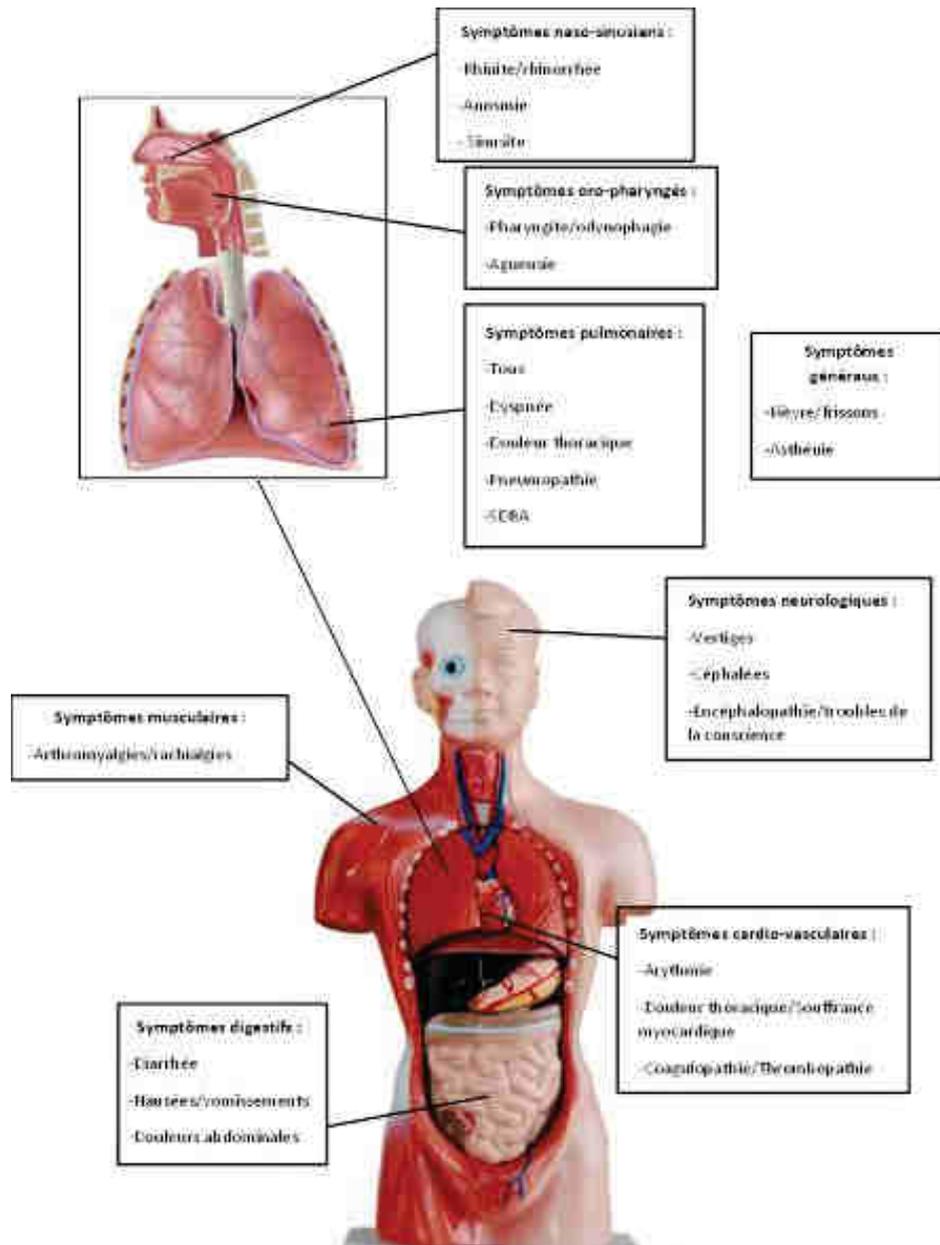
- La physiopathologie de la COVID-19 implique un orage cytokinique, une inhibition du rôle physiologique de l'ACE2 et des phénomènes pro-thrombotiques.
- Les formes sévères sont caractérisées par une réponse immune innée déficiente, une réponse adaptative cellulaire T insuffisante et une réponse adaptative humorale inadaptée.
- Chez la majorité des individus, des anticorps anti- S seront détectables en moyenne 14 jours après la dds et persisteront jusqu'à 13 mois.
- Certains individus pourraient être séronégatifs malgré une exposition au SARS-CoV-2.

**1.2.4 Eléments cliniques**

De façon générale, les CoV des rhumes saisonniers ont tendance à provoquer des symptômes légers des voies respiratoires supérieures et de façon occasionnelle une atteinte gastro-intestinale ([figure 17](#)). En revanche, l'infection par des CoV hautement pathogènes, dont le SARS-CoV-2, provoque des symptômes semblables à ceux de la grippe, pouvant évoluer vers un SDRA, une pneumonie, une insuffisance rénale, voire le décès (69 ; 142).

Les symptômes les plus fréquemment rapportés dans la littérature sont fièvre, toux sèche et dyspnée, qui représentent respectivement 83 %, 82 % et 31 % des patients atteints de COVID-19 dans une étude chinoise portant sur 99 cas à Wuhan (18). Parmi les symptômes moins fréquents, on peut citer toux productive, céphalées, hémoptysie, diarrhée, anorexie, odynophagie, douleurs thoraciques, frissons et nausées/vomissements dans des études menées auprès de patients chinois (7 ; 18 ; 50). Une anosmie/agueusie a également été signalée rapidement par des patients en Italie (143). Au fur et à mesure de l'évolution de la pandémie, il est également devenu de plus en plus clair que la COVID-19 n'englobait pas seulement des symptômes d'ordre respiratoire ou gastro-intestinal, mais aussi des mécanismes s'établissant à plus long terme, notamment une inflammation du myocarde (144).

La plupart des sujets ont développé leurs symptômes après une période d'incubation courte de 1 à 14 jours (en moyenne autour de 5 à 6 jours), tandis que dyspnée et pneumonie se sont déclarées dans un délai médian de 8 jours à partir de la dds (5 ; 68 ; 69).



**Figure 17 : Principaux symptômes de la COVID-19 en population adulte**

D'un point de vue diagnostique, la COVID-19 présente certaines caractéristiques radiologiques et biologiques pouvant être utiles à l'évaluation de la progression de la maladie (tableau 1).

Au scanner thoracique, des opacités multilobaires en verre dépoli bilatérales, de topographie périphérique ou postérieure étaient fréquemment retrouvées (7 ; 18 ; 50).

Sur le plan biologique, la plupart des patients ont développé une lymphopénie marquée, similaire à ce qui avait été observé chez les patients atteints du SARS-CoV et du MERS-CoV, d'aggravation

progressive pour les cas les plus graves (7 ; 18 ; 50). Par rapport aux patients hospitalisés en service conventionnel de médecine, les patients en USI présentaient des taux plasmatiques de cytokines plus élevés, appuyant l'hypothèse immunopathologique de l' « orage » cytokinique (7 ; 18 ; 145). Une augmentation des concentrations de CRP et une production accrue d'IL-6 sérique sont d'ailleurs typiquement observées chez les patients atteints de COVID-19 (102 ; 103), appuyant le rôle des médiateurs pro-inflammatoires dans la physiopathologie de la maladie. Des anomalies de la coagulation ont fréquemment été rapportées (18) (augmentation des D-dimères, du temps de céphaline activé, du temps de prothrombine, thrombopénie), ainsi qu'une fréquence accrue de signes de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) chez les patients sévères (53 ; 146), traduisant des phénomènes thrombotiques à prédominance veineuse (embolies pulmonaires, thromboses veineuses profondes, cf. §1.2.3 Physiopathologie de l'infection). Une corrélation a également été démontrée entre IL-6 et taux de fibrinogène, liant ainsi coagulation et inflammation (147).

Pour les patients les plus âgés ( $\geq 65$  ans), une lymphopénie, une neutrophilie, une élévation des marqueurs de l'inflammation et de la coagulation ont été plus régulièrement signalés comparativement aux patients jeunes et d'âge moyen atteints de COVID-19 (7 ; 50 ; 142 ; 148 ; 149).

|                                    | Population étudiée  | Opacités en verre dépoli | Pneumopathie* | Lymphopénie                               | Leucopénie                               | Thrombocytopénie                           | ↑ CRP (mg/l)            | ↑ ALAT (UI/l)        | ↑ D-dimères ( $\mu\text{g/l}$ ) |
|------------------------------------|---|--------------------------|---------------|---|--|--|-------------------------|----------------------|---------------------------------|
| <b>Chen N et al., 2020 (18)</b>    | N = 99 patients hospitalisés, âge moyen 55,5 ans                    | 14 %                     | 100 %         | 35 %<br>( $< 1,1 \times 10^9/\text{ml}$ ) | 9 %<br>( $< 3,5 \times 10^9/\text{ml}$ ) | 12 %<br>( $< 125 \times 10^9/\text{ml}$ )  | 86 %<br>( $> 5$ )       | 28 %<br>( $> 50$ )   | 36 %<br>( $> 500$ )             |
| <b>Guan WJ et al., 2020 (50)</b>   | N=1099 patients hospitalisés, âge médian 47 ans                     | 56,4 %                   | 91,1 %        | 83,2 %<br>( $< 1500/\text{mm}^3$ )        | 33,7 %<br>( $< 4000/\text{mm}^3$ )       | 36,2 %<br>( $< 150000/\text{mm}^3$ )       | 60,7 %<br>( $\geq 10$ ) | 21,3 %<br>( $> 40$ ) | 46,4 %<br>( $\geq 500$ )        |
| <b>Tabata S et al., 2020 (148)</b> | N=71 patients symptomatiques, âge médian 67 ans                     | 100 %                    | 73 %          | 37 %<br>( $< 1200/\mu\text{l}$ )          | 21 %<br>( $< 4000/\mu\text{l}$ )         | 10 %<br>( $< 150000/\mu\text{l}$ )         | 59 %<br>( $> 10$ )      | 18 %<br>( $> 45$ )   | /                               |
| <b>Liao J et al., 2020 (149)</b>   | N=46 patients confirmés positifs au SARS-CoV-2, âgés de 10 à 35 ans | 63 %                     | /             | 63 %<br>( $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$ )  | 21,7 %<br>( $< 4 \times 10^9/\text{l}$ ) | 21,7 %<br>( $< 150 \times 10^9/\text{l}$ ) | 19,6 %<br>( $\geq 10$ ) | 15,2 %<br>( $> 40$ ) | 15,2 %<br>( $\geq 500$ )        |

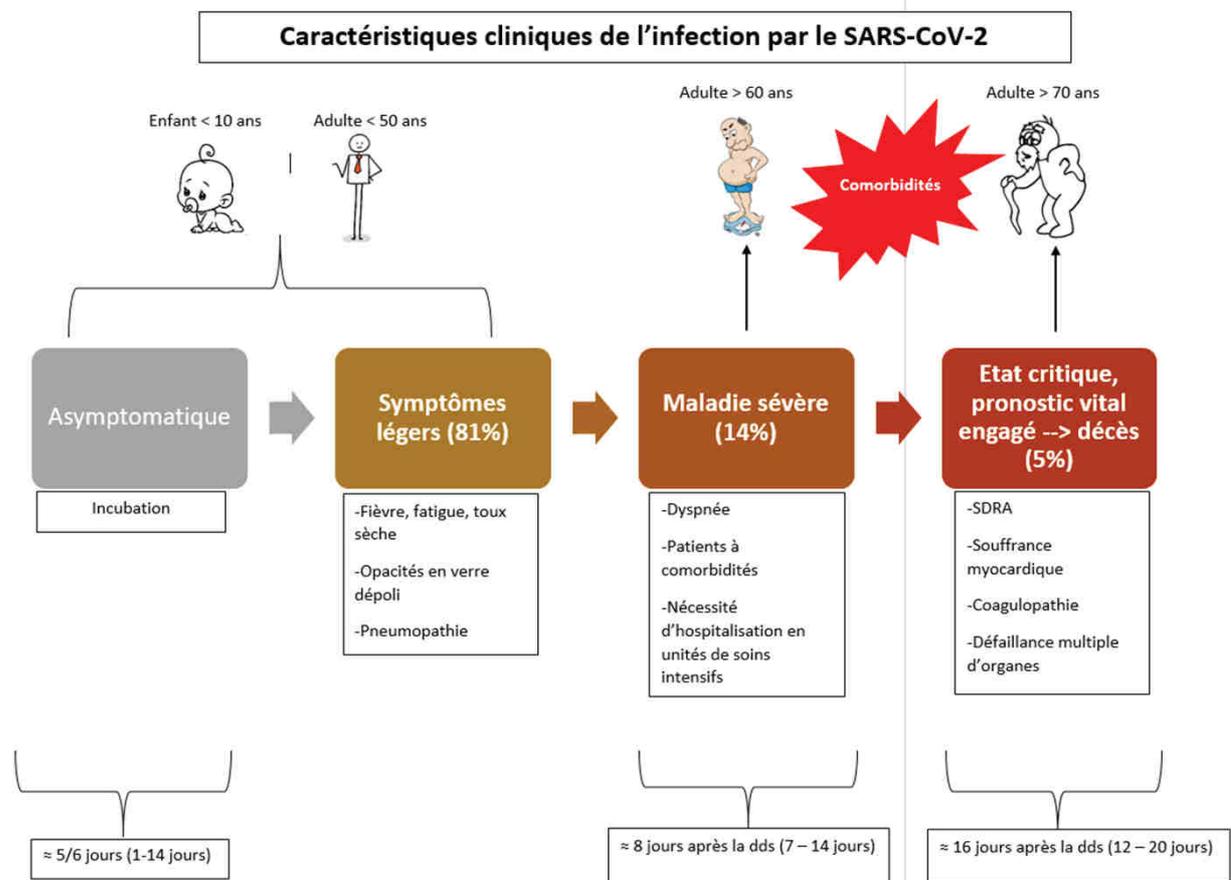
/ : la donnée n'existe pas dans l'étude

\* : la notion de pneumopathie n'est pas toujours clairement définie dans les études, mais se réfère toujours au moins partiellement à des lésions pulmonaires radiologiques

**Tableau 1 : Caractéristiques radiologiques et biologiques de patients atteints de COVID-19**

**Pour résumer** : chez l'adulte

- La COVID-19 se manifeste initialement et majoritairement par des symptômes semblables à ceux de la grippe chez l'adulte ; une anosmie/agueusie est fréquemment décrite.
- Possibilité d'évolution vers une inflammation systémique et une défaillance multi-viscérale potentiellement mortelles
- Le scanner thoracique retrouve fréquemment des opacités bilatérales en verre dépoli.
- Une lymphopénie et une élévation des marqueurs de l'inflammation et de la coagulation sont fréquemment retrouvés.



**Figure 18** : Caractéristiques cliniques et sévérité de la COVID-19 selon l'âge (d'après Hu B. et al, (11))

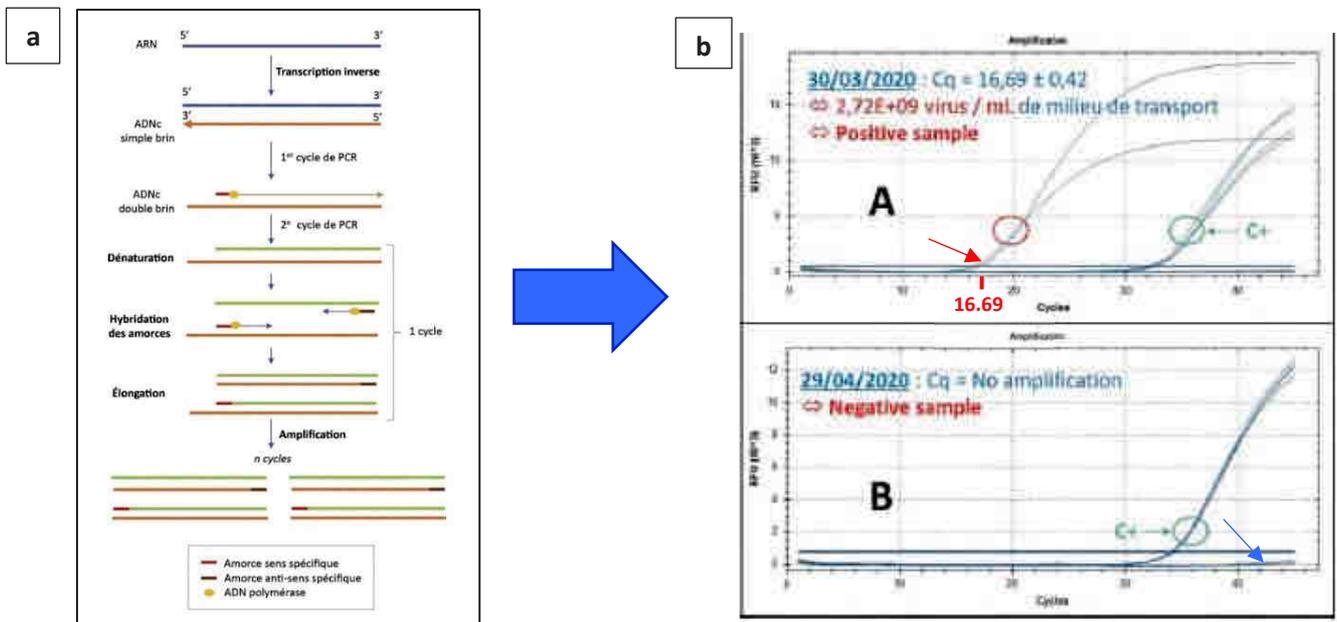
### 1.2.5 Diagnostic virologique de l'infection à SARS-CoV-2

Un diagnostic virologique précoce est crucial pour contrôler la propagation de la COVID-19. Il repose sur la combinaison de deux types de techniques : détection directe et indirecte du virus.

### 1.2.5.1 Le diagnostic direct moléculaire

Il repose sur la détection de l'acide nucléique du SARS-CoV-2 par RT-PCR en temps réel (*real time Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*). C'est le gold-standard pour un diagnostic précoce chez les patients suspects d'infection. Cette technique comporte 3 étapes :

- L'extraction des acides nucléiques de l'échantillon
- La transcription inverse des ARN de l'échantillon en ADN via une reverse transcriptase (RT)
- L'amplification du génome viral grâce à des amorces spécifiques de certains gènes par technique de PCR en temps réel, comprenant une étape de dénaturation, puis d'hybridation et enfin d'élongation aboutissant à  $2^n$  copies ( $n$  = nombre de cycles effectués).



**Figure 19 : Principe de la RT-PCR (a) et exemples de courbes d'amplification (b)**

(Lefevre et al., Gala JL et al. (150) (151))

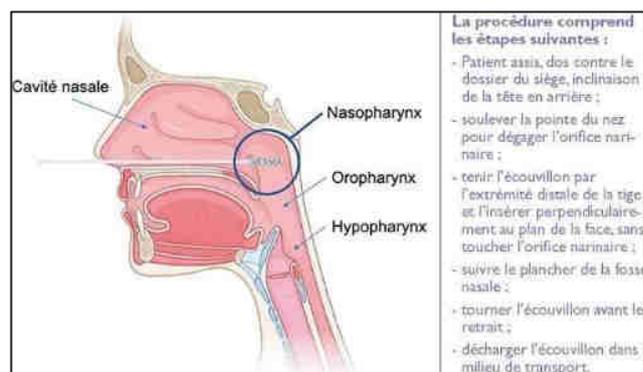
Remarque : C+ correspond au témoin positif, témoin du bon déroulement de la réaction de RT-PCR

La RT-PCR permet d'estimer la charge virale de l'échantillon, exprimée en *cycle threshold* (ct). Il s'agit du nombre de cycles de PCR à partir duquel un signal fluorescent est détecté. Ainsi, plus le ct est faible, plus le signal apparaît précocement et plus la charge virale est élevée. Cette détection de la présence de génome viral dans l'échantillon ne préjuge pas de son caractère infectieux, celui-ci dépendant en grande partie de la cinétique de l'excrétion virale. Ce sont en général les charges virales élevées

détectées à la phase précoce de l'infection qui correspondent à la période de plus grande infectiosité et donc à un risque de transmission élevé.

Suite à la publication de la séquence complète du génome du SARS-CoV-2, de nombreux kits de détection moléculaire de l'acide nucléique ont été commercialisés, ciblant principalement le gène de la RdRp. Il s'agit de la technique la plus utilisée en France, utilisant deux couples d'amorces IP2 et IP4 dans le gène RdRp (152 ; 153). D'autres kits ciblent les gènes des protéines de structure N, E et S (154 ; 155). Ces tests doivent répondre à trois exigences fondamentales : (i) une sensibilité élevée (il y a peu de risque de faux négatifs) ; (ii) une spécificité élevée (il y a peu de risque de faux positifs) ; (iii) la possibilité de tester rapidement et en grand nombre la population.

Le prélèvement de référence est le frottis nasopharyngé (FNPH) obtenu par écouvillonnage profond du nez. Il nécessite une technique parfaitement maîtrisée.



**Figure 20 : Procédure du prélèvement nasopharyngé pour la détection du SARS-CoV-2 par RT-PCR**  
(Hantz H et al., (156))

Les prélèvements de salive, moins désagréables (notamment en cas de déviation de la cloison nasale ou chez des patients pédiatriques ou psychiatriques), ont également été envisagés, mais leur sensibilité est très variable selon les études (157). La HAS a cependant rendu un avis favorable le 22 janvier 2021 concernant l'utilisation des tests salivaires en seconde intention pour le dépistage de l'infection à SARS-CoV-2 chez les personnes symptomatiques et les cas contacts, et en première intention dans le cadre de dépistages itératifs à grande échelle (établissements scolaires ou médicaux, EHPAD...), une méta-analyse ayant estimé la sensibilité de ces tests à 85 % (inférieure à la sensibilité

des tests sur FNPH, mais supérieure au seuil de 80 % fixé par la HAS dans son cahier des charges pour la validation des tests) (158 ; 159).

La détection moléculaire du SARS-CoV-2 peut aussi s'envisager dans des prélèvements respiratoires profonds (LBA) où la charge virale est plus élevée (83 ; 160 ; 161), des échantillons du tractus intestinal, des selles, ou encore du sang (cf. §1.2.2.2. Voies de transmission alternatives).

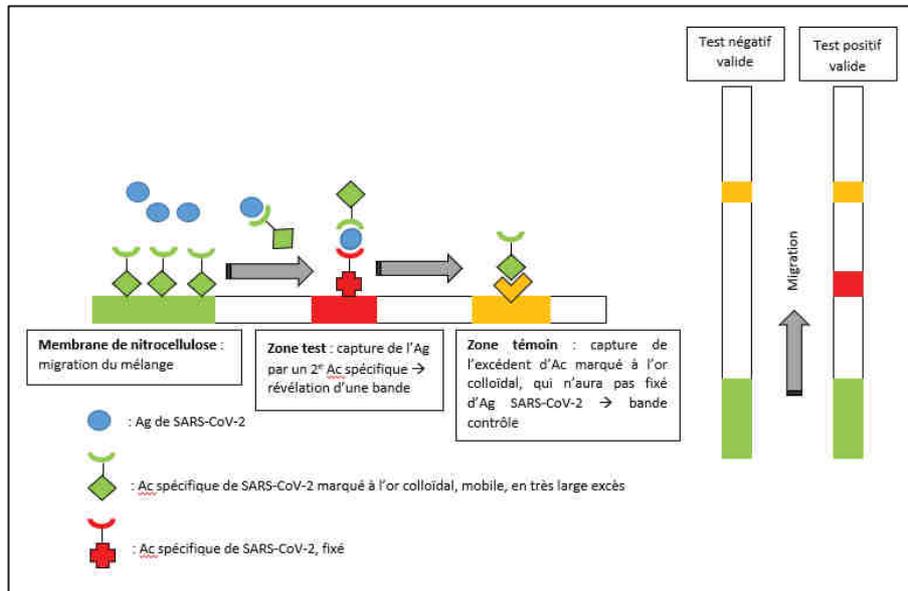
Si la RT-PCR a une sensibilité et une spécificité théoriques de 95 à 100 % (selon la technique utilisée) (153 ; 162), le résultat peut néanmoins être affecté par plusieurs facteurs, pouvant conduire à un risque de résultats faussement négatifs : (i) qualité du prélèvement/matériel insuffisant ; (ii) émergence d'un variant avec mutation sur la séquence d'hybridation des amorces ; (iii) présence d'inhibiteurs de PCR ; (iv) délai de réalisation du prélèvement par rapport aux symptômes inapproprié : pour les FNPH, la sensibilité est maximale jusqu'à 7-10 jours après la dds, avec une durée moyenne de positivité de 12 jours (163). En-dehors de cette fenêtre, les charges virales sont faibles et peuvent donc être inférieures au seuil de détection de la technique (jusqu'à 10 copies/réaction).

Par ailleurs, la question des  $ct \geq 38$ , témoignant d'une quantité très faible d'ARN viral, pose la question de la contagiosité du sujet testé : prélèvement trop précoce (avant le pic d'excrétion maximale) ou trop tardif (après le pic d'excrétion maximale), excrétion prolongée de génome viral mais sans réplication active du virus, ou encore défaut dans la réalisation du prélèvement ? Ces données sont à interpréter en fonction de la cinétique d'apparition des symptômes, et à confirmer éventuellement par des prélèvements itératifs. La tomodensitométrie (TDM) thoracique peut parfois permettre de suspecter le diagnostic malgré un FNPH douteux ou négatif, bien que de nombreux diagnostics différentiels puissent se poser (164). Cette limite permet de rappeler qu'un diagnostic ne peut être posé qu'en associant un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et iconographiques.

*A noter qu'il existe des techniques de séquençage de certaines parties du génome viral afin de caractériser le type de variant, si la quantification virale initiale est suffisante ( $ct \leq 28$ ).*

### Concernant les Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD)

Ces tests de diagnostic rapide (15 à 30 minutes) sont basés sur la détection d'antigènes spécifiques du SARS-CoV-2 par immunochromatographie (ICT), en utilisant la liaison spécifique et rapide d'un anticorps à son antigène.



**Figure 21 : Principe des tests immunochromatographiques des TROD antigéniques**

Ces tests sont moins sensibles que les tests par RT-PCR et ne sont capables d'identifier que les sujets positifs à excrétion virale importante. Une évaluation de leur performance diagnostique menée en septembre 2020 montrait une sensibilité globale de 55-62 % (87-96 % pour les  $ct \leq 25$ ) par rapport à la RT-PCR pour les meilleurs dispositifs, maximale les 4 premiers jours suivant la dds, avec une spécificité de 93 à 100 % (165). Ces performances contre-indiquent leur utilisation comme alternative à la RT-PCR, indispensable pour confirmation du résultat obtenu, mais en font un outil de choix pour les dépistages de masse itératifs dans des populations à faible prévalence (aéroports, collectivités...) du fait de leur rapidité et de leur simplicité de mise en œuvre. Dans ces contextes uniquement, ces TROD montrent une excellente valeur prédictive négative (VPN) et détectent de façon sensible les sujets infectés à forte charge virale, ce qui permettrait d'identifier précocement d'éventuels clusters.

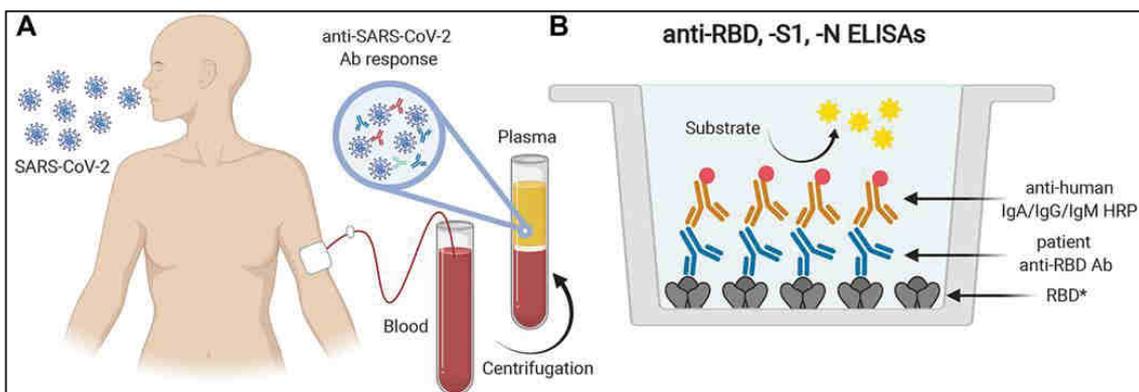
#### 1.2.5.2 Le diagnostic indirect ou diagnostic sérologique

Les tests sérologiques recherchent la présence dans le sang d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 (IgA, IgM, et IgG), signant un contact avec le virus au cours des semaines précédentes. Cependant, la

production d'anticorps spécifiques par le système immunitaire étant variable d'un individu à l'autre (de quelques jours à quelques semaines, cf. §1.2.3 Physiopathologie de l'infection et réponse immunitaire), ces analyses ne permettent pas de faire un diagnostic précoce de l'infection.

Il existe de nombreux tests commercialisés sous différents formats, automatisables ou non :

- Tests ICT : ce sont les dosages à flux latéral LFA (*Lateral Flow Assay*), disponibles sous forme de cassettes, de sensibilité faible, permettant une détection qualitative des IgG et/ou des IgM dans le sérum, le sang total ou le plasma humain avec un délai de rendu de résultat très court (10 à 15 minutes). Ils utilisent le même principe que celui des TROD antigéniques ([figure 21](#)), mais cette fois-ci, c'est un antigène du SARS-CoV-2 qui est couplé à de l'or colloïdal dans la zone de conjugaison de la cassette et qui servira à révéler la présence éventuelle d'immunoglobulines spécifiques dans le sang. Leurs principaux désavantages sont la nécessité d'une prise en charge manuelle de chaque test, et d'une double lecture du résultat.
- Dosage immunoenzymatique (ELISA) : les anticorps du patient sont captés sur une surface recouverte d'antigène viral, puis des anticorps anti-immunoglobulines humaines couplés à une enzyme sont ajoutés (conjugué). Les complexes antigène - anticorps du patient – conjugué sont révélés grâce à une réaction colorimétrique impliquant l'enzyme et son substrat. Le dosage se fait par la mesure d'une densité optique proportionnelle à la quantité d'anticorps.



**Figure 22 : Principe du test sérologique ELISA SARS-CoV-2** (Röltgen et al., (166))

Ab = antibody = anticorps

HRP = peroxydase de raifort, enzyme couplée aux anticorps anti-anticorps

- Dosage immunitaire chimio-luminescent (CLIA): sur le même principe que l'ELISA, les complexes antigène – anticorps du patient – conjugué sont cette fois-ci révélés suite à une réaction chimique avec libération de photons. Le dosage se fait par la mesure de la luminescence émise, là aussi proportionnelle à la quantité d'anticorps présents.

Les tests ELISA et CLIA, automatisés, permettent d'analyser en un laps de temps réduit un nombre important d'échantillons, et sont donc privilégiés dans une stratégie de diagnostic à large échelle.

Les antigènes viraux ciblés sont la protéine S, notamment le domaine RBD, et la protéine N.

Le diagnostic sérologique présente un certain nombre de limites :

- ses performances dépendent de l'antigène cible choisi (les IgG anti-N disparaissent plus rapidement que les IgG anti-S, cf. §1.2.3 Physiopathologie et réponse immunitaire)
- la valeur prédictive positive (VPP) dépend certes des performances intrinsèques du test sérologique, mais aussi de la prévalence de la maladie (la VPP diminue d'autant que la prévalence est faible), ce qui est à prendre en considération dans l'interprétation des tests
- l'étendue et la durée des réponses immunitaires sont encore peu connues
- la réactivité croisée avec les CoV endémiques humains, ceux-ci étant étroitement apparentés au SARS-CoV-2 sur le plan antigénique (167). Cependant, les données de la littérature montrent une spécificité supérieure à 98 % pour la plupart des tests sérologiques utilisés
- ils ne permettent pas de statuer quant à la nature neutralisante des anticorps dosés.

Seuls les tests de séroneutralisation permettent de doser les anticorps « neutralisants », correspondant aux anticorps capables d'empêcher l'entrée virale au sein des cellules sensibles. Lors de ces tests, des cellules maintenues en culture, sont soumises à une dose d'épreuve standardisée de virus ou de pseudo-particule virale. Ils nécessitent cependant de travailler dans des laboratoires de haute sécurité (LSB3) ou à haut niveau de technicité, ce qui n'est pas envisageable en diagnostic de routine. Plusieurs études ont démontré une bonne corrélation entre la réponse IgG, notamment anti-S, quantifiée en ELISA et sa capacité neutralisante (127), ce qui permet de s'en affranchir en routine.

Devant la diversité des kits utilisés, l'OMS a mis en place un standard international pour le dosage des anticorps anti-SARS-CoV-2, exprimé en BAU (*Binding antibody units*)/ml dans le but d'harmoniser les résultats des différents laboratoires (168).

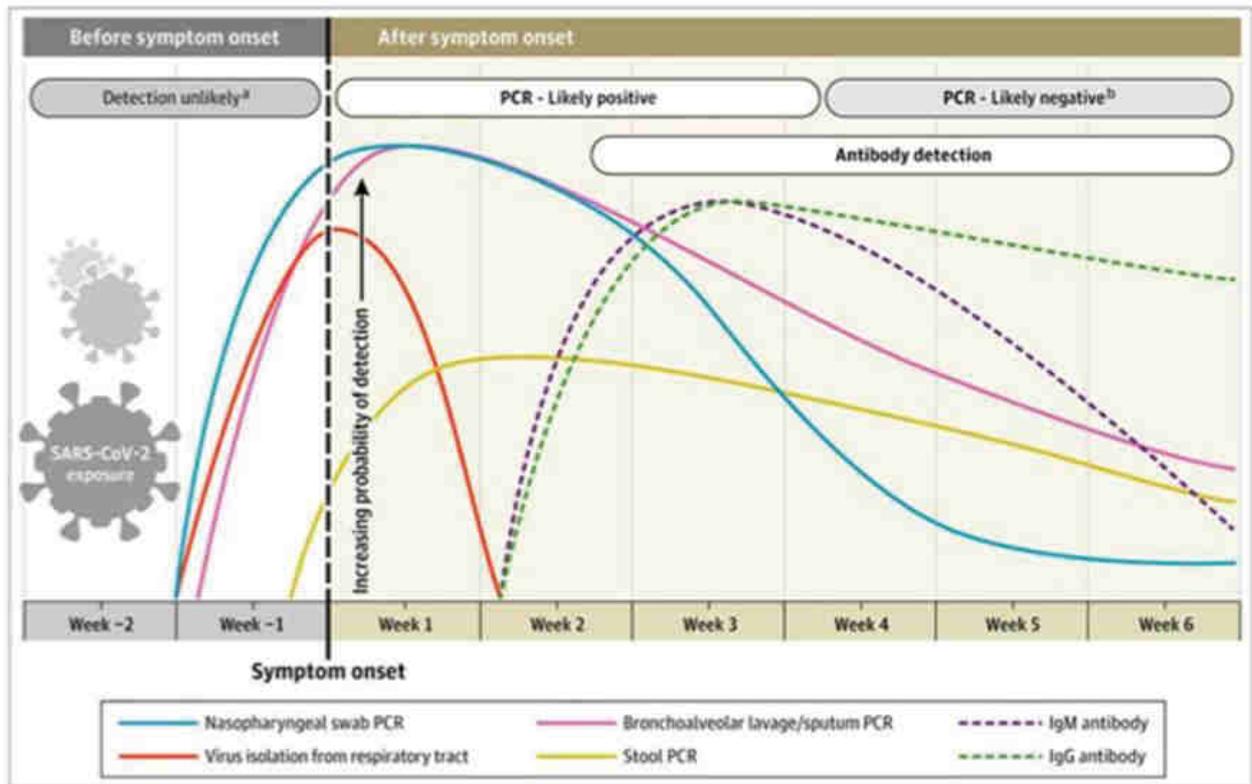
La HAS énonce dans l'avis du 17 juin 2021 (169) les conditions selon lesquelles les tests sérologiques automatisables et les TROD sont indiqués :

- enquêtes de séroprévalence à visée épidémiologique
- diagnostic de patients avec symptômes et/ou scanner évocateurs, mais RT-PCR négative ;
- diagnostic de rattrapage de patients symptomatiques mais n'ayant pas eu de test virologique
- diagnostic pré vaccinal chez des personnes immunocompétentes sans facteur de risque de développer une forme grave de la maladie, et sans antécédent connu d'infection au SARS-CoV-2, afin d'orienter le choix du schéma vaccinal (1 dose en moins par rapport au schéma vaccinal classique si antécédent sérologique de COVID-19)
- la sélection des donneurs de plasma convalescent

A l'heure actuelle, il n'est pas recommandé en routine de contrôler l'efficacité vaccinale par des dosages sérologiques, les études en cours n'ayant pour l'instant pas formellement défini de corrélat de protection, ou « titre d'anticorps protecteur » contre l'infection. En outre, dans le contexte d'émergence de nouveaux variants, des études sont encore nécessaires afin de savoir si l'immunité acquise à l'occasion d'une infection par l'un des variants du SARS-CoV-2 prémunirait nécessairement d'une infection en cas de contact avec un autre mutant.

**Pour résumer :**

- La RT-PCR réalisée sur FNPH, prélevé idéalement juste avant et pendant les trois premiers jours suivant la dds, est le test de référence (sensibilité de 95 à 100 % et spécificité >99 %).
- Les TROD et RT-PCR sur prélèvement salivaire ont une sensibilité nettement inférieure.
- Une RT-PCR négative n'est pas nécessairement synonyme d'absence d'infection.
- Une RT-PCR positive n'est pas nécessairement synonyme de contagiosité.
- Le délai idéal pour réaliser un diagnostic sérologique est de 15 à 20 jours après la dds.
- L'absence d'anticorps n'exclut pas une exposition actuelle ou passée au virus.
- Il n'existe pas de « titre d'anticorps protecteur » vis-à-vis d'une infection par le SARS-CoV-2.



**Figure 23 : Progression temporelle des différents analytes spécifiques à la COVID-19**  
(Sethuraman et al., (163))

### 1.2.6 Avancées thérapeutiques et projets vaccinaux

La pandémie à COVID-19 continue de progresser à travers le monde et ses effets dévastateurs sur la santé et sur l'économie ne cessent d'affliger les plus vulnérables de notre société. Cependant, malgré la propagation mondiale du virus, une partie de la population aurait jusqu'à présent échappé à l'infection et ne serait donc pas immunisée contre le SARS-CoV-2 (170). Les recherches sont donc orientées sur la mise au point non seulement de traitements, mais aussi de vaccins.

#### 1.2.6.1 Pistes thérapeutiques

À ce jour, il n'existe pas de traitement d'efficacité prouvée contre la COVID-19, bien que certaines thérapeutiques aient montré des avantages dans certaines sous-populations de patients. Au 1er juillet 2021, il y avait 506 thérapeutiques en développement pour la COVID-19, et près de 419 en phase d'essai clinique chez l'Homme (171). Cinq cibles thérapeutiques principales se dégagent :

**Inhibition de l'entrée du virus :**

- Inhibition de la fusion membranaire en ciblant l'interaction protéine S/ACE2 → umifenovir, ACE2 recombinante soluble, anticorps monoclonaux spécifiques
- Inhibition de protéases activatrices de l'entrée virale (TMPRSS2...) → camostat mésylate
- Inhibition de la glycosylation des récepteurs cellulaires → chloroquine/hydroxychloroquine

**Inhibition du clivage et de l'assemblage des protéines virales :**

- Inhibition de la protéase virale 3CLpro → lopinavir/ritonavir

**Inhibition de la réplication virale :**

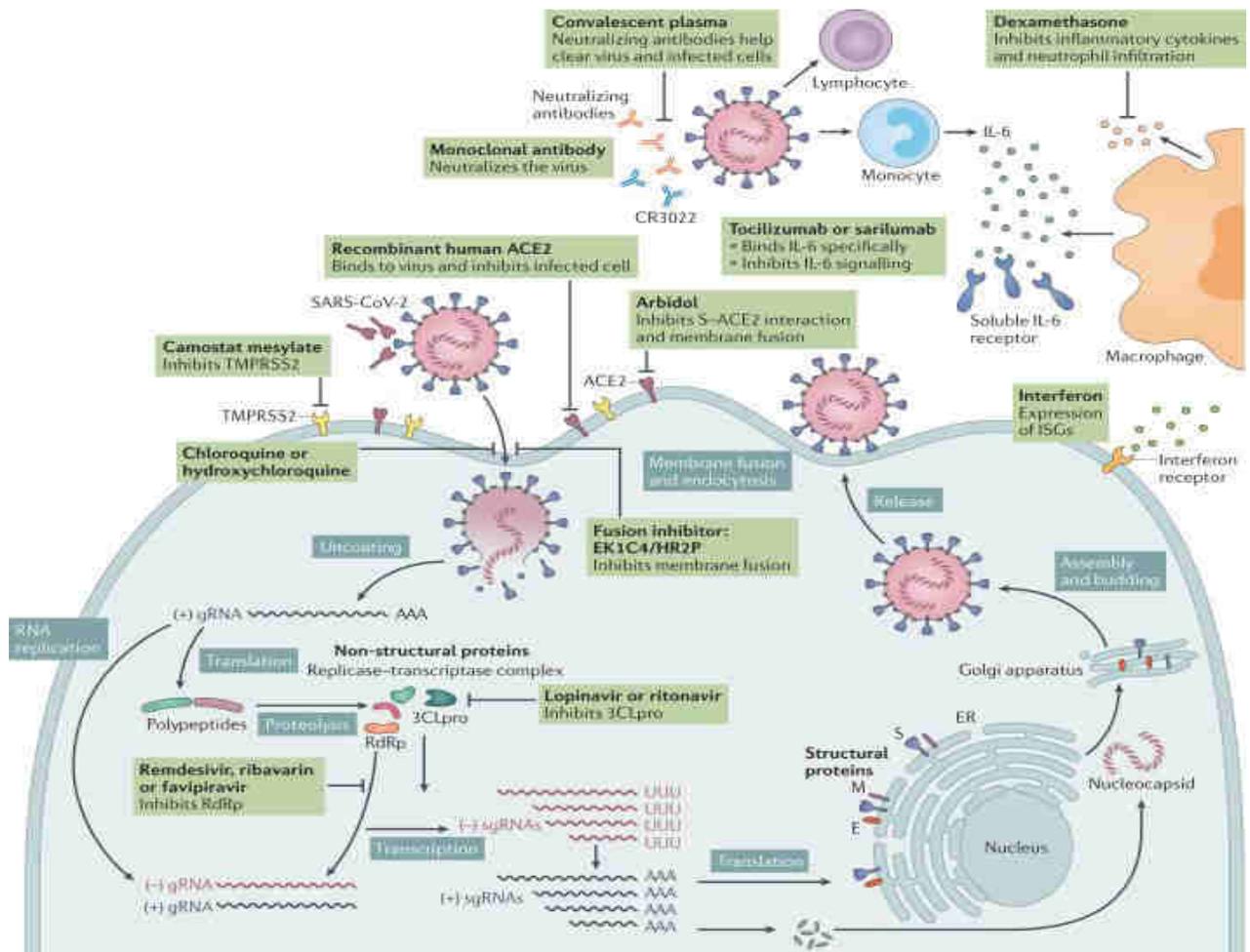
- Blocage de l'ARN-polymérase RdRp → remdesivir, favilavir, ribavirine

**Agents immunomodulateurs contrant l'excès de production de cytokines :**

- Corticostéroïdes → dexaméthasone
- Induction d'une réponse IFN → IFNs de type I, azithromycine
- Antagonisation du récepteur à l'IL 1, 6... → tocilizumab, sarilumab, anakinra
- Inhibiteurs de la voie de signalisation des JAK Kinases impliquées dans la sécrétion cytokinique → baricitinib, ruxolitinib, tofacitinib
- Mécanisme incertain mais de nature supposée immunomodulatrice ou anti-inflammatoire en-dehors de tout contexte parasitaire → ivermectine

**Effet antiviral direct :**

- Immunisation passive par transfusion d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 issus de patients guéris → plasma convalescent
- Immunoglobulines polyvalentes issues de dons de plasma
- Anticorps monoclonaux spécifiques → casirivimab/imdevimab, bamlavimab/etesevimab



**Figure 24 : Cibles thérapeutiques potentielles au sein du cycle réplcatif du SARS-CoV-2 (Hu B et al., (11))**

### 1.2.6.2 Les vaccins

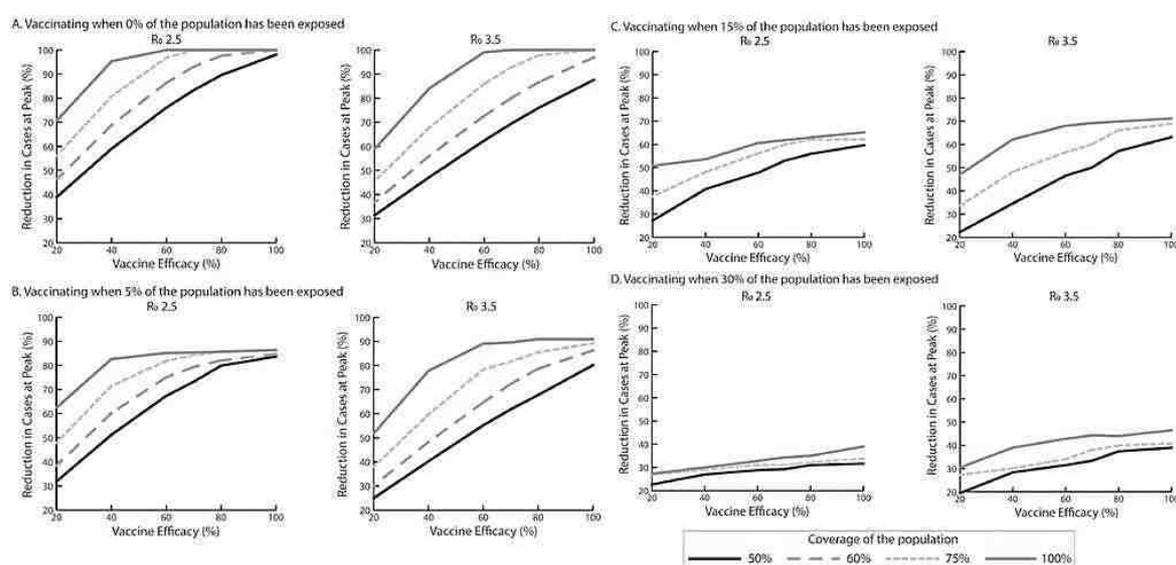
La vaccination, méthode la plus sûre et la plus efficace pour assurer à long terme la protection des populations et réduire la circulation du virus, joue un rôle important dans la prévention et le contrôle de la pandémie, si cette stratégie est déployée avec une couverture suffisamment élevée.

Suite à la publication de la séquence génétique de la protéine S, cible majeure pour le développement d'un vaccin, la communauté scientifique mondiale a rapidement, dès janvier 2020, déployé d'importants efforts pour mettre au point et tester des vaccins contre le SARS-CoV-2. Au 8 décembre 2020, 52 candidats vaccins (172) faisaient l'objet en un temps record d'une évaluation clinique chez l'Homme, la plupart en phase II, mais certains même en phase III (cf. **Annexe 3**).



collective est alors de  $1-1/R_0$  (177) (ex : si le  $R_0$  est de 3,3 il faut  $1-1/R_0 \approx 70\%$  de sujets immunisés), en supposant cependant que l'infection naturelle protège d'une réinfection.

Ainsi l'efficacité vaccinale va dépendre du  $R_0$ , de la couverture vaccinale, du taux d'exposition de la population au pathogène, et doit aussi prendre en compte une éventuelle diminution de la protection au cours du temps, et l'éventualité d'une moindre protection chez certains sujets (âge, comorbidités, facteurs génétiques ou environnementaux). Selon Bartsch et al. (178) l'efficacité du vaccin doit être d'au moins 60% pour éteindre l'épidémie en cours dans le cas où 100% de la population est vaccinée. Si la couverture vaccinale descend à 75%, l'efficacité du vaccin devra alors atteindre 80%.



**Figure 25 : Modélisation du pourcentage de réduction des cas de SARS-CoV-2 au pic épidémique, selon le  $R_0$ , la couverture vaccinale, et le taux d'exposition de la population au pathogène (Bartsch S et al., (178))**

Il ne s'agit que d'estimations, la durée et l'efficacité de l'immunité concédée par la vaccination n'étant à ce jour que partiellement connues.

En France, le déploiement de la vaccination s'est fait progressivement à partir du 27 décembre 2020, avec une priorité aux publics les plus vulnérables au virus : les personnes âgées à partir de 75 ans, les personnes handicapées en établissements, les personnels des secteurs de la santé et du médico-social âgés de plus de 50 ans et/ou présentant des comorbidités. La vaccination des patients « à très haut risque » s'est greffée sur cette liste à partir du 18 janvier 2021, puis dès le 6 février 2021 la vaccination

s'ouvre à l'ensemble des personnels de santé sans restriction d'âge. Le 31 mai, la vaccination s'ouvre aux personnes majeures, et enfin à partir du 15 juin aux enfants de 12 à 17 ans (179).

Les grands absents de cette stratégie vaccinale sont les enfants de moins de 12 ans, en raison de la faible inclusion de cette population jugée « non prioritaire » dans les premiers essais cliniques, car plus souvent asymptomatiques et jugés comme moins contaminants. Une politique sensible car, s'il est vrai que les enfants semblent être moins à risque de formes graves, certains peuvent développer des complications potentiellement mortelles (MIS-C, cf. 1.3.3 Particularités cliniques et facteurs de gravité) qu'un vaccin efficace et sûr aurait pu éviter. Par ailleurs, cette population pourrait être la dernière où le virus circulerait, laissant alors une probabilité non négligeable de voir émerger et se propager de nouveaux variants aux caractéristiques inconnues. Des essais cliniques spécifiques en population pédiatrique sont donc en attente, les laboratoires Pfizer et Moderna ayant commencé à déployer leurs tests sur ces tranches d'âge depuis mars 2021.

Au 15 juillet 2021, plus de 36 millions de personnes ont initié la démarche de vaccination (> 54 % de la population française), et plus de 29 millions ont reçu les deux doses vaccinales alors recommandées (> 43 % de l'ensemble des Français) (180). Dans le contexte de l'émergence de nouveaux variants, la HAS annonce une campagne de rappel vaccinal chez les personnes les plus vulnérables ayant été vaccinées dès le mois de janvier/février 2021 (180).

### 1.3 La COVID-19 en population pédiatrique

#### 1.3.1 Données épidémiologiques

Les données en secteur pédiatrique décrivent un taux d'incidence de 1 à 5 %, bien que ce taux soit très probablement sous-estimé par le sous-diagnostic de cette population souvent asymptomatique (5 ; 7). Des cas de COVID-19 ont été décrits chez des enfants de tous âges (181). Si l'incidence est la plus élevée chez les grands enfants, les nourrissons (<1 an) semblent être les plus vulnérables, comme en témoignent les taux d'hospitalisation plus élevés dans cette tranche d'âge (182). En revanche, une étude de suivi portant sur 1286 contacts étroits de 391 cas confirmés signalés dans la province de

Shenzhen, en Chine, a fait état d'un taux d'infection (7,4 %) chez les enfants de moins de 10 ans (n = 148) et de 11 à 19 ans (7,1 %) (n = 84) similaire à la moyenne de la population (7,9 %) (183).

La période d'incubation de la COVID-19 chez les enfants est plus longue que ce qui est rapporté chez les adultes (6,5 jours en moyenne contre 5,4 jours) (68). Il ne semble pas y avoir de différence entre les sexes concernant les taux d'infection chez les patients pédiatriques (184). Une étude portant sur 145 patients pédiatriques atteints de formes légères à modérées de COVID-19 a montré que comparativement aux enfants de 5 à 17 ans et aux adultes, les enfants de moins de 5 ans auraient des charges virales équivalentes (également montré par Jones TC et al., (185)) voire supérieures dans leurs voies respiratoires (186), ce que corrobore une étude suisse portant sur 23 patients âgés de moins de 16 ans (187). Les enfants pourraient donc servir de bons disséminateurs du virus SARS-CoV-2. En outre, la charge virale chez les patients asymptomatiques vs. symptomatiques n'est pas significativement différente (cf. **§1.2.2 Modalités de transmission**).

Toutes ces données suggèrent que les enfants, plus souvent asymptomatiques que les adultes, constituent un vecteur non négligeable de la transmission du SARS-CoV-2. L'âge de l'enfant pourrait également influencer sur sa contagiosité. En effet, en Corée du Sud, l'analyse des données concernant 59000 contacts de 5700 cas index a révélé que 11,8 % des contacts familiaux étaient positifs pour la COVID-19 (188). Après une stratification supplémentaire sur l'âge, le taux d'infection était de 18,6 % pour les cas index âgés de 10 à 19 ans et de 5,3 % pour ceux âgés de 0 à 9 ans. Cependant, toutes les études menées jusqu'à présent suggèrent que la transmission du SARS-CoV-2 des enfants aux adultes ou à d'autres enfants est peu fréquente (189).

Le tableau 3 résume les caractéristiques démographiques en population pédiatrique dans différents pays au début de la pandémie. La politique de dépistage et la disponibilité des tests selon les pays sont à prendre en considération pour expliquer la variabilité des prévalences selon les études.

Le taux de mortalité estimé entre le 1<sup>er</sup> mars et le 13 octobre 2020 est très faible, à 0,2 % (point épidémiologique de Santé Publique France au 15 octobre 2020) (193).

| Pays  | Chine<br>(Lu X et al.<br>2020) (52) | Italie<br>(Parri N et<br>al.2020) (190) | France<br>(Gaborieau et al.<br>2020) (191) | Etats-Unis (CDC<br>COVID-19) (184)     | Europe<br>(Götzinger F et al<br>2020) (192) |
|---|-------------------------------------|---|--|--|---|
| <b>Patients à RT-PCR positive, n</b>                | 171/1391                            | 100                                     | 157  | 2572                                   | 582   |
| <b>Prévalence (%)</b>                               | 12,3                                | NA                                      | NA   | 1,7                                    | NA  |
| <b>Age médian, années (min – max)</b>               | 6,7 (1 jour - 15 ans)               | 3,3 (0 – 17,5 )                         | 0,5 (IQR : 0,125 – 10 )                    | 11 (0 - 17 )                           | 5 (IQR : 0,5 – 12)                          |
| <b>Répartition par classe d'âge, n (%)</b>          |                                     |   |  |  |   |
| <b>&lt; 1 an</b>                                    | 31 (18,1)                           | 40 (40)                                 | 90 (57,3)                                  | 398 (15,5)                             | NA (230, soit 40 %, pour les < 2 ans)       |
| <b>1 an - &lt; 6 ans</b>                            | 40 (23,4)                           | 15 (15)                                 | 15 (9,6)                                   | NA (291, soit 11 %, pour les 1-5 ans)  | NA (62, soit 11 %, pour les 2-5 ans)        |
| <b>6 – 10 ans</b>                                   | 58 (33,9)                           | 21 (21)                                 | 16 (10,2)                                  | NA (388, soit 15 %, pour les 5-10 ans) | NA (94, soit 16 %, pour les 5-10 ans)       |
| <b>&gt; 10 ans</b>                                  | 42 (24,6)                           | 24 (24)                                 | 36 (22,9)                                  | 1495 (58,1)                            | 196 (34)                                    |
| <b>Sex-ratio masculin/total, n (%)</b>              | 104/171 (60,8)                      | 57/100 (57)                             | 94/157 (59,9)                              | 1408/2490 (56,5)                       | 311/582 (53)                                |
| <b>Origine de l'exposition au SARS-CoV-2, n (%)</b> |                                     |   |  |  |   |
| <b>Cluster familial</b>                             | 154/171 (90,1)                      | 45/100 (45)                             | 86/157 (54,8)                              | 168/184 (91,3)                         | 348 (59,8)                                  |
| <b>Autre exposition (voyage...)</b>                 | 2/171 (1,2)                         | 48/100 (48)                             | NA   | 16/184 (8,7)                           | NA  |
| <b>Exposition inconnue</b>                          | 15/171 (8,8)                        | 7/100 (7)                               | NA   | 0/184 (0)                              | 234 (40,2)                                  |
| <b>Taux de survie, n (%)</b>                        | 170/171 (99,9)                      | 100/100 (100)                           | 154/157 (98,1)                             | 2569/2572 (99,9)                       | 578/582 (99,3)                              |

IQR : intervalle interquartile

**Tableau 3: Caractéristiques démographiques de cohortes pédiatriques SARS-CoV-2+**

Les patients pédiatriques semblent s'infecter principalement au sein de clusters familiaux à partir d'adultes ou suite à une exposition dans une zone de forte endémicité (194). Cependant, les mesures de confinement prises dans ces pays ont réduit les activités de plein air et ont ainsi probablement contribué à l'augmentation de la propagation virale au sein des ménages (71). Le [tableau 4](#) ci-dessous présente les sources de transmission rapportées dans plusieurs études pédiatriques portant sur des cohortes d'enfants avec diagnostic virologique positif d'infection à SARS-CoV-2.

| Etude   | Sujets positifs à SARS-CoV-2, n | Age médian (années) | Contact avec un adulte du foyer SARS-CoV-2 confirmé, n (%) | Contact avec un adulte du foyer symptomatique à RT-PCR négative, n (%) | Transmission par un membre de la fratrie | Autre (communautaire/ scolaire/ inconnue) | Cas importé (voyage) |
|---|---------------------------------|---------------------|--|--|--|---|----------------------|
| Lu X et al. (Wuhan) (52)                      | 171                             | 6,7                 | 131 (76,6)*  | 23 (13,5)*   | NA*                                      | 17 (10)                                   | NA                   |
| Götzinger et al. (Europe) (192)               | 582                             | 5                   | 324 (56)   | NA   | 24 (4)                                   | 234 (40)                                  | NA                   |
| Garazzino et al. (Italie) (195)               | 168                             | 2,3                 | 113 (67,3)*  | NA   | NA*                                      | NA  | 0 (0)                |
| Zachariah et al. (New York) (196)             | 50                              | 9                   | 9 (18)*  | 17 (34)*   | NA*                                      | NA  | 0 (0)                |
| Han et al. (Corée du Sud) (197)               | 91                              | 11                  | 57 (63)*   | NA   | NA                                       | 19 (20)                                   | 15 (17)              |
| Cura Yayla et al. (Turquie) (198)             | 220                             | 10                  | 217 (99)**   | NA   | NA                                       | 3 (1)                                     | NA                   |
| Maltezou et al. (Grèce) (199)                 | 203                             | 11                  | 132 (65)*  | NA*  | NA*                                      | 62 (30,5)                                 | 9 (4,5)              |
| Antunez-Montes et al. (Amérique Latine) (200) | 409                             | 3                   | 165 (40,3)   | NA   | 5 (1,2)                                  | 239 (58,5)                                | NA                   |

\*dans cette étude, les transmissions par un adulte du foyer ou par un membre de la fratrie sont indifférenciées

\*\*dans cette étude, les transmissions par un adulte du foyer ou par une personne très proche de la famille sont indifférenciées

#### **Tableau 4 : Sources de transmission rapportées dans 8 études pédiatriques**

En Corée du Sud, les transmissions intra-familiales ont été la principale source d'infection jusqu'à la mi-mars 2020, date à laquelle les cas importés sont devenus les plus répandus (197). Au Royaume-Uni, une étude de séroprévalence menée auprès d'une population d'enfants a révélé que ni l'âge ni le sexe n'étaient associés à des résultats positifs, mais que le contact avec un membre du foyer présentant une COVID-19 confirmée était un facteur prédictif significatif de séropositivité (201). Par ailleurs, plusieurs études ont montré que le risque global de contagion des enfants est plus faible que celui des autres adultes résidant dans le même foyer qu'un cas infecté (71 ;202). Dans une méta-analyse de 54 études portant sur les taux d'attaque secondaire (SAR) dans le cadre du foyer (71), les conjoints des personnes infectées étaient plus à risque que les autres membres du ménage (37,8 % contre 17,8 %), tandis que le taux de transmission secondaire aux enfants était nettement inférieur à celui des adultes (16,8 % contre 28,3 % respectivement).

Le tableau 5 présente sept études avec analyse de la transmission secondaire en milieu scolaire.

| Etude                                     | Etablissements scolaires concernés                                | Cas index de SARS-CoV-2 (âge en années)   | Cas contacts scolaires testés, n                               | Cas secondaires liés à un cas index pédiatrique, n | Taux d'attaque secondaire, %                 | Délai médian de réalisation de la RT-PCR pour les contacts, jours (min – max) |
|---|---|---|--|--|--|---|
| <b>Yoon et al. (Corée du Sud) (203)</b>   | 6 maternelles   | 6 élèves  | ≥ 875  | 0  | NA   | /   |
|   | 13 écoles   | 17 élèves   | ≥ 3374   | 2 élèves   | NA   |   |
|   | 6 collèges  | 6 élèves  | ≥ 1525   | 0  | NA   |   |
|   | 14 lycées   | 15 élèves   | ≥ 6255   | 0  | NA   |   |
| <b>Yung et al. (Singapour) (204)</b>      | Maternelle 1  | 1 élève (5)   | 34   | 0  | 0  | 5 (4 – 7)   |
|   | Maternelle 2  | 1 adulte (personnel)  | 77 élèves testés   | 16 membres du personnel, 0 élève                   | /  | 5,5 (2 – 16)  |
|   | 1 collège   | 1 élève (12)  | 8  | 0  | 0  | 11 (7 – 15)   |
| <b>Danis et al. (France) (205)</b>        | 3 écoles  | 1 élève (9) qui s'est rendu dans les 3 écoles en étant symptomatique            | 86   | 0  | 0  | /   |
| <b>Heavey et al. (Irlande) (206)</b>      | 1 école primaire<br>2 collèges                                    | 3 élèves et 3 membres du personnel  | 1025 (924 cas contacts des enfants + 101 des adultes)          | 0  | 0  | /   |
| <b>Macartney et al. (Australie) (207)</b> | 10 maisons de la petite enfance (6 semaines - 5 ans)<br>15 écoles | 12 élèves<br>15 membres adultes du personnel                                    | 663/1448 (44 %)  | 10 élèves<br>8 membres du personnel                | 1,2  | /   |
| <b>Ehrhardt et al. (Allemagne) (208)</b>  | NC  | 137 élèves (dont 6 ont conduit à une transmission secondaire d'enfant à enfant) | >2300  | 11 élèves  | /  | 3 à 5 jours   |
| <b>Stein-Zamir et al. (Israël) (209)</b>  | 1 lycée   | 2 élèves  | 1161/1164 élèves (99 %)<br>151/152 (99 %) membres du personnel | 153 élèves<br>25 membres du personnel              | Elèves : 13,1<br>Membres du personnel : 16,4 | /   |

**Tableau 5 : Cas secondaires de SARS-CoV-2 en milieu scolaire, synthèse de 7 études**

Dans une étude anglaise, le personnel présentait un taux d'incidence supérieur à celui des étudiants et les cas étaient pour la plupart liés à des clusters extra-scolaires (210). Dans une étude irlandaise, aucune transmission secondaire d'enfant à enfant ou d'enfant à personnel n'a été signalée lors d'un suivi de 1 025 élèves exposés (206).

Sur 18 cas de transmission secondaire en Australie, cinq cas sont survenus dans 3 écoles et les 13 autres dans une maison de la petite enfance accueillant des sujets âgés de 6 semaines à 5 ans. Ce dernier cluster a été attribué à un seul membre adulte du personnel (207). Le SAR d'enfant à enfant dans ce cluster était de 0,3 % (2/649) et celui d'enfant à personnel de 1,0 % (1/103), tandis que le SAR

de personnel à personnel était de 4,4 % (7/160), et celui de personnel à enfant de 1,5 % (8/536), prouvant le moindre rôle des enfants dans la constitution de clusters scolaires. En Allemagne, une étude fait état de 137 élèves positifs au SARS-CoV-2 ayant fréquenté l'école pendant au moins un jour alors qu'ils étaient contagieux (208). Seuls six de ces cas ont contribué à la transmission du virus à 11 autres élèves. Aucun autre cas de transmission secondaire n'a été signalé au cours du suivi de plus de 2 300 cas contacts à l'école. En Suède et en Finlande, les taux d'incidence cumulatifs de la COVID-19 chez les enfants d'âge scolaire étaient similaires dans les deux pays et ce malgré la décision de la Suède de ne pas fermer les garderies ou les écoles primaires. Les responsables de la santé en Suède ont alors conclu que la fermeture des écoles n'a pas eu d'impact significatif sur la prévalence globale de la maladie chez les enfants âgés de 1 à 19 ans (211).

De la même façon, peu de cas d'infections à SARS-CoV-2 en population pédiatrique ont été identifiés après réouverture des établissements scolaires suite au déconfinement. A Hong Kong, seuls 5 des 20 cas d'enfants âgés de 5 à 17 ans début juillet 2020 ont été associés à deux épidémies scolaires (212). Une étude rapporte certes une franche épidémie scolaire ayant affecté au total près de 260 personnes (élèves, membres du personnel, ainsi que leur entourage) dix jours après la réouverture des écoles à Jérusalem, en mai 2020 (209), à partir de deux cas distincts de COVID-19 dans le même lycée, mais les élèves impactés étaient en surnombre dans leurs classes respectives et ne portaient pas le masque chirurgical du fait d'une vague de chaleur, ce qui limite l'interprétation des données. Au total, la majorité des études tendent à démontrer que les enfants ne joueraient qu'un rôle mineur dans la transmission du SARS-CoV-2, que ce soit en milieu scolaire ou intra-familial (210), bien qu'elles aient pour limites la difficulté d'attribuer la source de la contagion à un cas index donné et d'être probablement biaisées en termes de taux de transmission par les mesures barrières.

### 1.3.2 Physiopathologie et réponse immunitaire chez l'enfant

La symptomatologie COVID-19 apparaît moins sévère chez les enfants que chez les adultes pour des raisons encore mal définies. Plusieurs facteurs seraient à prendre en considération.

- **Différences dans l'expression d'ACE2**

Le SARS-CoV-2 pénètre dans l'organisme humain principalement par le biais de l'ACE2 dans les cellules nasopharyngées (cf. **§1.1.4 Cycle répliatif viral**), expliquant notamment des symptômes spécifiques tels que l'anosmie et l'agueusie. Or l'expression d'ACE2 est dépendante de l'âge, et est notamment régulée à la baisse par les CoV banals du rhume qui infectent fréquemment les muqueuses nasales des enfants (214). Ainsi, cette expression est significativement plus faible chez les enfants que chez les adultes (215 ; 216) ce qui limite l'entrée virale (cf. **§1.2.3 Physiopathologie et réponse immunitaire**) et explique la faible prévalence de l'anosmie/agueusie chez les enfants atteints. Cette hypothèse est cependant mise à mal par l'étude de Heald-Sargent et al. (186) retrouvant des quantités élevées d'ARN viral dans le nasopharynx des enfants de sa cohorte comparativement aux adultes.

Par ailleurs, il existe une forme soluble d'ACE2, qui pourrait alors entrer en compétition avec l'ACE2 cellulaire, et donc jouer un rôle protecteur vis-à-vis de la COVID-19. Cette forme soluble présente une activité plus forte chez les enfants comparativement aux patients en surpoids ou hypertendus (217), ce qui pourrait expliquer la relative protection des enfants par rapport aux adultes dans la COVID-19.

- **Une moindre prévalence de comorbidités associées à une COVID-19 sévère**

Les patients pédiatriques souffrent moins des comorbidités démontrées comme étant associées à une COVID-19 grave à l'âge adulte, telles que le diabète et l'hypertension artérielle (cf. **§1.2.1 Données épidémiologiques**), ce qui diminue l'impact de la vasculite provoquée par le SARS-CoV-2.

De la même façon, leurs voies respiratoires sont plus saines du fait d'une moindre exposition au tabagisme et aux pollutions respiratoires (5). Ils présentent également un potentiel de régénération pulmonaire plus important, ce qui pourrait expliquer la moindre gravité initiale et la récupération précoce de la COVID-19 chez les enfants par rapport aux patients plus âgés.

- **Une réponse immune innée plus efficace chez l'enfant : concepts d'immunosénescence et d'immunité « entraînée »**

Les adultes sont touchés par un phénomène naturel d'immunosénescence lié à l'âge (219) avec réduction de l'activité thymique et du pool de cellules T naïves (220), ainsi qu'un état pro-

inflammatoire chronique se développant avec l'âge, qui a été associé à des maladies inflammatoires telles que l'athérosclérose et le diabète, facteurs de risque de COVID-19 sévère (221). Les enfants présentent eux une réponse immunitaire innée plus intense, avec un nombre plus élevé de lymphocytes NK produisant de l'IL-17 dans les premiers stades de l'infection, une cytokine qui semble jouer un rôle important dans la protection contre les dégâts pulmonaires causés par la COVID-19 (222). Par ailleurs, certaines équipes ont évoqué le phénomène d'immunité « entraînée » pour expliquer la différence de sévérité de la COVID-19 selon l'âge (223 ; 224). L'immunité entraînée correspond à la constitution d'une mémoire immunitaire innée, liée à une reprogrammation épigénétique des cellules immunitaires innées après l'exposition à certains stimuli antigéniques (infections répétées, vaccinations), menant à une acétylation et déméthylation des gènes IL-1 $\beta$ , IL-6 et TNF- $\alpha$ . Ces gènes sont alors transcrits de façon accrue, conduisant les cellules immunitaires innées vers un état beaucoup plus activé, ce qui leur permet de réagir plus rapidement et plus fortement à un stimulus pathogène ultérieur, et donc d'assurer une protection accrue. Cette immunité entraînée pourrait tout à fait se concevoir comme un mécanisme important chez des enfants ayant généralement bénéficié de vaccinations multiples plus récemment que les adultes, et présentant des infections virales et bactériennes fréquentes et récurrentes.

- **Une réponse adaptative plus délétère chez l'adulte**

- *Sur le versant cellulaire*

Une étude s'est attachée à quantifier les réponses cellulaires T spécifiques du SARS-CoV-2 chez les adultes et les enfants (<13 ans) dont l'infection a été confirmée par RT-PCR (225). Les enfants atteints présentaient des réponses en LT CD4+ et CD8+ significativement plus faibles que les adultes infectés, avec une proportion plus faible de LT CD4+ mémoire.

→ Un recrutement réduit de la réponse immune adaptative cellulaire T chez les enfants peut conduire à une pathogenèse plus légère comparativement aux adultes, chez qui la moindre proportion de cellules

T naïves et la plus forte stimulation de l'immunité cellulaire peuvent potentiellement contribuer à une libération massive de cytokines observée chez les patients atteints de SDRA.

○ *Sur le versant humoral*

Selon une étude de la réponse immunitaire au sein d'une famille, les enfants pourraient développer une réponse en anticorps sans confirmation par RT-PCR de l'infection, suggérant que le système immunitaire de l'enfant peut empêcher l'établissement de l'infection virale (226).

Les enfants présentent en effet une production d'anticorps dans les trois premières semaines suivant l'infection, avec une séroconversion IgG survenant dès la première semaine, compatible avec une réponse immunitaire humorale rapide et efficace (227 ; 228).

Cette réponse humorale se majore avec l'âge, ainsi que le démontrent plusieurs études de séroprévalence. Posfay-Barbe KM et al. (229) montre ainsi dans un travail mené chez 208 enfants que les sujets âgés de 10 à 16 ans ont des titres d'anticorps 2 à 3 fois plus élevés que les enfants de moins de 10 ans. De la même façon, dans une vaste étude portant sur environ 2000 enfants et adolescents âgés de 5 à 21 ans, Szépfalusi Z et al. (230) objectivent de faibles titres d'anticorps par rapport à ceux des adultes, bien qu'ils soient neutralisants chez 92,3 % des enfants, donc efficaces contre une réinfection, pour une durée restant pour l'heure inconnue. Cette variabilité de la réponse anticorps selon l'âge peut s'expliquer à la fois par expression moindre d'ACE2 dans l'épithélium des voies respiratoires des jeunes enfants, ce qui entraîne alors une moindre stimulation de l'immunité humorale ; et par une réactivité croisée des anticorps avec d'autres CoVs, plus forte chez les enfants plus âgés et les adultes qui ont été plus fréquemment exposés à ces virus saisonniers.

Enfin, selon une autre étude, les adultes développent des anticorps contre les protéines S et N du virus, quel que soit l'isotype considéré, alors que les enfants développent des anticorps uniquement dirigés contre la protéine S, avec une activité neutralisante réduite (231).

→ Une réponse immunitaire humorale moins intense mais plus précoce chez les enfants pourrait expliquer la moindre gravité des tableaux cliniques, comparativement aux adultes présentant une mémoire immunitaire avec une réponse humorale forte plus importante.

- **Une réponse immune spécifique IgA**

Dans une étude portant sur 109 professionnels de santé atteints ou non de COVID-19, environ 15 à 20 % des patients séronégatifs en anticorps anti-S avaient en fait des IgA neutralisants détectables dans divers sites muqueux (larmes, liquide nasal, salive), témoin d'une réponse uniquement locale (232). Une corrélation négative entre les titres d'IgA et l'âge a alors été mise en évidence, mais à ce jour, aucune étude n'a comparé les titres ni l'avidité des IgA anti-SARS-CoV-2 entre enfants et adultes.

- **L'immunité croisée et le rôle des coinfections**

Le SARS-CoV-2 partage un certain degré d'homologie avec les coronavirus endémiques, responsables des rhumes saisonniers, qui colonisent fréquemment les muqueuses respiratoires de l'enfant. De ce fait, certains travaux ont avancé l'hypothèse d'une immunité croisée entre le SARS-CoV-2 et ces CoV (236 ; 237), qui pourrait alors être protectrice à un certain degré. Ainsi, une étude rétrospective portant sur des sérums prélevés entre 2015 et 2018 chez des donneurs adultes âgés de plus de 20 ans, a montré chez ces individus (naïfs de tout contact avec le SARS-CoV-2 au vu de la période de recrutement), que leurs LT et leurs anticorps anti-HCoVs étaient capables de reconnaître et de cibler certaines protéines virales, dont la protéine S, du SARS-CoV-2 (238).

Cependant, ces anticorps anti-HCoVs ne seraient pas neutralisants, car ils ne se lient pas au domaine de liaison du récepteur du SARS-CoV-2 (239). De plus, les niveaux d'anticorps sont plus élevés chez les adultes que chez les enfants, du fait de réinfections ultérieures plus fréquentes par des HCoVs (222). Les adultes se montrant plus susceptibles à l'infection, ces résultats n'appuient pas l'hypothèse de la réactivité croisée comme facteur protecteur. Il est même plutôt suggéré que du fait de cette réactivité croisée, les anticorps préexistants vont pouvoir se lier aux virions et pénétrer plus facilement dans les macrophages et les cellules granulocytaires, favorisant notamment l'ADE et une réplication virale intense (cf. **§1.2.3 Physiopathologie de l'infection et réponse immunitaire**) (234). De ce fait, les enfants atteints de COVID-19, aux niveaux d'anticorps plus faibles du fait d'une exposition réduite au cours de leur vie, développeraient moins de processus d'ADE et donc moins de complications (222).

Par ailleurs, les enfants infectés par le SARS-CoV-2 présentent souvent des co-infections avec d'autres virus, et sont de manière générale souvent fortement colonisés au niveau du nasopharynx par des virus et des bactéries composant leur microbiote (cf. **§1.3.3 Particularités cliniques et facteurs de gravité**) (233 ; 234 ; 235). Ces colonisations et co-infections pourraient alors, par compétition microbienne, limiter la croissance du SAR-CoV-2.

- **La carence en vitamine D, un facteur délétère**

Des carences en certains micronutriments, tels que la vitamine D, le zinc et le sélénium, ont été associées à une maladie plus grave dans des études observationnelles (240 ; 241). La vitamine D joue un rôle important dans la prévention des infections virales en supprimant leur réplication par le biais de diverses voies immunorégulatrices (242). Or, les niveaux de vitamine D sont généralement plus faibles chez les personnes âgées, en raison d'une supplémentation inadéquate ; une étude rétrospective a également montré que les enfants atteints de COVID-19 avaient des taux de vitamine D inférieurs à ceux des enfants non atteints (243). Parmi les enfants atteints d'une infection par le SARS-CoV-2, une corrélation négative entre les niveaux de vitamine D et la fièvre a d'ailleurs été constatée. Une autre étude suggère que les taux de vitamine D pourraient être utilisés comme biomarqueur prédictif du MIS-C et que la correction des niveaux anormaux de vitamine D dans les cas de MIS-C sévères pourrait affecter favorablement l'issue de la maladie (244).

- **Cas particulier du MIS-C**

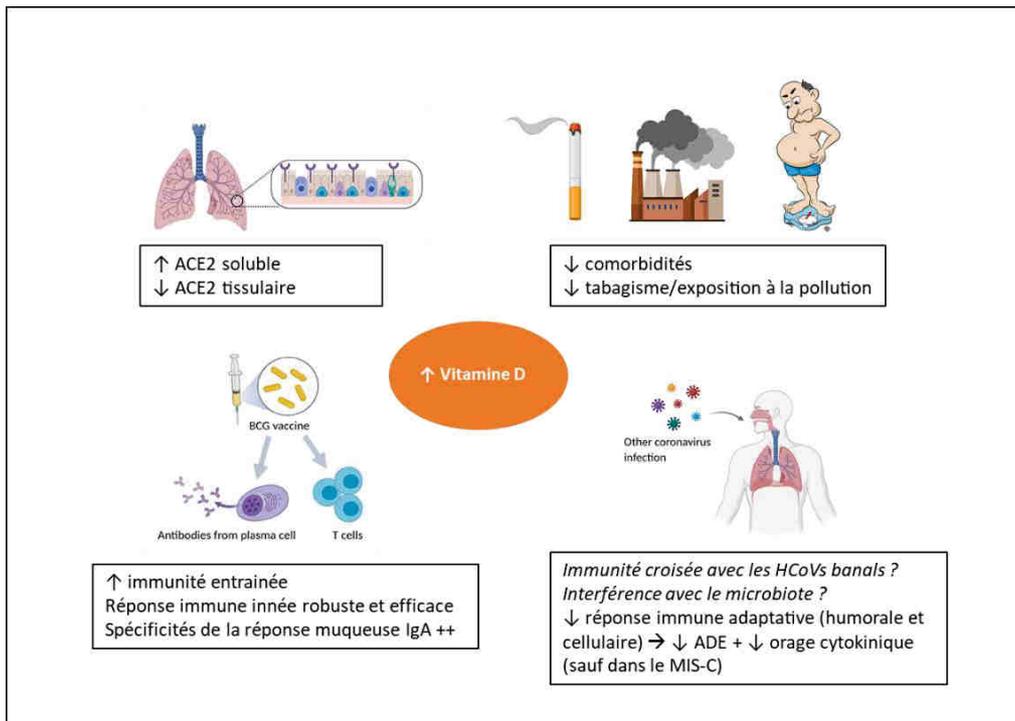
Une étude a décrit les différences immunologiques entre la population pédiatrique atteinte de MIS-C, les adultes positifs au SARS-CoV-2 avec une symptomatologie légère et ceux atteints d'un SDRA (231). Contrairement aux adultes, les enfants atteints de MIS-C produisent principalement des IgG anti-S mais de faibles quantités d'anticorps IgG anti-N, avec des titres d'anticorps significativement plus faibles, et une moindre activité neutralisante.

Gruber et al. (245) ont mis en évidence le rôle crucial de l'immunité des muqueuses dans le MIS-C en étudiant 9 patients dont les titres d'anticorps IgA sont restés élevés pendant la phase de convalescence de la maladie, avec des niveaux comparables à ceux de la phase aiguë. Ces titres élevés concordaient

également avec des manifestations cliniques gastro-intestinales et une dérégulation immunitaire des muqueuses via la stimulation de l'IL-17.

Par ailleurs, Diorio et al. (246) ont identifié des taux plasmatiques élevés d'IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN- $\gamma$  et de TNF- $\alpha$  comme marqueurs caractéristiques des patients MIS-C.

D'autres observations par Gruber et al. et Carter et al. (245 ; 247) ont confirmé l'existence d'une signature cytokinique pro-inflammatoire unique et dérégulée dans les cas de MIS-C, avec une lymphopénie par épuisement des LT principalement due à des processus d'extravasation et de chimiotactisme vers les tissus affectés, une neutrophilie importante et une activation des monocytes. Ils ont également révélé la présence d'auto-anticorps dirigés contre des peptides exprimés par les cellules cardiaques, endothéliales et gastro-intestinales. Sur la base de ces observations, les auteurs supposent qu'une infection par le SARS-CoV-2 peut conduire à une autoréactivité et à une hyperactivation de l'immunité innée, qui à son tour emballerait la réponse inflammatoire observée.



**Figure 26 : Les principaux facteurs à l'origine d'une relative protection des enfants vis-à-vis de la COVID-19 comparativement aux adultes (d'après Han X et al., (5))**

En résumé, la symptomatologie moins sévère observée chez les enfants par rapport aux populations plus âgées n'est pas encore comprise. La plupart des hypothèses avancées n'expliquent pas complètement le gradient d'âge. En outre, il reste à déterminer quels sont les facteurs conduisant à

l'évolution d'un enfant vers un MIS-C. L'élucidation des mécanismes sous-tendant les différences de gravité de la COVID-19 en fonction de l'âge fournira des informations d'importance primordiale pour l'élaboration de mesures préventives et d'un traitement ciblé de l'infection au SARS-CoV-2.

### 1.3.3 Particularités cliniques et facteurs de gravité

L'étude de 72 314 sujets par le Centre chinois de contrôle des maladies (CDC) a révélé que moins de 1 % des cas sont survenus chez des enfants âgés de moins de 10 ans et que la grande majorité de ces cas étaient suffisamment bénins pour être pris en charge en ambulatoire (5).

Les sujets pédiatriques présentaient en majorité des formes plutôt bénignes, voire asymptomatiques, de la maladie (52 ; 181 ; 248 ; 249) : symptômes respiratoires discrets et signes digestifs communs.

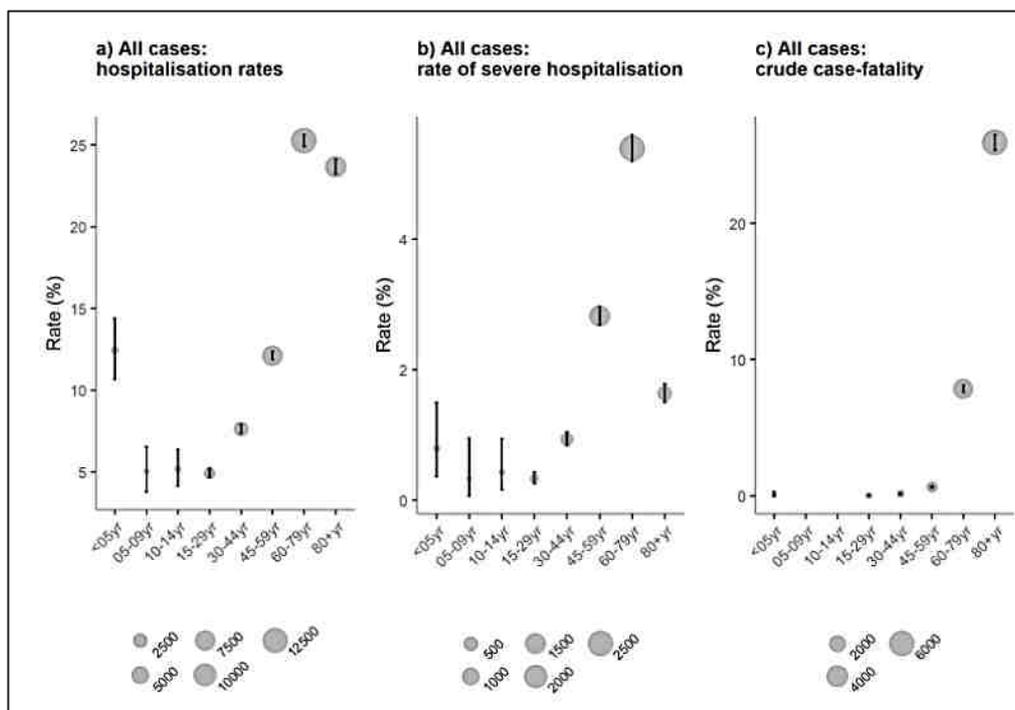
Aux États-Unis, entre le 12 février et le 2 avril 2020, 1,7 % des 149 760 cas de COVID-19 confirmés en laboratoire étaient des patients pédiatriques ; 73 % de ces patients présentaient des symptômes de fièvre, de toux et de dyspnée, avec seulement trois décès signalés (184).

En France, entre le 15 février et le 1<sup>er</sup> juin 2020, 385 enfants ont été hospitalisés dans près de 60 hôpitaux avec un FNPH positif au SARS-CoV-2. 37 % de ces patients n'ont présenté qu'une forme paucisymptomatique sans nécessité de soins, et 16 % étaient asymptomatiques, hospitalisés pour un autre motif. 145 (37 %) de ces patients pédiatriques étaient âgés de moins de 90 jours et pourtant seuls 4 cas (3 %) ont présenté une forme sévère de COVID-19. Sept décès (1,8 %) ont été signalés, dont trois sujets atteints de comorbidités (251).

Les symptômes les plus communs chez les enfants lorsqu'ils sont présents sont la fièvre, une toux, une rhinorrhée, des symptômes gastro-intestinaux, des céphalées et des myalgies (52 ; 184 ; 194).

Lorsqu'elle est présente, la fièvre dure en moyenne 3 jours contre 10 en population adulte.

L'anosmie/agueusie caractéristique en population adulte n'est que rarement retrouvée dans les études pédiatriques (252 ; 253).



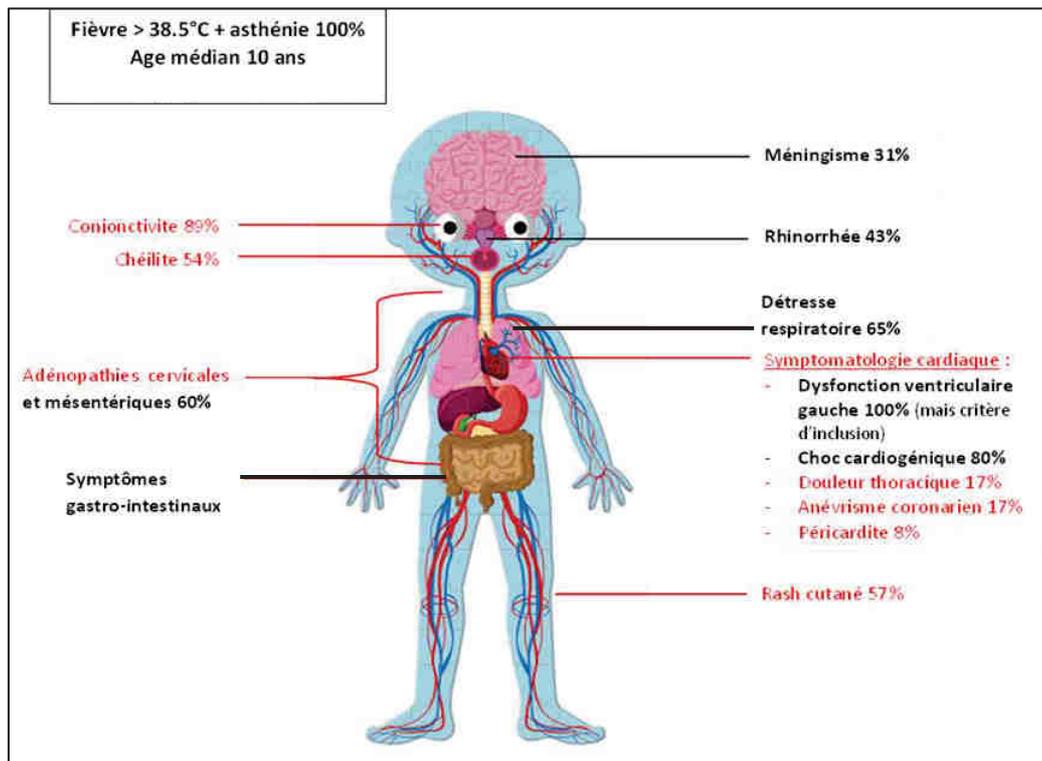
**Figure 27 :** Distribution des taux d'hospitalisation (a), des taux d'hospitalisation pour COVID-19 sévère (b) et des taux de mortalité par classe d'âge (c), au 13 mai 2020 (données ECDC, (250))

- COVID-19 et syndrome « Kawasaki-like »

Plusieurs cas de syndromes inflammatoires multisystémiques pédiatriques peu communs ont été signalés dans de nombreux pays (Etats Unis, Italie, Espagne, Royaume-Uni) dès janvier 2020, quelques jours voire quelques semaines après une COVID-19 aigüe, faisant suspecter un lien entre cette pathologie et le SARS-CoV-2 (254 ; 255 ; 256). En France, une étude parisienne de juin 2020 décrit une série de 21 patients hospitalisés pour une forte suspicion de maladie de Kawasaki, vascularite pédiatrique habituellement déclenchée par un stimulus d'origine infectieuse (cf. **Annexe 4**). Cependant, ces suspicions s'écartaient de la classique maladie de Kawasaki notamment par leur épidémiologie : il s'agissait d'enfants globalement plus âgés (âge médian 7,9 ans), dans des tableaux de fièvre évoluant depuis plusieurs jours avec diarrhées et douleurs abdominales (100 %), menant vers un état hyperinflammatoire (orage cytokinique) intermédiaire entre le syndrome de Kawasaki typique et le choc toxique, avec une instabilité hémodynamique (57 %) et une myocardite (76 %) pour la plupart (257). Parmi ces 21 enfants, 19 d'entre eux avaient une infection à SARS-CoV-2 documentée par un diagnostic virologique moléculaire ou sérologique. De la même façon, une étude rétrospective a identifié 35 enfants (âge médian 10 ans) hospitalisés en France et en Suisse entre le 22 mars et le 30

avril 2020 pour dysfonction ventriculaire gauche ou choc cardiogénique avec CRP > 100 mg/ml en contexte de fièvre > 38,5°C (255). 31 de ces enfants (88 %) ont été confirmés positifs au SARS-CoV-2 par diagnostic moléculaire ou sérologique. Les symptômes gastro-intestinaux étaient les plus fréquents (80 %), et des signes évocateurs de maladie de Kawasaki étaient très fréquents, sans pour autant réaliser le tableau complet selon les critères diagnostiques de la AHA (cf. **Annexe 4**).

Les formes sévères de ces syndromes particuliers sont caractérisées par une mortalité d'environ 2 %, comme le rapporte une grande série américaine de 518 enfants (258).



**Figure 28 : Présentation clinique du MIS-C** (d'après Belhadjer Z et al., (255))

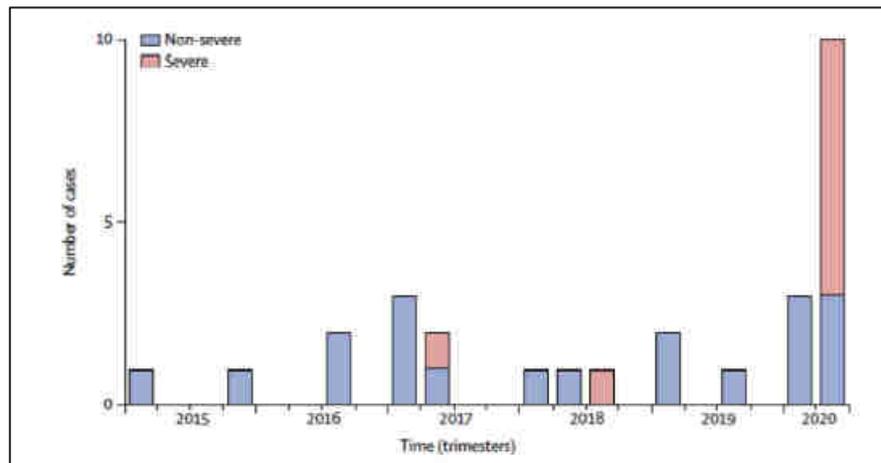
En rouge : les signes cliniques habituellement retrouvés dans la forme classique de la maladie de Kawasaki

En noir et en gras : les spécificités cliniques du PIMS-TS

Les données de la littérature ont ainsi rapidement conduit l'OMS à diffuser le 15 mai 2020 une définition préliminaire de ces cas de syndrome inflammatoire multisystémique associés chronologiquement à la COVID-19, dits « Kawasaki-like » chez les enfants et les adolescents (*MIS-C, Multisystem Inflammatory Disorder temporally associated with COVID* ; ou *PIMS-TS, Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally associated with SARS-CoV-2*) afin de mettre en garde contre ce trouble post-infectieux à médiation immunologique (cf. **Annexe 4**).

Par ailleurs, non seulement le SARS-CoV-2 paraît « mimer » phénotypiquement la maladie de Kawasaki, mais il semble également constituer un nouveau trigger viral au déclenchement d'une maladie de Kawasaki classique. En effet, un nombre de patients anormalement élevé présentant une maladie de Kawasaki dite « classique » selon les critères de l'AHA est rapporté dans différents pays au cours de la première vague, notamment par Verdoni et al. (256) dans une étude rétrospective italienne portant sur l'ensemble des maladies de Kawasaki diagnostiquées entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 20 avril 2020. L'incidence mensuelle y était alors 30 fois plus élevée en première vague pandémique que durant les cinq années précédentes, avec une prédominance de formes sévères.

Ces chiffres relativement élevés posent le problème de l'implication du SARS-CoV-2 pour expliquer cette incidence anormalement haute chez des enfants privés d'école et de garderie durant la première vague, et donc nécessairement nettement moins exposés aux virus saisonniers habituellement pourvoyeurs de maladie de Kawasaki classique.



**Figure 29 : Incidence des cas de maladie de Kawasaki au General Paediatric Unit of Hospital Papa Giovanni XXIII (Bergamo, Italy) depuis le 1er janvier 2015 (d'après Verdoni L et al., (256))**

- **Comorbidités/facteurs de gravité**

L'obésité, les maladies respiratoires chroniques (en particulier l'asthme) et un état d'immunodépression sont les facteurs de gravité les plus couramment cités dans la littérature, associés à l'existence d'une coinfection virale respiratoire. Le tableau 6 résume 12 études ayant analysé les données sur les comorbidités des enfants infectés par le SARS-CoV-2.

➤ **L'Obésité**

L'obésité est la comorbidité la plus couramment retrouvée chez les enfants hospitalisés, cependant son implication dans l'évolution des patients vers des formes sévères de COVID-19 n'est pas consensuelle. Une étude new-yorkaise a en effet montré une association entre obésité et nécessité d'une assistance respiratoire par ventilation mécanique chez les enfants âgés de plus de 2 ans atteints de formes graves de COVID-19 (196). Une étude prospective nationale française multicentrique n'a en revanche pas corrélé l'obésité à un risque accru de développer une forme sévère de COVID-19 (1/23 formes graves, OR 2,5 IC95 % 0,1 – 16,6) (253). Dans une autre étude, 30 % des 46 patients pédiatriques hospitalisés positifs étaient obèses, sans corrélation avec la probabilité d'admissions en USI (259).

➤ **Les maladies respiratoires chroniques**

Comme la COVID-19 se présente surtout comme une maladie respiratoire, les affections pulmonaires chroniques ont été initialement considérées comme des facteurs de risque d'aggravation, ainsi que le suggère une étude britannique dans laquelle des comorbidités respiratoires sous-jacentes n'étaient présentes que chez 4,3 % des 491 enfants hospitalisés en services conventionnels, mais chez 10,4 % des 115 enfants nécessitant des soins intensifs (260). Cependant, une étude américano-canadienne portant sur 48 patients pédiatriques atteints de COVID-19 (261) n'a pas montré de proportion plus élevée d'asthmatiques que sur l'ensemble des enfants hospitalisés. De la même façon, Ouldali et al. (253) n'a pas signalé, sur les 306 enfants symptomatiques de son étude, l'asthme ni une autre maladie respiratoire chronique comme un facteur de risque d'infection sévère à SARS-CoV-2. Une étude sur les cas pédiatriques de COVID-19 au Mexique fait état de 806 enfants asthmatiques (4 %), mais ils n'étaient pas plus susceptibles de développer une pneumonie, ni d'être hospitalisés (262).

➤ **L'immunodéficience**

Les contextes d'immunodépression cités dans différentes études comprennent les transplantations d'organes, les tumeurs malignes et l'aplasie médullaire, ainsi que tout traitement par immunosuppresseur, chimiothérapie et/ou radiothérapie. Les données disponibles concernant le risque de COVID-19 chez les patients immunodéprimés sont là aussi contradictoires.

| Etude   | Effectif, n | Age médian (années) | Sexe masculin, n (%) | Comorbidités, n (%) | Obésité, n (%)* | Maladie respiratoire chronique, n (%) | Asthme, n (%) | Etat d'ID**, n (%) | Co-infection virale, n (%) |
|---|-------------|---------------------|----------------------|---------------------|-----------------|---------------------------------------|---------------|--------------------|----------------------------|
| Antunez-Montes et al. (Amérique latine) (200) | 409         | 3                   | 222 (54)             | 83 (20)             | /               | /                                     | /             | 30 (7)             | 14 (3,4)                   |
| Chao et al. (New York) (259)                  | 46          | 13                  | 31 (67)              | /                   | 14 (30)         | /                                     | 11 (24)       | 3 (7)              | /                          |
| Garazzino et al. (Italie) (195)               | 168         | 2,3                 | 94 (56)              | 33 (20)             | /               | 7 (4)                                 | /             | 7 (4)              | 10 (5,9)                   |
| Götzinger et al. (Europe) (192)               | 582         | 5                   | 311 (53)             | 145 (25)            | /               | 29 (5)                                | 16 (3)        | 32 (5)             | 29 (5)                     |
| Kim et al. (Etats-Unis) (263)                 | 576         | 8                   | 292 (51)             | 94/222 (42)         | 42/111 (38)     | 40/222 (18)                           | 30/222 (14)   | 12/222 (5)         | /                          |
| Leon-Abarca et al. (Mexique) (262)            | 21161       | /                   | /                    | /                   | 655 (3)         | /                                     | 806 (4)       | 808 (4)            | /                          |
| Ouldali N et al. (France) (253)               | 397         | 1,3                 | 224/395 (57)         | 114 (29)            | 12 (3)          | 14 (4)                                | 25 (6)        | 27 (7)             | /                          |
| Shekerdemian et al. (Etats-Unis/Canada) (261) | 48          | 13                  | 25 (52)              | 40 (83)             | 7 (15)          | 2 (4)                                 | /             | 11 (23)            | /                          |
| Swann et al. (Royaume-Uni) (260)              | 651         | 4,6                 | 367 (56)             | 276 (42)            | /               | /                                     | 45/615 (7)    | 48/615 (8)         | /                          |
| Yonker et al. (Etats-Unis) (199)              | 49          | 12,7                | 23 (47)              | /                   | 13 (27)         | /                                     | 6 (12)        | 0 (0)              | /                          |
| Zachariah et al. (New York) (196)             | 50          | 11                  | 27 (54)              | 33 (67)             | 11 (22)         | 2 (4)                                 | 6 (12)        | 8 (16)             | 4 (8)                      |

\*L'obésité est définie dans ces études par un IMC (ratio poids/taille<sup>2</sup>)  $\geq$  95<sup>e</sup> percentile pour l'âge

\*\* transplantation d'organe, hémopathie, tumeur solide, greffe de moelle, aplasie médullaire.

### **Tableau 6 : Comorbidités présentes chez les enfants infectés par le SARS-CoV-2**

Dans une étude portant sur 49 cas pédiatriques aux Etats-Unis, aucun patient n'était porteur d'une immunodéficience (199) mais en France, 5,6 % des 306 cas pédiatriques symptomatiques entre le 15 février et le 1<sup>er</sup> juin 2020 étaient immunodéprimés, dont 17 % présentaient des formes graves (OR 4,4 IC95 % 1,1 – 13,8) (253). De la même façon, seulement 8,1 % des 599 cas pédiatriques hospitalisés pour COVID-19 répertoriés au Royaume-Uni entre le 17 janvier et le 3 juillet 2020 utilisaient des traitements immunosuppresseurs (260), sans aucune association significative avec l'admission en soins intensifs. Au Mexique cependant, des immunodéficiences ont été signalées dans 3,8 % des 21 161 cas pédiatriques répertoriés dans l'étude, et ont été associées à une multiplication par quatre du risque de pneumonie à COVID-19 et par huit du risque d'hospitalisation (262).

➤ **Les co-infections respiratoires**

Dans l'ensemble, les données de la littérature sont contradictoires quant à l'impact potentiel des co-infections virales. Ainsi, il existe peu de preuves d'une association significative entre ces co-infections et une augmentation de la permissivité ou de la gravité des patients atteints du SARS-CoV-2. De plus les gestes barrières ont très nettement diminué les cas de virose respiratoire hivernale, ce qui induit une probable sous-estimation du potentiel impact de ces co-infections. Dans une étude européenne ayant colligé les données de 582 sujets d'âge pédiatrique entre le 1<sup>er</sup> et le 24 avril 2020, 29 participants (5 %) ont été testés positifs à un autre pathogène respiratoire viral. Les patients présentant une ou plusieurs co-infections virales étaient plus susceptibles de présenter des symptômes pulmonaires et d'être admis en USI pour assistance respiratoire et support vasoactif (192). A l'inverse, dans une autre étude réalisée en Amérique latine, 3,4 % des 409 participants ont été testés positifs pour un autre agent pathogène viral respiratoire, mais aucune association n'a été trouvée entre les co-infections et l'admission en USI ou la nécessité d'une assistance respiratoire par ventilation mécanique (200).

**Pour résumer :**

- L'incidence et la gravité clinique sont moindres en pédiatrie, avec une faible mortalité.
- Les symptômes les plus fréquemment rapportés dans la littérature sont la fièvre et la toux.
- Il existe des syndromes dits « Kawasaki-like » secondaires à une infection au SARS-CoV-2.
- Les enfants ne semblent pas constituer des transmetteurs importants du SARS-CoV-2.
- L'importance de l'obésité, des affections respiratoires chroniques, de l'immunodéficience et des coinfections virales comme facteurs de risque de COVID-19 sévère chez l'enfant reste à évaluer.

La pratique médicale des pédiatres a été très largement déstabilisée par la part d'inconnu que représente le SARS-CoV-2, et de nouvelles entités cliniques telles que le MIS-C. L'incidence et la gravité moindres des infections par le SARS-CoV-2 chez les enfants ne doivent pas nous faire perdre de vue qu'il s'agit d'une population très vulnérable dont l'infection peut présenter de réelles répercussions sur le développement futur. Des études à plus long terme sont ainsi justifiées afin de documenter les facteurs de risque d'infection, et de comprendre les mécanismes physiopathologiques particuliers.

## 2 Objectifs de l'étude

La pandémie à COVID-19 n'a pas épargné la région Grand Est, l'une des plus touchées en France. Les premières publications ont rapidement révélé que la morbidité et la mortalité liées à la COVID-19 présentent des variations importantes selon l'âge. Ainsi chez les enfants, la prévalence et les taux d'hospitalisations rapportés semblent beaucoup plus faible que chez les adultes (50 ; 181 ; 264). Les études en population pédiatrique mettent en avant le caractère globalement asympto- ou paucisymptomatique de l'infection (192) et le caractère aspécifique des symptômes observés. Par ailleurs, plusieurs études internationales s'intéressant aux chaînes de transmission du SARS-CoV-2 suggèrent que les enfants ne constituent pas des vecteurs efficaces de l'infection (207 ; 265), contribuant peu à la transmission de la COVID-19.

Toutes les études, qui tendaient initialement à ne pas considérer le sujet pédiatrique comme un maillon essentiel au sein de la pandémie de COVID-19, ont été remises en question par des données contradictoires tant sur l'importance de la charge virale (186) chez les enfants notamment de moins de 5 ans, que sur l'efficacité de la réponse humorale, les données sérologiques en pédiatrie étant à ce jour peu nombreuses (durée d'immunisation conférée par les anticorps, rôle des IgA ...). D'autres études ont également mis en évidence l'importance de clusters scolaires dans le démarrage de l'épidémie en France (205 ; 266). De la même façon, de nouvelles entités propres à la tranche d'âge pédiatrique et peu documentées ont émergé (267) (MIS-C), témoignant de réponses immunitaires inappropriées et/ou excessives à distance de l'infection, qui remettent en question le postulat communément admis du caractère bénin de l'infection à SARS-CoV-2 en population pédiatrique.

L'objectif principal des travaux présentés dans ce manuscrit est de déterminer la prévalence de l'infection à SARS-CoV-2 parmi les enfants dépistés au laboratoire de Virologie des HUS de façon globale, puis par classe d'âge scolaire (primaire : 6-10 ans et secondaire : 11-16 ans) et périscolaire (crèche et maternelle : 18 mois -5 ans). Il s'agit également de caractériser le spectre de la maladie chez les patients COVID en population pédiatrique, d'un point de vue clinique mais aussi virologique et

sérologique. Enfin, ce travail veut s'intéresser aux modalités de transmission intra-familiale de l'infection. Cette étude rétrospective et monocentrique s'articule en **4 volets distincts**.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés de façon rétrospective à la séroprévalence de l'infection à SARS-CoV-2 parmi des enfants âgés de 18 mois à 16 ans révolus prélevés en période pré-pandémique (du 30/12/2019 au 31/03/2020), afin de mettre en évidence une éventuelle circulation à bas bruit du virus en population pédiatrique dès début janvier 2020, avant les premiers cas français documentés virologiquement (**volet 1 du projet**).

Nous avons ensuite étudié les données d'activités de dépistage du SARS-CoV-2 réalisée par RT-PCR sur FNPH parmi les enfants dépistés au laboratoire de Virologie des HUS de façon globale, puis par classe d'âge scolaire et périscolaire, afin de déterminer la prévalence de l'infection à SARS-CoV-2 en population pédiatrique lors de la première vague pandémique et du premier confinement (du 01/03/2020 au 11/05/2020) (**volet 2 du projet**).

Sur la base du recueil de données effectué au cours de la première période d'étude (du 01/03/2020 au 11/05/2020), nous avons analysé le profil clinico-biologique, radiologique et sérologique des patients pédiatriques dont le diagnostic d'infection COVID-19 a été prouvé par un test de détection par RT-PCR, mais aussi des patients pédiatriques sans infection virologiquement documentée en dépit de symptômes compatibles décrits et/ou d'une exposition rapportée (**volet 3 du projet**).

Le dernier volet de ce projet (**volet 4**) s'intéresse aux données d'activité de dépistage du SARS-CoV-2 réalisé par RT-PCR sur FNPH sur la période du 12/05/2020 au 31/10/2020, qui correspond au déconfinement, aux vacances scolaires, à la rentrée des classes puis au démarrage de la deuxième vague pandémique à partir du mois d'octobre. Ces données seront ainsi comparées aux données recueillies dans le premier volet de ce projet, afin de discuter des modalités de circulation du virus chez les enfants et dans les établissements scolaires.

A l'issue de ce travail, nous espérons apporter des informations pertinentes concernant la COVID-19 chez les patients pédiatriques, au sein d'un des CHU français les plus impactés par cette pandémie.

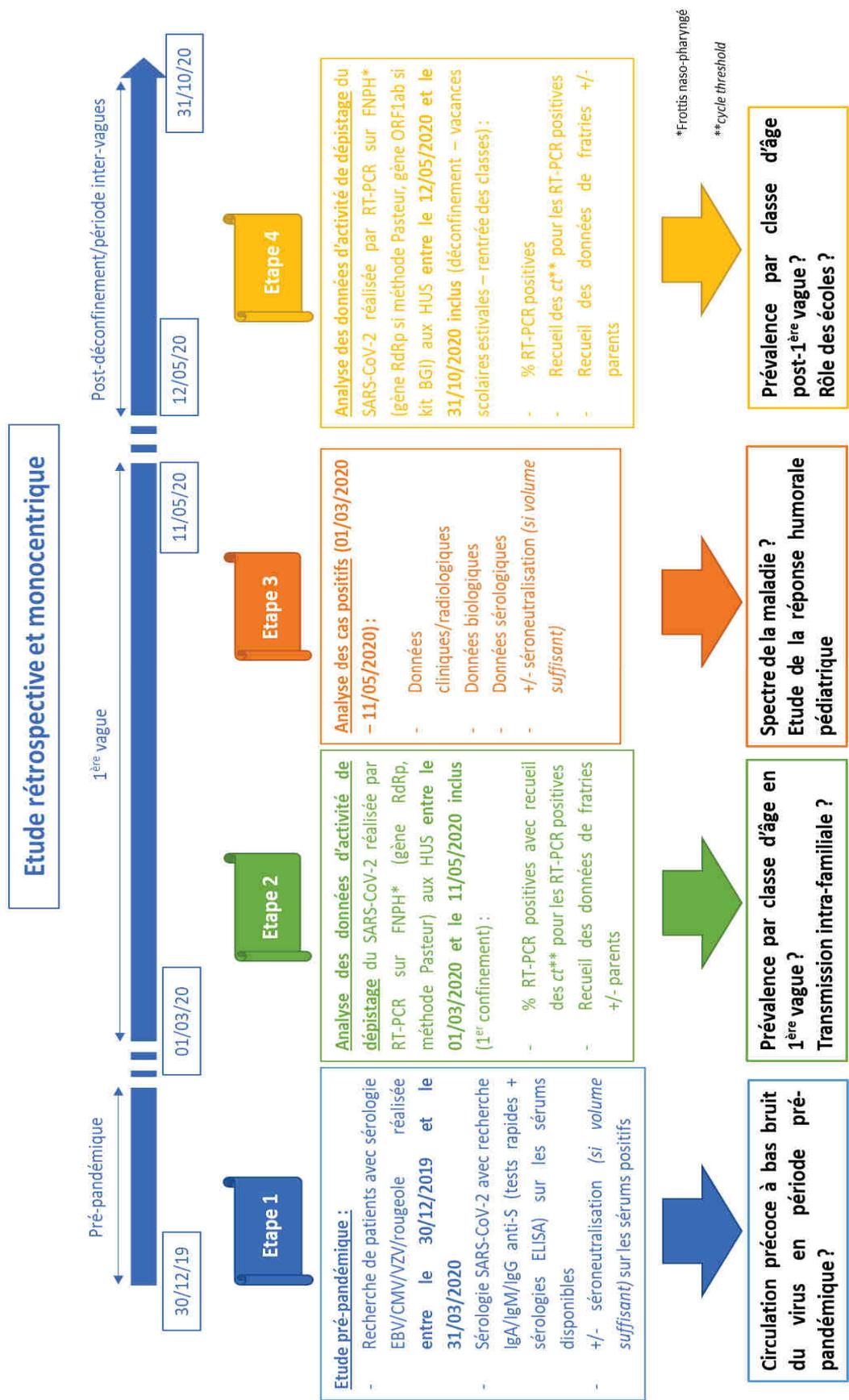


Figure 30 : Schéma et objectifs de l'étude

### 3 Matériel et Méthodes

#### 3.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion et d'exclusion appliqués à l'ensemble de notre étude rétrospective sont les suivants :

- Critères d'inclusion :
  - Enfants âgés de 18 mois à 16 ans révolus
  - Résidant en Alsace ou sur le territoire défini par le GHT (groupement hospitalier territorial)
  - Ayant bénéficié d'un diagnostic virologique (moléculaire et/ou sérologique) réalisé au laboratoire de Virologie des HUS
- Critères d'exclusion : patients de moins de 18 mois (difficulté d'interprétation des sérologies du fait de la persistance des anticorps maternels) et de plus de 16 ans révolus (système immunitaire similaire à celui de l'adulte jeune).

#### 3.2 Recueil des échantillons et des données d'activité diagnostique du laboratoire

##### 3.2.1 Période pré-pandémique (volet 1)

Nous avons sélectionné des sérums conservés dans la sérothèque du laboratoire de virologie à -20°C, prélevés entre le 30/12/2019 et le 31/03/2020 et adressés au laboratoire pour des sérologies CMV, EBV, VZV et/ou rougeole. Ces sérums provenaient de services hospitaliers des HUS, de centres hospitaliers (CH) généraux alsaciens ou de laboratoires d'analyses de biologie médicale (LABM) d'Alsace.

Ces échantillons (analyses sur fond de tubes) ont été testés pour la recherche d'IgA, d'IgM et d'IgG anti-SARS-CoV-2, selon les méthodes décrites ci-après (cf. **§3.4 Diagnostic sérologique**).

### 3.2.2 Première vague pandémique (Volets 2 et 3)

Nous avons examiné les données issues du diagnostic moléculaire SARS-CoV-2 réalisé sur FNPH au laboratoire de virologie entre le 01/03/2020 et le 11/05/2020 inclus (période correspondant en Alsace à la première vague de la pandémie) (cf. **§3.3 Diagnostic moléculaire**).

Lorsque des sérums (analyse sur fonds de tubes) étaient disponibles pour les patients concernés, y compris des sérums itératifs prélevés après la première vague (après le 11 mai 2020), nous avons réalisé la recherche d'IgA, d'IgM et d'IgG anti-SARS-CoV-2, selon les méthodes diagnostiques décrites ci-après (cf. **§3.4 Diagnostic sérologique**). Les sérums sont conservés pendant 1 an à – 20°C.

### 3.2.3 Période allant du déconfinement à la seconde vague pandémique (Volet 4)

Nous avons ensuite examiné les données issues du diagnostic moléculaire SARS-CoV-2 réalisé sur FNPH au laboratoire, entre le 12/05/2020 et le 31/10/2020 inclus (période correspondant à la fin du premier confinement, suivi par les vacances scolaires, la rentrée des classes et le début de la seconde vague pandémique à compter d'octobre 2020) (cf. **§3.3 Diagnostic Moléculaire**).

## 3.3 Diagnostic Moléculaire

Le laboratoire de Virologie dispose de plusieurs techniques de RT-PCR détectant l'ARN de SARS-CoV-2, mises en place de façon évolutive au décours de la pandémie sur l'année 2020.

**Durant la première vague épidémique** (du 01/03/2020 au 11/05/2020) (**volets 2 et 3 de l'étude**), l'ensemble des diagnostics moléculaires ont été réalisés avec le test RT-PCR IP2/IP4 développé par l'institut Pasteur (152 ; 153 ; 268) (cf. **§3.3 Diagnostic Moléculaire**). L'étape d'amplification est précédée d'une étape d'extraction avec EMAG Biomérieux selon la technique du fournisseur à partir de 200µL de prélèvement. La limite de détection de cette technique est de 10 copies/réaction.

**Pour la période du 12/05 au 31/10/2020 (volet 4 de l'étude)**, en contexte de demande croissante de tests par RT-PCR au vu du déploiement d'une stratégie de dépistage massif au niveau national, les diagnostics moléculaires sur FNPH ont été réalisés à la fois avec les tests Pasteur, et un kit commercialisé par BGI (Real-time fluorescent RT-PCR kit for detecting 2019-nCoV (REF MFG030010)

TEST CE IVD), dont la cible génomique est localisée sur ORF1ab (269). Une extraction sur la plateforme MGISP-960 selon les recommandations du fournisseur à partir de 160 µL de prélèvement précède les étapes d'amplification. En termes de performances analytiques, ce kit présente une efficacité de PCR  $\geq 96\%$ , et une sensibilité similaire à celle de la technique de référence (270). Aucune réactivité croisée avec d'autres virus respiratoires (grippe A, rhinovirus, VRS) et d'autres CoV (HCoV OC43, HCoV NL63, SARS-CoV, MERS-CoV et HCoV 229E) n'a été retrouvée. Les résultats pour ces deux techniques de RT-PCR sont exprimés de manière semi-quantitative via l'expression des *ct* (cf. **§1.2.5.1. Le diagnostic direct moléculaire**).

Chaque échantillon est testé avec un contrôle cellulaire, permettant d'assurer la qualité de la réaction et d'exclure la présence d'inhibiteurs pouvant influencer sur le nombre de *ct*, et donc sur l'interprétation du résultat. En cas d'inhibition détectée, quelle que soit la technique, l'échantillon est repassé, et en cas de non levée de l'inhibition, le résultat est validé « Ininterprétable ».

#### **Concernant l'interprétation des résultats :**

Durant la première vague pandémique, il n'existait aucune donnée virologique robuste permettant d'établir des recommandations nationales sur l'interprétation des valeurs de *ct*, notamment en cas de résultat faiblement positif, face à un nouvel agent viral.

Au mois de septembre 2020, la Société Française de Microbiologie (SFM) a établi un algorithme permettant une interprétation raisonnable du risque de contagiosité, en prenant en compte la valeur de *ct* pour catégoriser et caractériser l'excrétion virale en fonction de la technique de RT-PCR (notamment le nombre de cibles amplifiées) employée (271).

Sur la base de ces recommandations, les résultats de RT-PCR SARS-CoV-2 ont été rendus selon ces algorithmes décisionnels à compter de début octobre 2020 (cf. **Annexe 5**).

Afin de simplifier l'analyse des datas de ce travail et de pouvoir comparer de façon plus rigoureuse les résultats du **volet 2** (données du dépistage du 01/03/2020 au 11/05/2020) à ceux du **volet 4** de notre étude (données du dépistage du 12/05/2020 au 31/10/2020), les résultats ont tous été interprétés selon les recommandations SFM du 25/09/2020.

### 3.4 Diagnostic Sérologique

Les trousseaux sérologiques anti-SARS-CoV-2 disponibles dans le commerce présentent une grande variabilité de performances analytiques (notamment en termes de sensibilité clinique). Afin de palier au mieux à ces disparités de performances, nous avons combiné l'utilisation de plusieurs tests sérologiques, permettant la détection des trois isotypes (IgM, IgA et IgG). Les échantillons de sérums correspondant aux **volets 1 et 3** ont donc été testés à l'aide de trois tests sérologiques:

- Test rapide ICT Biosynex COVID-19 BSS pour la détection qualitative des IgM et IgG dirigés contre le domaine RBD de la protéine S du SARS-CoV-2. Selon les recommandations du fabricant : 10 $\mu$ L de sérum sont déposés sur une savonnette, puis sont ajoutées 2 gouttes de tampon, avec une double lecture des résultats dix minutes plus tard. La bande contrôle, témoin de la validité du test, doit être bien lisible et toute bande même faible doit être considérée comme positive selon le fabricant.



Cotation de 0 à 4 selon l'intensité de la bande test : 0 = pas de bande visible ; 1 = trace ; 2 = bande d'intensité inférieure à la bande contrôle ; 3 = bande d'intensité équivalente à la bande contrôle ; 4 = bande d'intensité supérieure à la bande contrôle.

- Test ELISA développé par Euroimmun détectant les IgG et IgA dirigés contre le domaine S1 de la protéine S. Les résultats sont exprimés en index S/Co, et interprétés conformément aux instructions du fabricant. Un index  $\geq 1,1$  S/Co est considéré comme positif, un index  $< 0,8$  S/Co comme négatif, et un index compris entre 0,8 et 1,1 S/Co est jugé douteux.

Ces sérums ont également été testés par dosage immunologique sur microparticules par chimiluminescence (CMIA) sur le système Abbott Architect, pour la détection :

- Soit des IgG anti-Sars-CoV-2 dirigés contre la protéine N pour les sérums des patients testés en période pré-pandémique. Les résultats sont exprimés en index, interprétés conformément aux instructions fabricant (négatif si  $< 1,4$ , positif si  $\geq 1,4$ ).

- Soit des IgG anti-Sars-CoV-2 dirigés contre la protéine S pour les sérums des patients prélevés pendant la première vague pandémique (Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG II Quant, dosage CMIA). Les résultats sont exprimés de manière quantitative en Arbitrary Unit/ ml (AU/ml) ou Binding Arbitrary Unit/ml (BAU/ml). Le seuil de positivité des anticorps était fixé selon les recommandations fournisseur à 50 AU/ml (ou 7,1 BAU/ml) et la limite de linéarité de la technique à 40 000 AU/ml.

|                               |          | Test rapide Biosynex COVID-19 BSS                  | ELISA Euroimmun                       | CMIA semi-quantitatif Architect (protéine N) | CMIA quantitatif Architect (protéine S) |
|-------------------------------|----------|--|---------------------------------------|--|---|
| <b>Sensibilité clinique</b>   | IgA      | /  | 80-96,6 %                             | /  | /                                       |
|                               | IgM      | 76 % (max. 93 % entre 15-21 jours après la dds)    | /                                     | /  | /                                       |
|                               | IgG      | 62 % (max. 86 % à 28 jours après la dds)           | 37,8 % -75 %                          | 52 % (max. 93,2 %)                           | 96 % (max 97,6 % 14 jours après la dds) |
|                               | Combinée | 84 % (max. 96 % entre 22 et 28 jours après la dds) | 84 % (max. 98,5 % entre 22 et 28 dso) | /  | /                                       |
| <b>Spécificité clinique</b>   | IgA      | /  | 83-91 %                               | /  | /                                       |
|                               | IgM      | 99 %   | /                                     | /  | /                                       |
|                               | IgG      | 99 %   | 94-99 %                               | > 95 %                                       | 99,3 %                                  |
| <b>Spécificité analytique</b> | IgA      | /  | 93 %                                  | NC   | NC                                      |
|                               | IgM      | 89 % <sup>1</sup>                                  | /                                     | NC   | NC                                      |
|                               | IgG      | 100 %  | 96 % <sup>2</sup>                     | NC   | NC                                      |

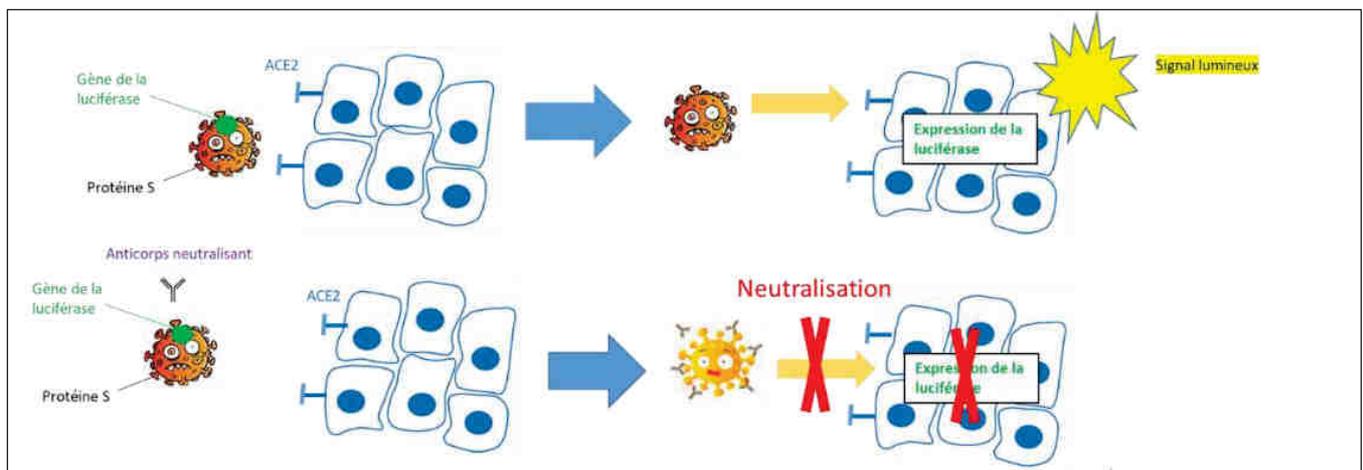
1 : réactions croisées avec d'autres CoV saisonniers, et le facteur rhumatoïde

2 : réactions croisées avec d'autres CoV saisonniers

**Tableau 7 : Performances analytiques des tests sérologiques de détection des IgA, IgG et IgM anti-SARS-CoV-2 utilisés au laboratoire de Virologie des HUS (d'après (167) (272) (273))**

En cas d'obtention d'un résultat sérologique positif, certains sérums (volume restant suffisant) ont été passés en technique de séroneutralisation, permettant de quantifier le titre d'anticorps neutralisants contre le virus. Les pseudo-particules virales portent à leur surface la protéine S qui sert de médiateur à l'entrée dans les cellules hôtes en se liant à l'ACE2. Ces pseudo-particules contiennent également un gène codant une luciférase (enzyme qui en présence de son substrat émet une bioluminescence) qui n'est exprimé qu'après la pénétration au sein de la cellule. Ainsi, plus les pseudo-particules pénètrent dans les cellules, plus la luciférase est exprimée et plus l'intensité de la lumière émise est élevée (276).

Ce test fonctionnel consiste à incuber dans un premier temps les pseudo-particules virales (souche sauvage) en présence de différentes concentrations du sérum à tester (1/40e, 1/80e, 1/160e, 1/320e, 1/640e, 1/1280e), puis à déposer ce mélange sur des cellules d'une lignée cellulaire HEK 293T-ACE2 exprimant à leur surface l'ACE2. Au bout de 72h de culture à 37°C sous 5% de CO<sub>2</sub>, les cellules sont lysées et l'émission de luminescence due à l'activité de la luciférase est mesurée. La dilution de sérum nécessaire pour réduire l'expression de la luciférase de 50% (IC50) par rapport aux pseudo-particules virales seules donne la mesure de la quantité d'anticorps neutralisants exprimée en log IC50. Le seuil de positivité a été fixé à 1,6 log IC50.



**Figure 31 : Principe de la séroneutralisation**

### 3.5 Recueil des données cliniques et d'exposition d'intérêt

Les données issues du diagnostic par RT-PCR SARS-CoV-2 sur FNPH et les données biologiques ont été extraites à partir du SIL (système informatique du laboratoire) GLIMS.

Les données cliniques et radiologiques ont été recherchées dans les dossiers patients (extraction à partir de DxCare), après accord des différents chefs de service pédiatriques pour la consultation de ces dossiers. Les critères d'intérêt ont été recherchés au regard de la littérature disponible à l'époque concernant la symptomatologie en milieu pédiatrique. Les données d'hospitalisation ont été recueillies à partir de l'application Portail Qlick disponible sur le portail IntraHus.

Ces données ont été traitées exclusivement sous répertoire protégé, en application de la charte d'utilisation des systèmes d'informations des HUS. Conformément à la charte des thèses d'exercice en vigueur aux HUS, la collection de données recueillies dans le cadre de ces travaux a été déclarée au registre des HUS auprès du Délégué à la protection des Données et la méthodologie utilisée validée par le DIM de l'établissement.

### 3.6 Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide des statistiques usuelles de position et de dispersion (médiane, variance, minimum, maximum et quantiles). Les variables qualitatives ont été quant à elles décrites avec les effectifs et les proportions de chaque modalité.

Pour la comparaison d'une variable quantitative au sein de plusieurs sous-groupes, le test de Kruskal & Wallis ou le test Anova a été utilisé. Enfin pour le croisement entre plusieurs variables qualitatives, le test paramétrique du Chi2 a été utilisé si les conditions d'application le permettaient. Si ce n'était pas le cas le test exact de Fisher a été réalisé.

Le risque de première espèce alpha a été fixé à 5 % pour toutes les analyses. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel GraphPad prism 6 (San Diego, CA, USA) ou de l'outil BiostaTGV utilisant le logiciel de statistique R (Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Sorbonne Université, Paris).

## 4 Résultats

### 4.1 Etude rétrospective en période pré-pandémique (Volet 1)

Cette première partie de l'étude s'est intéressée à la détection rétrospective d'anticorps anti-SARS-CoV-2 chez des enfants âgés de 18 mois à 16 ans révolus prélevés en période pré-pandémique. Nous avons sélectionné 78 sérums prélevés **entre le 30/12/2019 et le 31/03/2020**, correspondant à 75 enfants, résidant en Alsace ou sur le territoire défini par le GHT.

Ces échantillons ont été testés pour la recherche d'IgA anti-S (Euroimmun), d'IgM anti-S (Biosynex) et d'IgG anti-S (Biosynex et Euroimmun) et anti-N (Abbott Architect) (c.f. **§3.4 Diagnostic Sérologique**).

En cas de sérologie positive en IgA et/ou IgM et/ou IgG, la recherche d'éléments en faveur d'une réactivité non spécifique a été réalisée (infection active à un autre agent microbiologique ou antécédent d'infection à un autre virus respiratoire, facteur rhumatoïde, auto-immunité). Nous avons défini comme « cas possible de COVID-19 » un individu réunissant les conditions suivantes :

- Une sérologie positive en IgG et/ou IgM et/ou IgA
- Une symptomatologie COVID-19 compatible apparue au moins 5 jours avant le dosage (temps minimal de séroconversion IgM rapporté dans la littérature (124 ; 274)).

Les sérums positifs des patients considérés comme cas possibles de COVID-19 ont été testés par séroneutralisation (cf. §3.4 Diagnostic Sérologique).

Le tableau 8 ci-dessous décrit les caractéristiques sociodémographiques des 75 patients.

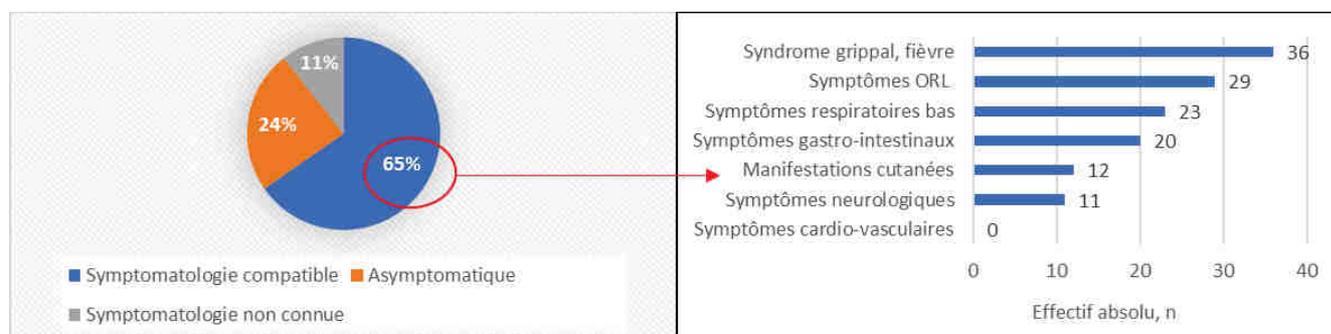
| Caractéristiques sociodémographiques des 75 patients |                  |                  |
|--|------------------|------------------|
| Sexe masculin, n (%)                                 | 45 (60)          |                  |
| Age médian (ans), (min-max)                          | 7 (1,5 – 16,0)   |                  |
| Répartition par groupe d'âges                        |                  | p-Value          |
| [18 mois – 6 ans[, n (%)                             | 28 (37,3)        | 0,58             |
| [6 ans – 11 ans[, n (%)                              | 25 (33,3)        |                  |
| [11 ans – 17 ans[, n (%)                             | 22 (29,4)        |                  |
| Répartition selon le sexe par groupe d'âge           |                  | p-Value          |
| [18 mois - 6 ans[, M n (%)/F n (%)                   | 18 (64)/ 10 (36) | 0,82             |
| [6 ans - 11 ans[, M n (%)/F n (%)                    | 14 (56)/ 11 (44) |                  |
| [11 ans - 17 ans[, M n (%)/F n (%)                   | 13 (59)/ 9 (41)  |                  |
| Répartition géographique                             |                  | p-Value          |
| Strasbourg, n (%)                                    | 20 (26,7)        | <b>&lt; 0,05</b> |
| Euro-métropole de Strasbourg, n (%)                  | 39 (52)          |                  |
| Bas-Rhin (autre), n (%)                              | <b>66 (88)</b>   |                  |
| Haut Rhin, n (%)                                     | 8 (10,7)         |                  |
| Hors Alsace (région Moselle, GHT 10), n (%)          | 1 (1,3)          |                  |

**Tableau 8 : Caractéristiques socio-démographiques des 75 patients**

L'âge médian des patients était de 7 ans (min : 1,5 an, max : 16 ans) et 45 patients (60 %) étaient de sexe masculin. La répartition entre les classes d'âge et la répartition selon le sexe dans les classes d'âge étaient équivalentes.

Sur les 75 patients, 49 (65 %) avaient une symptomatologie compatible avec une infection à SARS-CoV-2, 18 (24 %) étaient asymptomatiques, et pour 8 (11 %) enfants nous ne disposons pas des données cliniques. Les symptômes recueillis étaient les suivants : syndrome grippal/fièvre, symptômes ORL (rhinite, pharyngite, odynophagie, adénopathies cervicales), symptômes respiratoires (toux, dyspnée, pneumopathie, bronchiolite), symptômes gastrointestinaux (diarrhées, nausées/vomissements,

douleurs abdominales), manifestations cutanées (rash maculo-papuleux), troubles neurologiques (céphalées, encéphalopathie, paralysie faciale, convulsions). Il n'y a pas eu de symptomatologie cardio-vasculaire rapportée. Les figures ci-dessous présentent la répartition des symptômes recueillis chez les patients testés au moment du prélèvement sérique.



**Figure 32 : Répartition des symptômes recueillis chez les 75 patients**

Le délai médian entre la dds et le prélèvement sérique était de 6 jours (IQR : 2,0 - 13,25). Aucun test sérologique IgG anti-N n'est revenu positif et toutes les IgM anti-S étaient douteuses. Dix enfants (13,3 %) n'ont pas été retenus pour la suite de l'analyse, car ils présentaient des index douteux en IgM anti-S, IgA anti-S et/ ou IgG anti-S (cf. §3.4 Diagnostic Sérologique). 11 enfants (14,7 %) ont présenté un test sérologique positif ( $> 1,1$  S/Co) en IgA et/ou IgG anti-S : 6 enfants parmi les [18 mois - 6 ans[, 2 parmi les [6 - 11 ans[, et 3 parmi les [11- 17 ans[.

Afin d'augmenter la spécificité et la VPP de nos résultats sérologiques, nous avons ensuite retenu les patients pour lesquels les index en Euroimmun étaient  $> 2,5$  S/Co (seuil pour lequel il a été démontré une spécificité de 100 % (275)). Au total, trois patients (4 %) présentant des IgA anti-S à des index élevés (4,1, 21,0 et 22,4 S/Co), ont été retenus. Les index d'IgG anti-S étaient tous  $< 2,5$  S/Co.

#### ❖ Patients retenus comme positifs au SARS-CoV-2 sur le plan sérologique

Ces trois patients appartiennent tous à la classe d'âge [18 mois - 6 ans[. Chez ces patients, aucun autre agent infectieux recherché par les services n'a été mis en évidence. Le profil de ces trois patients est présenté plus en détails ci-dessous.

| Patient n° | Age (ans) | Sexe | Antécédents médicaux     | Date du prélèvement      | IgA Euroimmun (ratio)      | IgG anti-S Euroimmun (ratio) | IgM Biosynex (ratio) | IgG anti-S Biosynex (ratio) | IgG anti-N Abbott (ratio) | Symptômes  | Délai (jrs) symptômes/prélèvement |
|------------|-----------|------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------------|--|-----------------------------------|
| 1          | 3,2       | F    | Rectocolite hémorragique | 16/01/2020               | Pos (21,03)                | Neg (0,25)                   | Neg (0)              | Neg (0)                     | Neg (0,04)                | Diarrhées  | NC                                |
| 2          | 5,4       | M    | Ostéosarcome fémoral     | 08/01/2020<br>13/01/2020 | Pos (21,03)<br>Pos (22,44) | Neg (1,96)<br>Pos (2,19)     | Dtx (1)<br>Neg (0)   | Neg (0)<br>Neg (0)          | Neg (0,03)<br>Neg (0,03)  | Aplisie fébrile<br>Diarrhées                       | 8<br>13                           |
| 3          | 1,9       | M    | /                        | 02/03/2020               | Pos (4,07)                 | Neg (0,53)                   | Neg (0)              | Neg (0)                     | Neg (0,04)                | Fièvre 39-40°C<br>Eruption cutanée visage et tronc | 3                                 |

*Neg : Négatif ; Dtx : Douteux ; Pos : Positif ; F : féminin ; M : masculin*

**Tableau 9 : Profil des 3 patients positifs en ELISA Euroimmun**

Deux patients (patients 2 et 3) ont présenté de la fièvre, deux patients (patients 1 et 2) une symptomatologie abdominale (diarrhées, douleurs), et un patient (patient 3) a présenté une éruption morbilliforme du visage et du tronc. Les dossiers médicaux des patients complétés en période pré-pandémiques ne permettent pas de documenter une exposition potentielle au SARS-CoV-2 (pas de notion d'exposition, de contagion, de symptomatologie particulière parmi les proches ou d'un voyage récent répertoriés).

➤ Patiente n°1 (3,2 ans) :

Cette patiente a présenté début janvier une poussée de rectocolite hémorragique avec diarrhées glairo-sanglantes profuses et anémie, sans fièvre. L'ensemble des sérologies virales réalisées (VHC, VHB, VIH, EBV, CMV) étaient négatives. La patiente présente un index d'IgA anti-S très élevé (21,0 S/Co), avec un titre élevé d'IgA (2,67 g/l ; 0,41 < N < 1,41 g/l) et des dosages immunologiques montrant une auto-réactivité importante (Ac anti-saccharomyces cerevisiae, Ac anti-PR3 douteux, Ac anti-actine). Il n'existe pas de dysglobulinémie monoclonale. L'hypothèse d'une réaction aspécifique dans un contexte dysimmunitaire est d'abord évoquée. Un nouveau dosage d'IgA anti-S sur un sérum ultérieur datant du 11/11/2020, en contexte là aussi de diarrhées profuses associées à de la fièvre, avec titre augmenté d'IgA sériques (3,90 g/l ; 0,41 < N < 1,41 g/l) est réalisé, retrouvant un index à 6,7 S/Co (vs. 21,0 S/Co en janvier 2020). Les IgG anti-S étaient négatives (0,6 S/Co) avec la trousse Euroimmun. La baisse de l'index d'IgA anti-S entre janvier et novembre 2020 suggère la survenue en janvier 2020, d'un événement aigu infectieux tel qu'une infection SARS-CoV-2 plutôt qu'une réactivité aspécifique dans le cadre d'une intense dysimmunité. Cependant, plusieurs points sont discutables :

- La succession de traitements immunosuppresseurs entre janvier et novembre 2020, ayant pu conduire à une diminution de l'index en IgA anti-S dosé en novembre 2020.
- L'absence de sérums antérieurs à janvier 2020, ne permettant pas d'évaluer le statut IgA anti-S antérieur chez cette patiente
- La patiente a reçu des poches de transfusion lors de son hospitalisation. Toutes provenaient de dons antérieurs à décembre 2019, et le pré-traitement des poches ne permettrait pas d'obtenir de tels ratios de positivité en IgA.

➤ Patiente n°2 (5,4 ans) :

Il s'agit d'un patient avec antécédent d'ostéosarcome du tibia proximal droit, métastatique au niveau pulmonaire, sous chimiothérapie, qui a présenté en contexte d'aplasie post-chimiothérapie à partir du 31/12/2019 un syndrome infectieux avec fièvre sans documentation microbiologique. Une radiographie thoracique réalisée le 27/12/2019 dans le cadre du suivi de sa néoplasie objectivait un discret syndrome interstitiel prédominant à droite pouvant correspondre à un processus infectieux. Le patient présente également des diarrhées transitoires mises sur le compte d'un mécanisme de renutrition. Un dosage pondéral des immunoglobulines réalisé le 08/01/2020 montre une discrète hypergammaglobulinémie polyclonale s'intégrant bien dans le cadre d'une inflammation chronique néoplasique, ou potentiellement, d'une infection aigüe. Les sérologies réalisées sur l'échantillon du 08/01/2020, soit 8 jours après la dds, montrent un index d'IgA anti-S à 21,0 S/Co et des IgG anti-S faiblement positives en Euroimmun (1,96 S/Co). Des tests répétés sur un autre sérum prélevé 5 jours plus tard, le 13/01/2020, montrent un index d'IgA anti-S à 22,4 S/Co et un index d'IgG anti-S à 2,2 S/Co en Euroimmun. Plusieurs points sont à considérer :

- Les ostéosarcomes ne sont pas connus pour être des tumeurs sécrétantes d'immunoglobulines (le dosage pondéral des immunoglobulines n'a pas montré d'hypergammaglobulinémie monoclonale)

- Comme la patiente n°1, ce patient a reçu des culots globulaires lors de son hospitalisation, mais les dons étaient antérieurs à décembre 2019, et le pré-traitement du sang n'aurait pu permettre un passage d'IgA à de telles quantités
- L'absence de sérologies ultérieures permettant d'étudier la cinétique des anticorps

L'ensemble de ces considérations tend à faire penser que le patient n°2 pourrait avoir présenté une authentique infection à SARS-CoV-2 début janvier 2020.

➤ Patient n°3 (1,9 ans) :

Le patient 3, sans antécédents ni traitements particuliers, s'est présenté aux urgences pédiatriques le 02/03/2020 pour un syndrome fébrile jusqu'à 40°C pendant 2 jours, suivi d'une éruption cutanée de type morbilliforme sur le visage, derrière les oreilles et sur le tronc, sans signe de Köplik. La sérologie rougeole montre un profil vaccinal. Il n'y a pas eu d'autres investigations d'ordre microbiologique. L'obtention d'un index d'IgA anti-S à 4,1 S/Co 3 jours après la dds, sans IgM et sans IgG anti-S et anti-N, est compatible avec une possible infection à SARS-CoV-2. Comme pour les autres patients, il n'existe cependant pas de sérologie ultérieure permettant d'étudier la cinétique des anticorps.

❖ Tests de séroneutralisation

Des anticorps neutralisants contre le virus sauvage ont été mis en évidence chez les patients 1 et 2, avec les titres suivants : 2 log IC50 (patient 1), 2,90 log IC50 (patient 2). Le test de séroneutralisation s'est montré négatif pour le patient 3.

❖ Patients négatifs sur le plan sérologique

Les sérologies sont revenues négatives pour 56 enfants selon les seuils fabricant, et 72 enfants si l'on considère les seuils plus stricts que nous avons appliqués. Sur ces 72 enfants considérés comme négatifs, 46 (63,9 %) avaient une symptomatologie compatible, 17 (23,6 %) étaient asymptomatiques et pour 9 (12,5 %) d'entre eux nous ne disposons pas des données cliniques. 22 enfants ont bénéficié d'un panel respiratoire sur FNPH lors de leur prise en charge, dont 6 se sont avérés positifs (2 à VRS, 1 à grippe A, 1 à grippe B, 1 à adénovirus et rhinovirus, 1 à rhinovirus). 13 patients symptomatiques ont vu leur clinique probablement expliquée par une autre étiologie infectieuse que le SARS-CoV-2 (1

primo-infection probable à parvovirus B19, 5 primo-infections EBV, 6 infections respiratoires virales autres, 1 réactivation HHV-6, 1 sérologie positive en IgM à mycoplasme).

**Pour résumer (Volet 1) :**

- Les sérums de 75 patients recueillis en période pré-pandémique ont été testés.
- 11 patients (14,7 %) avaient au moins un test sérologique positif selon les seuils fournisseurs.
- Seul le test sérologique ELISA IgA Euroimmun a montré des résultats positifs selon nos critères (seuil de positivité à 2,5 S/Co).
- 2 patients (2/75 ; 2,7 %) présentaient un profil clinique et sérologique compatibles avec une infection COVID-19, corrélé à la production d'anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 souche sauvage

Nous allons maintenant nous intéresser aux données de l'activité de dépistage du SARS-CoV-2 réalisée au laboratoire de Virologie, au cours de la première vague de la pandémie (**volet 2 de l'étude**).

#### 4.2 Données du dépistage COVID-19 pendant la première vague pandémique (Volet 2)

Nous avons examiné les données issues du diagnostic moléculaire SARS-CoV-2 par RT-PCR sur FNPH réalisé au laboratoire de Virologie des HUS entre **le 1er mars et le 11 mai 2020**.

##### 4.2.1 Données socio-démographiques

Au total, 519 enfants d'âge scolaire ou périscolaire, répartis en 3 classes d'âge [18 mois - 6 ans[, [6 ans - 11 ans[, [11 ans - 17 ans[, ont été dépistés au cours de cette période pour la recherche de SARS-CoV-2 par RT-PCR. L'âge médian était de 9 ans (IQR : 4 – 13). Le tableau 10 ci-dessous présente leurs caractéristiques socio-démographiques.

La classe d'âge [6 - 11 ans[ est sous-représentée par rapport aux deux autres classes d'âge ( $p < 0,05$ ).

La répartition selon le sexe entre les différents groupes d'âges est similaire.

La répartition des demandes entre les HUS et les CH extérieurs est similaire entre les trois classes d'âge, les services des HUS étant prédominants (67 % des prescriptions) (Tableau 10).

| Caractéristiques sociodémographiques   | 18 mois <6 ans     | 6ans-< 11 ans     | 11 ans < 17 ans    | Total               | p-Value  |
|--|--------------------|-------------------|--------------------|---------------------|--|
| <b>Nombre (%)</b>  | 191 (36,8)         | <b>128 (24,7)</b> | 200 (38,5)         | 519                 | <b>&lt; 0,05</b>                                 |
| <b>Sex ratio M (%) / F (%)</b>   | 105 (55) / 86 (45) | 68 (53) / 60 (47) | 95 (47) / 105 (53) | 268 (52) / 250 (48) | 0,26   |
| <b>Age médian, (IQR)</b>   | 3 (2 – 5)          | 8 (7 – 10)        | 14 (13 – 15)       | 9 (4 – 13)          | /  |
| <b>Centres/Services prescripteurs</b>  |                    |                   |                    |                     |  |
| <b>Extérieur aux HUS, n (%)</b>  | 66 (35)            | 38 (30)           | 67 (34)            | 171 (33)            | 0,64   |
| <b>HUS, n (%)</b>  | 125 (65)           | 90 (70)           | 133 (66)           | 348 (67)            |  |
| <b>Services prescripteurs des HUS</b>  |                    |                   |                    |                     |  |
| <b>Services non pédiatriques, n (%)</b>  | 9 (7)              | 9 (10)            | 15 (11)            | 33 (9)              | 0,63   |
| <b>Services pédiatriques, n (%)</b>  | 116 (93)           | 81 (90)           | 118 (89)           | <b>315 (91)</b>     |  |
| <b>Distribution des services pédiatriques</b>                                  |                    |                   |                    |                     |  |
| <b>Chirurgie, n (%)</b>  | 8 (7)              | 4 (5)             | 12 (10)            | 24 (8)              | 0,74 mais  |
| <b>Urgences médico-chirurgicales, n (%)</b>                                    | 76 (65)            | 57 (70)           | 79 (67)            | <b>212 (67)</b>     | <b>URGENCES ++</b>                               |
| <b>Onco-hématologie, n (%)</b>   | 9 (8)              | 7 (9)             | 6 (5)              | 22 (7)              | <b>&lt;0,05</b>                                  |
| <b>Médecine hors onco-hémato, n (%)</b>  | 23 (20)            | 13 (16)           | 21 (18)            | 57 (18)             |  |
| <b>Distribution des services de médecine pédiatrique hors onco-hématologie</b> |                    |                   |                    |                     |  |
| <b>Réanimation/Soins continus, n (%)</b>                                       | 12 (52)            | 7 (54)            | <b>15 (72)</b>     | <b>34 (60)</b>      | <b>&lt;0,05</b> (classe d'âge [11 ans – 17 ans]) |
| <b>Hospitalisation conventionnelle, n (%)</b>                                  | 10 (44)            | 5 (38)            | 3 (14)             | 18 (32)             |  |
| <b>Hôpital de jour/consultation, n (%)</b>                                     | 1 (4)              | 1 (8)             | 3 (14)             | 5 (8)               |  |

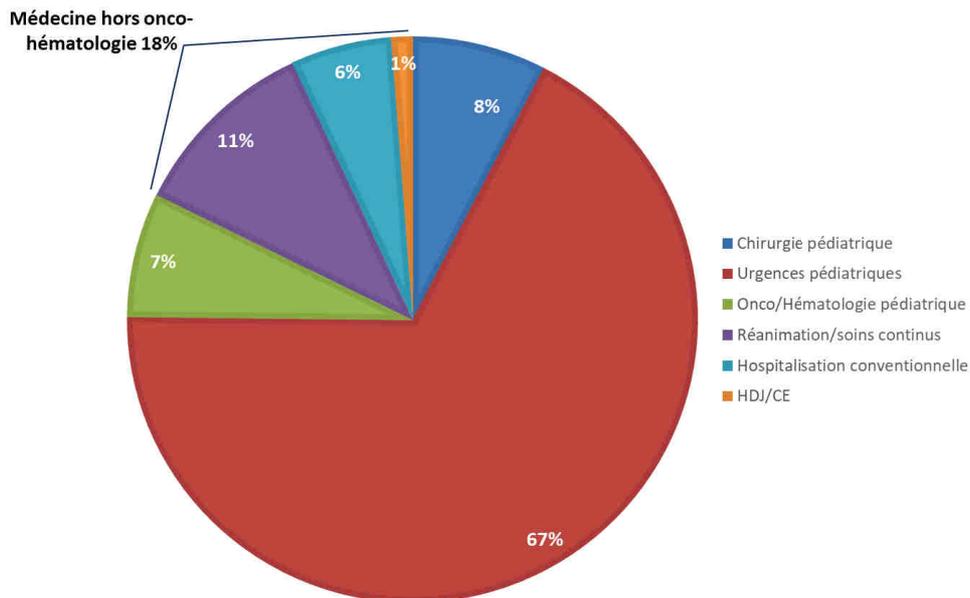
**Tableau 10 : Caractéristiques socio-démographiques des 519 enfants dépistés au laboratoire de Virologie des HUS entre le 01/03/2020 et le 11/05/2020 inclus**

**Remarque :** Seul le laboratoire de Virologie effectuait le dépistage par RT-PCR du SARS-CoV-2 pendant le mois de mars 2020, ce diagnostic par biologie moléculaire n'ayant été implémenté dans les CH extérieurs et les LABMs qu'à partir du mois d'avril 2020. Les CH de Colmar et Mulhouse ont effectué leurs propres analyses à partir du mois d'avril.

Cependant, même au cours du mois de mars, les HUS ont été à l'origine de 131 prescriptions sur cette cohorte, versus 79 par les CH extérieurs.

La répartition des services prescripteurs des HUS est similaire entre les classes d'âge, les services pédiatriques ayant été à l'origine de 91 % des prescriptions. Les services non pédiatriques correspondent aux services de Médecine Interne (23 prescriptions ; UF 2079), UF utilisée lors de l'ouverture du centre de prélèvement ambulatoire aux HUS.

La répartition des services pédiatriques prescripteurs est également équivalente entre les trois groupes d'âges, le service des Urgences pédiatriques médico-chirurgicales étant majoritaire par rapport aux autres services (67%,  $p < 0,05$ ). Viennent ensuite les services de médecine pédiatrique hors onco-hématologie (18 %), puis les services de chirurgie pédiatrique (8 %), enfin les services d'Onco-hématologie (7 %).



**Figure 33 : Répartition des prescriptions selon le service pédiatrique HUS prescripteur**

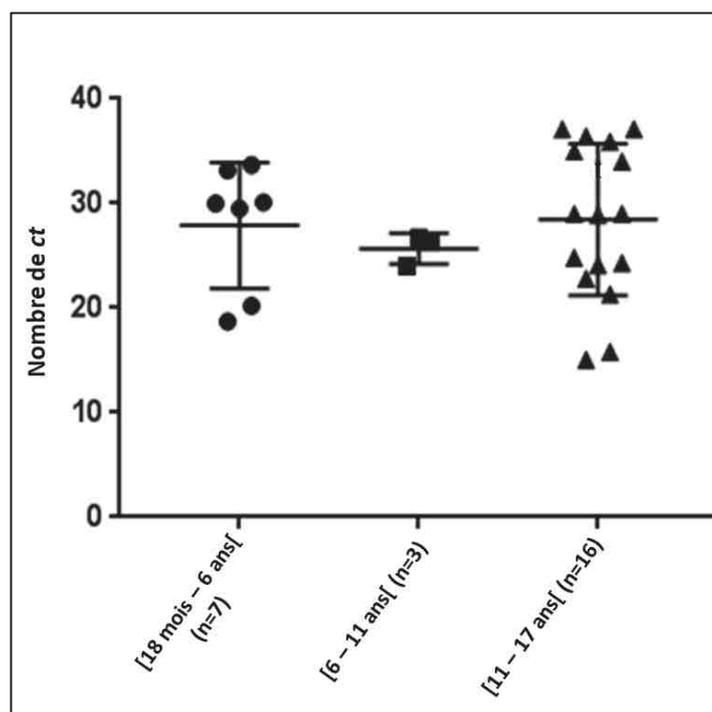
Concernant les services de médecine pédiatrique, 60 % des prescriptions émanaient de services de soins continus, 32 % de services d'hospitalisation conventionnelle, 8 % de services d'hôpital de jour ou de consultation, avec une sur-représentation des prescriptions en service de réanimation/soins continus pour les enfants âgés de [11 ans - 17 ans[ ( $p < 0,05$ ).

#### 4.2.2 Données virologiques

Les données virologiques ont été analysées selon les recommandations de la SFM datant de septembre 2020 (271) (**Annexe 5**). Sur les 519 enfants testés, 26 soit 5 % étaient positifs ( $ct$  médian : 29 (IQR : 24 – 33)). Les enfants âgés de 11 à < 17 ans présentaient le plus fort taux de positivité (8 %, soit 61,5 % des cas pédiatriques positifs) et ceux âgés de 6 ans à < 11 ans le taux de positivité le plus faible (2,4 %) ( $p < 0,05$ ). Le taux de positivité ne variait pas selon le sexe, dans aucune des classes d'âge. 10 enfants avaient une charge virale élevée ( $ct < 25$ ), 11 enfants une charge virale modérée ( $25 \leq ct < 34$ ) et seuls 5 enfants une charge virale faible ( $34 \leq ct \leq 38$ ) (**tableau 11**). La répartition des  $ct$  était équivalente entre les différentes classes d'âges (**figure 34**).

| Données virologiques   | 18 mois -<6 ans   | 6ans-< 11 ans     | 11 ans -< 17 ans | Total               | p-Value          |
|--|-------------------|-------------------|------------------|---------------------|------------------|
| Patients testés, n (%)   | 191 (36,8)        | <b>128 (24,7)</b> | 200 (38,5)       | 519                 | <b>&lt; 0,05</b> |
| <b>Positivité des tests selon les recommandations SFM septembre 2020</b> |                   |                   |                  |                     |                  |
| Patients positifs, n (%)   | 7 (3,7)           | 3 (2,4)           | <b>16 (8)</b>    | 26 (5)              | <b>&lt; 0,05</b> |
| Nombre de pos M n (%) / F n (%)  | 5 (2,6) / 2 (1,1) | 1 (0,8) / 2 (1,6) | 8 (4) / 8 (4)    | 14 (2,7) / 12 (2,3) | 0,52             |
| Ct RT-PCR, médiane (IQR)   | 30 (25-32)        | 26 (25-27)        | 29 (24 - 35)     | 29 (24 - 33)        | 0,79             |
| <b>Ct RT-PCR</b>   |                   |                   |                  |                     | 0,93             |
| - charge virale élevée (ct < 25)   | 2/7               | 1/3               | 7/16             | 10/26               |                  |
| - charge virale modérée (ct 25-34)                                       | 5/7               | 2/3               | 4/16             | 11/26               |                  |
| - charge virale faible (ct 34-38)  | 0/7               | 0/3               | 5/16             | 5/26                |                  |

**Tableau 11 : Données virologiques des patients testés par tranche d'âge**



**Figure 34 : Distribution des ct des RT-PCR positives par classe d'âge**

Aucun des FNPH positifs n'a été prélevé au sein d'un service de réanimation ou de soins continus.

#### 4.2.3 Données épidémiologiques

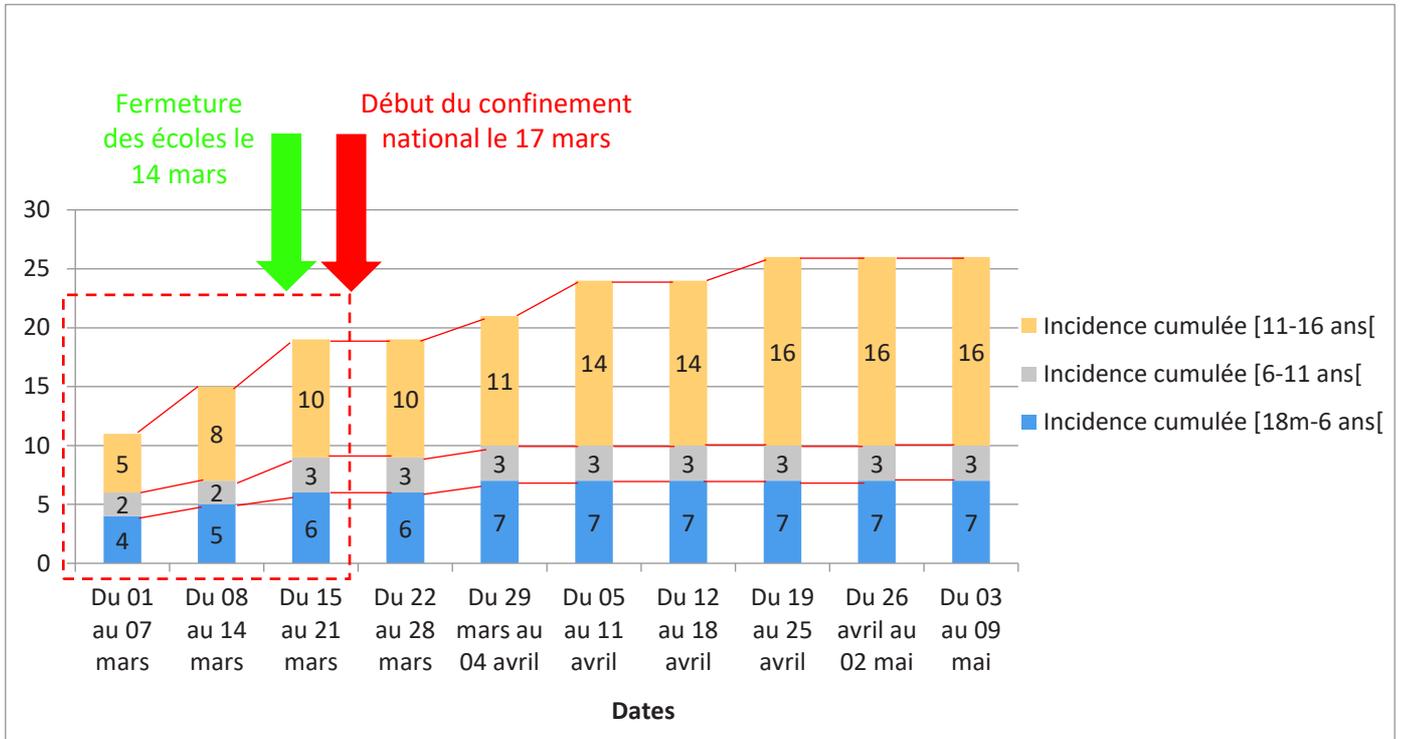
##### ❖ Répartition temporelle des cas

Concernant l'activité de dépistage du **01/03 au 11/05/2020** (519 enfants concernés):

- Du **01/03 au 16/03/2020** (fermeture des écoles et dernier jour avant le confinement national) : 114 enfants (22 % des patients) ont été testés, dont 17 diagnostiqués positifs (soit 65,4 % de l'ensemble des cas positifs).

- Du **17/03/2020** au **11/05/2020** (durée du premier confinement) 405 patients (78 %) ont été prélevés et 9 nouveaux cas positifs diagnostiqués (soit 34,6 % des cas positifs)

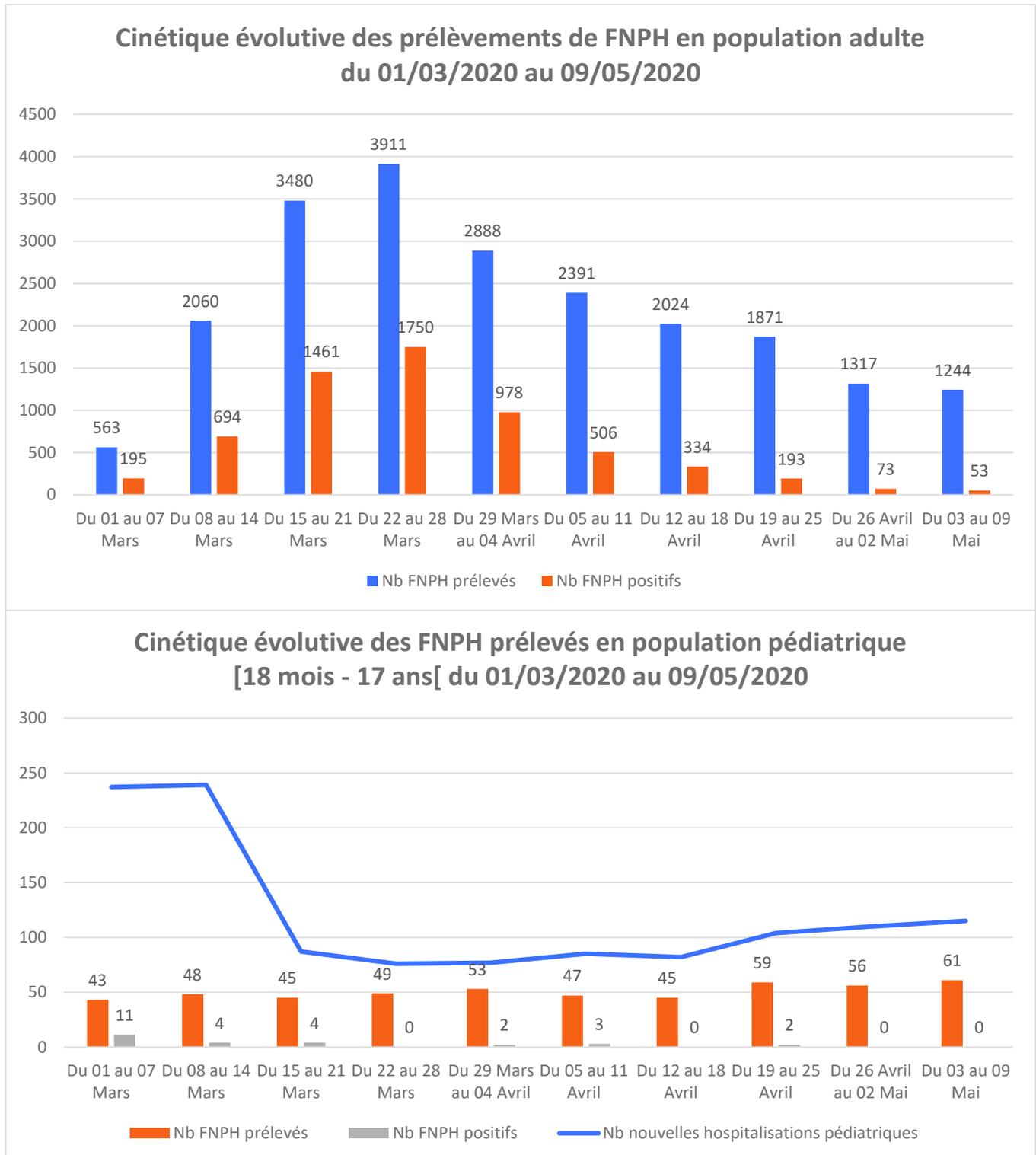
Si 41,7 % des 1212 enfants hospitalisés entre le 01/03 et le 09/05/2020 ont bénéficié d'un dépistage (506 FNPH), cette proportion n'était que d'environ 20 % au début de la période.



**Figure 35 : Incidence cumulée des nouveaux cas pédiatriques SARS-CoV-2+ du 01/03/2020 au 09/05/2020 par tranche d'âge**

La [figure 35](#) décrivant l'incidence cumulée semaine après semaine des nouveaux cas de SARS-CoV-2 positifs par tranche d'âge sur la période du 01/03/2020 au 09/05/2020, illustre l'incidence plus élevée retrouvée chez les enfants âgés de [11 - 17 ans[ par rapport aux deux autres classes d'âges. Le nombre de cas positifs atteint un plateau à partir du 5 avril pour toutes les classes d'âge et il n'y a plus eu de nouveau cas positif à compter de la semaine du 26 avril.

Les données relatives à la cinétique d'apparition de nouveaux cas pédiatriques ont été comparées aux données équivalentes en population adulte sur la période du 01/03 au 09/05/2020 (Figure 36).

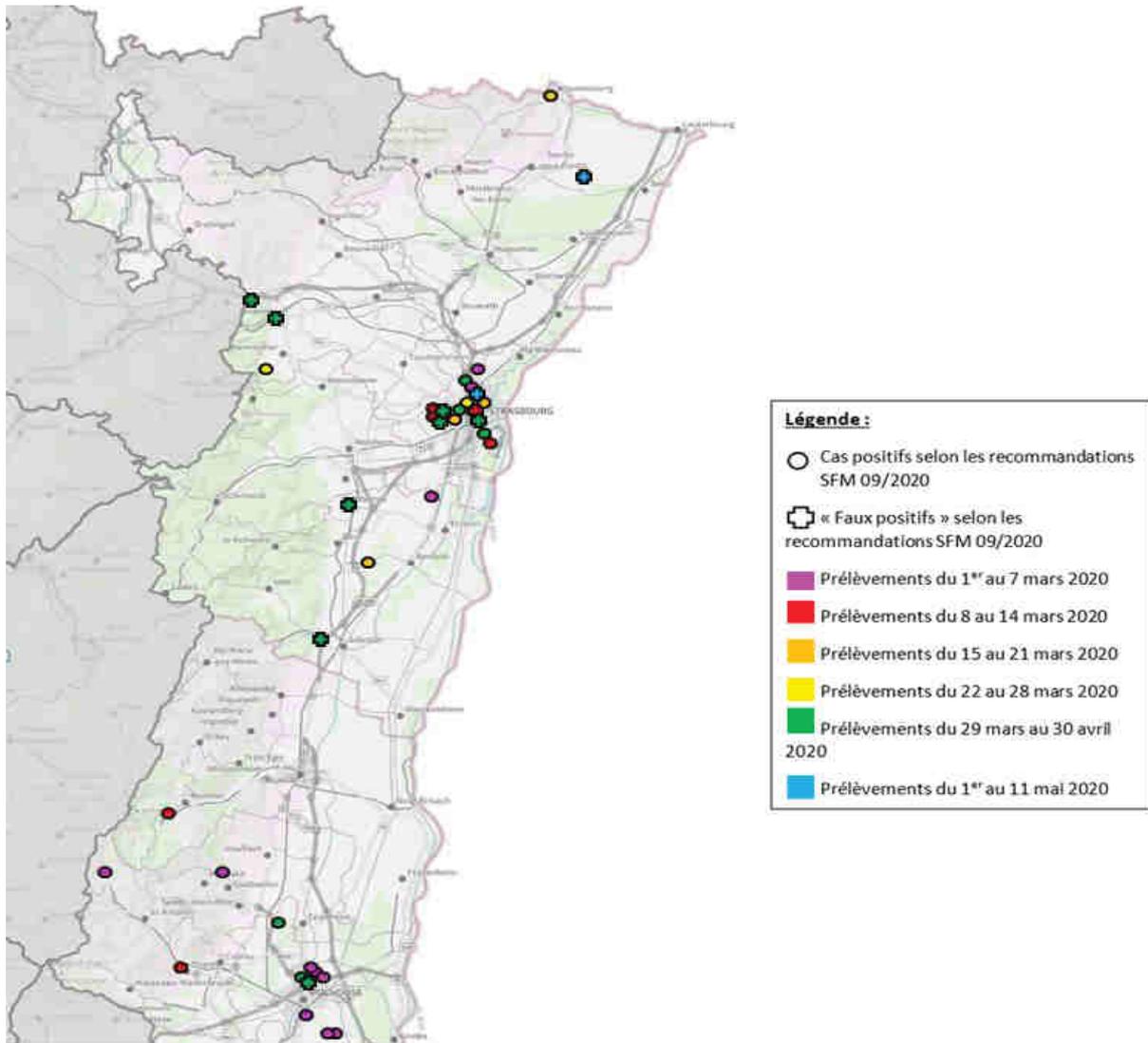


**Figure 36 : Répartition temporelle des cas pédiatriques et adultes dépistés positifs au laboratoire de virologie des HUS du 01/03/2020 au 09/05/2020**

L'analyse de ces graphiques montre que comparativement aux données en population adulte, il n'a pas été observé de franc pic épidémique et les taux de positivité sont beaucoup plus faibles chez les enfants. La décroissance des cas s'observe en population pédiatrique dès le 8 mars, contre la semaine du 29 mars en population adulte. Par ailleurs, la courbe de cinétique des prélèvements positifs évolue de façon inversement proportionnelle pendant le mois de mars entre population pédiatrique (diminution de l'incidence des cas) et adulte (augmentation de l'incidence des cas).

#### ❖ Répartition géographique des cas

La [figure 37](#) visualise les lieux de résidence des enfants testés positifs au sein des HUS durant la première vague pandémique. Les enfants testés positifs résident principalement dans les grandes agglomérations de Strasbourg et Mulhouse. Les premiers cas de COVID-19 diagnostiqués chez l'enfant se concentrent dans l'agglomération de Mulhouse, cas en lien avec le rassemblement évangéliste tenu pour *trigger* de la pandémie en Alsace fin février 2020. On retrouve quelques cas entre le 01 et le 14/03/2020 dans le Haut-Rhin. Entre le 29/03 et le 11/05/2020, 3 cas positifs résidant dans la région de Saverne et 2 cas dans la région de Wissembourg sont diagnostiqués. On ne retrouve pas d'enfant testé positif résidant à Colmar ou sa périphérie proche au cours de cette période.

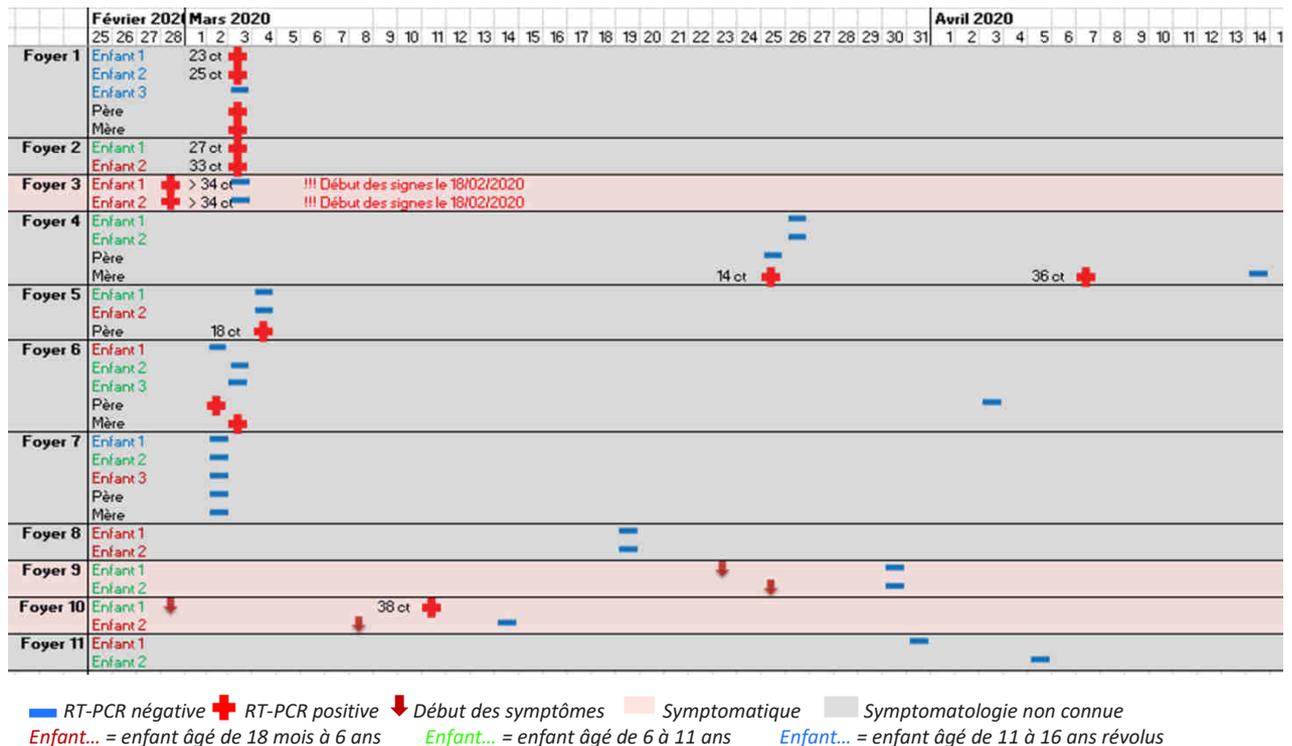


**Figure 37 : Distribution des lieux de résidence des patients pédiatriques diagnostiqués positifs au SARS-CoV-2 durant la première vague pandémique**

❖ Analyse des fratries

Nous avons étudié les données d'enfants résidant sous le même toit et portant le même nom de famille, présumés constituer des fratries, soit 25 enfants regroupés en 11 fratries. Ces fratries comportaient deux (8 fratries) ou trois membres (3 fratries). Les membres des fratries ont été testés pour la plupart (n = 8 /11 fratries) le même jour.

Au total, 7 des 25 enfants (28 %), issus de 4 fratries différentes, présentaient une infection au SARS-CoV-2. 3/4 fratries comprenaient plusieurs enfants positifs et testés le même jour. L'âge médian des enfants positifs de ces fratries était de 6 ans (IQR : 5 – 10). Le tableau synoptique de la [figure 38](#) résume les caractéristiques de ces quatre fratries (foyers 1, 2, 3 et 10).



**Figure 38 : Tableaux synoptiques des transmissions de COVID-19 au sein de 11 foyers**

En ce qui concerne le foyer 1, deux des 3 enfants avaient des ct bas (23 et 25) traduisant des charges virales élevées. Le troisième enfant n'était pas porteur du virus. Au sein du foyer 2, les deux enfants présentaient des ct modérés (27 et 33 ct). Dans le foyer 3, deux enfants ont été testés positifs faibles sur les deux cibles IP2/IP4 ( $ct > 34$ ) le 28/02/2020, avec une négatation des RT-PCR pour les deux enfants le 03/03/2020. Enfin, pour le foyer 10, l'un des deux enfants a été testé positif faible à 12 jours du début de ses symptômes, l'autre enfant, testé à 6 jours de la dds, s'est avéré négatif.

Pour 5/11 fratries, on disposait des résultats des parents présumés (adultes d'âge compatible portant le même nom et résidant à la même adresse) (cf. [figure 38](#), foyers 1, 4, 5, 6, 7). Sur ces 5 foyers, 6/9 parents ont été testés positifs (66,7 %) contre 2/13 enfants (15,4 %) ( $p < 0,05$ ).

Pour 4 foyers (1, 4, 5, 6), l'un au moins des 2 parents présumés, testés le même jour ou la veille du prélèvement de leurs enfants, était positif.

Si l'on s'intéresse aux contacts intra-familiaux des cas positifs estimés à l'aide du tableau synoptique:

- Pour 7 enfants testés positifs, on identifie dans notre suivi rétrospectif 7 contacts, dont 5 avec un test positif (71,4 %)

- Pour 9 parents testés positifs, on identifie dans notre suivi rétrospectif 13 contacts, dont 5 positifs (38,5 %,  $p = 0,35$ )

Enfin, en cumulant les données de ces 11 foyers (tableau 12), un résultat positif par RT-PCR sur FNPH chez un enfant est fortement présomptif d'un résultat positif chez un autre enfant de la fratrie ( $p < 0,05$ ), mais pas chez un parent. D'autre part, le résultat positif d'un parent n'est pas statistiquement associé à un résultat positif chez un autre membre du foyer (adulte ou pédiatrique). Enfin, le résultat positif d'un enfant a une tendance à être plus fortement associé au résultat positif d'un autre enfant de la fratrie comparativement à celui d'un parent ( $p = 0,10$ ). Ainsi, sur ce nombre très restreint de fratries, avec beaucoup de données manquantes quant aux parents, il est impossible de conclure quant au sens des transmissions au sein d'un foyer entre générations, mais l'on peut supposer une part non négligeable de transmission intra-fratrie.

|  | Si enfant positif, n (%) | Si enfant négatif, n (%) | p-Value          |
|--|--------------------------|--------------------------|------------------|
| Alors au moins un autre enfant positif dans la fratrie   | 6/7 (85,7)               | 2/18 (11,1)              | <b>&lt; 0,05</b> |
| Alors au moins un parent positif                         | 2/7 (28,6)               | 8/18 (44,4)              | 0,66             |
|  | Si parent positif, n (%) | Si parent négatif, n (%) | p-Value          |
| Alors au moins un enfant positif dans la fratrie         | 2/6 (33,3)               | 0/3 (0)                  | 0,5              |
| Alors au moins un autre parent positif                   | 4/6 (66,7)               | 1/3 (33,3)               | 0,52             |
|  | Si enfant positif, n (%) | Si parent positif, n (%) | p-Value          |
| Alors au moins un (autre) enfant positif dans la fratrie | 6/7 (85,7)               | 2/6 (33,3)               | <b>0,10</b>      |
| Alors au moins un (autre) parent positif                 | 2/7 (28,6)               | 4/6 (66,7)               | 0,29             |

**Tableau 12 : Présomption du résultat de la RT-PCR sur FNPH chez un autre membre de la fratrie ou chez un parent selon le résultat de la RT-PCR d'un enfant ou d'un parent**

**Pour résumer (Volet 2) :** Du 01/03/2020 au 11/05/2020

- 519 enfants ont été testés, avec une légère sous-représentation de la classe d'âge [6 ans - 11 ans].
- La majorité des demandes émanaient des urgences médico-chirurgicales pédiatriques.
- 65,4 % des cas sont survenus avant les mesures de confinement et la fermeture des écoles.
- 61,5 % des enfants positifs sont âgés de 11 à < 17 ans, ils présentent le plus fort taux de positivité (8%)
- Les valeurs des *ct* sont équivalentes entre les classes d'âge.
- Au sein d'une famille, les parents sont plus souvent atteints que les enfants.
- Le résultat positif d'un enfant est statistiquement associé au résultat positif d'un autre enfant de la fratrie, mais n'y est pas plus associé que celui d'un parent positif, ce qui permet pas de statuer sur les modalités de transmission entre enfants et parents, et ne laisse pas présager d'une part plus importante des enfants dans les dynamiques de transmission intra-familiale

Nous allons maintenant nous intéresser aux caractéristiques cliniques et facteurs d'expositions de certains de ces patients dépistés positifs et/ou ayant présenté des symptômes compatibles avec la COVID-19 (**Volet 3 de l'étude**).

#### 4.3 Données clinico-biologiques, iconographiques et sérologiques des patients pédiatriques diagnostiqués positifs au SARS-CoV-2 durant la première vague pandémique (volet 3)

##### 4.3.1 Données démographiques, biologiques, cliniques et iconographiques

A l'issue du volet 2, les données clinico-biologiques et iconographiques de 91 enfants ont été recueillies, dont 14 enfants positifs au SARS-CoV-2 sur la base d'un test moléculaire sur FNPH (15,4 %) et 77 enfants ayant présenté un résultat de RT-PCR négatif (84,6 %) (tableau 13).

Il n'y avait pas de différence significative concernant l'âge et le sex-ratio masculin/féminin dans ces deux groupes : âge médian de 9 ans (1,5 -16) et 57 % de sujets masculins. La distribution des groupes sanguins dans les deux groupes n'était pas tout à fait équivalente ( $p < 0,05$ ), avec une plus forte tendance à retrouver des sujets de groupe sanguin O dans le groupe des enfants à RT-PCR négative. Les données concernant le poids et la taille étaient disponibles pour 49 patients, tous appartenant au groupe négatif. 6 de ces patients (12 %) présentaient un surpoids ou une obésité après calcul de l'indice de masse corporelle avec report du résultat sur les courbes de croissance staturale-pondérale éditées par la HAS (281).

Pour 64 patients symptomatiques la dds était connue et la médiane de réalisation du FNPH était de 4 jours (IQR : 2 – 7,2), tandis que pour 15 patients symptomatiques la consultation du dossier médical n'a pas permis d'identifier la dds. 12 patients étaient asymptomatiques.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant des antécédents d'intérêt (immunodépression, maladie respiratoire chronique, syndrome génétique malformatif avec retard mental, maladies d'ordre rhumatologique ou inflammatoire, malformations cardio-pulmonaires).

Aucun des symptômes recherchés n'était présent de manière prépondérante chez les enfants à RT-PCR positive comparativement à ceux à diagnostic virologique négatif. Chez les patients étudiés, la

distribution des symptômes rapportés montrait majoritairement la présence d'un syndrome grippal (65,9 %), suivi par la présence de symptômes respiratoires (45 %), puis de symptômes ORL (39,6 %). Cependant les enfants testés positifs présentaient une tendance accrue à tousser comparativement aux enfants à RT-PCR négatif ( $p = 0,07$ ) et à être oxygénodépendants ( $p = 0,10$ ). Les enfants testés positifs montraient une tendance à présenter moins de symptômes gastro-intestinaux (14,3 %) que les sujets testés négatifs ( $p=0,07$ ).

Cinq patients (5,5 %) ont présenté une suspicion de syndrome Kawasaki-like ou de maladie de Kawasaki classique, avec une moyenne de réalisation de la RT-PCR à 4,4 jours par rapport à la dds. Aucun n'a été confirmé par diagnostic moléculaire virologique.

La proportion globale d'anosmie/agueusie était de 4,4 %. Un seul enfant testé positif, âgé de 14,8 ans, a présenté une symptomatologie à type d'anosmie/agueusie.

La part d'enfants asymptomatiques (13,2 %) n'était pas différente entre les deux groupes.

Les anomalies iconographiques recherchées concernaient surtout :

- Sur le plan abdominal : une adénite mésentérique
- Sur le plan thoracique : des images de pneumopathie ou d'embolie pulmonaire
- Sur le plan cardiologique : une péricardite, une altération de la FEVG, une myocardite

Il y avait très peu de données collectées. Aucune imagerie abdominale ou cardiologique n'a été réalisée chez les patients à RT-PCR positive, et il n'y avait pas de différence concernant la proportion d'anomalies pulmonaires iconographiques entre les deux groupes.

|   | RT-PCR positive (n= 14) | RT-PCR négative (n = 77) | Total (n= 91) | p-Value     |
|---|-------------------------|--------------------------|---------------|-------------|
| <b>CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES</b>                        |                         |                          |               |             |
| Age médian, ans (min-max)                                     | 9 (4 – 16)              | 9 (1,5 – 16)             | 9 (1,5 -16)   | 0,11        |
| Sexe masculin, n (%)  | 7 (50)                  | 45 (58)                  | 52 (57)       | 0,57        |
| Groupe sanguin connu  | 3 (21,4)                | 35 (45,5)                | 38 (41,8)     | 0,14        |
| Groupe A  | 2 (66,7)                | 9 (25,7)                 | 11 (28,9)     | <b>0,05</b> |
| Groupe B  | 1 (33,3)                | 4 (11,4)                 | 5 (13,2)      |             |
| Groupe AB   | 0 (0)                   | 2 (5,7)                  | 2 (5,3)       |             |
| Groupe O  | 0 (0)                   | 20 (57,1)                | 20 (52,6)     |             |
| <b>Antécédents médicaux, n (%)</b>                            |                         |                          |               |             |
| Immunodépression (acquise ou congénitale)                     | 0 (0)                   | 25 (32,5)                | 25 (27,5)     | 0,22        |
| Maladie respiratoire chronique (asthme, mucoviscidose)        | 3 (21,4)                | 5 (6,5)                  | 8 (8,8)       | <b>0,10</b> |
| Autre*  | 1 (7,1)                 | 20 (26)                  | 21 (23,1)     | 0,18        |
| <b>SYMPTÔMES, n (%)</b>                                       |                         |                          |               |             |
| Syndrome grippal  | 10 (71,4)               | 50 (64,9)                | 60 (65,9)     | 0,76        |
| Symptômes respiratoires                                       | 8 (57,1)                | 33 (44,2)                | 41 (45,0)     | 0,39        |
| - Toux  | 8 (57,1)                | 24 (31,2)                | 32 (35,2)     | <b>0,07</b> |
| - Dyspnée   | 3 (21,4)                | 15 (19,5)                | 18 (19,8)     | >0,99       |
| - Oxygénodépendance   | 3 (21,4)                | 5 (6,5)                  | 8 (8,8)       | <b>0,10</b> |
| Symptômes gastro-intestinaux                                  | 2 (14,3)                | 33 (44,2)                | 35 (38,5)     | <b>0,07</b> |
| Symptômes ORL   | 5 (35,7)                | 31 (40,3)                | 36 (39,6)     | >0,99       |
| Agueusie/anosmie  | 1 (7,1)                 | 3 (3,9)                  | 4 (4,4)       | 0,49        |
| Troubles neurologiques  | 0 (0)                   | 10 (13,0)                | 10 (11,0)     | 0,35        |
| Troubles cardiologiques                                       | 1 (7,1)                 | 12 (15,6)                | 13 (14,3)     | 0,68        |
| Manifestations cutanées                                       | 0 (0)                   | 9 (11,7)                 | 9 (9,9)       | 0,34        |
| Suspicion de Kawasaki-like/maladie de Kawasaki classique      | 0 (0)                   | 5(6,5)                   | 5 (5,5)       | >0,99       |
| Asymptomatique  | 3 (21,4)                | 9 (11,7)                 | 12 (13,2)     | 0,39        |
| <b>CARACTERISTIQUES ICONOGRAPHIQUES, n (%)</b>                |                         |                          |               |             |
| Imagerie abdominale anormale**                                | 0 (0)                   | 6/9 (66,7)               | 6/9 (66,7)    | /           |
| Imagerie thoracique anormale***                               | ½ (50)                  | 14/27 (51,9)             | 15/29 (51,7)  | >0,99       |
| Imagerie cardiologique anormale (échographie transthoracique) | 0 (0)                   | 8/14 (57,1)              | 8/14 (57,1)   | /           |

Autre\* : syndrome génétique polymalformatif, déficit intellectuel, maladie rhumatologique/inflammatoire/gastro-intestinale, diabète, cardiopathie

Imagerie abdominale anormale\*\* (scanner abdomino-pelvien, échographie abdominale)

Imagerie thoracique anormale\*\*\* (radiographie, scanner/angioscanner thoracique)

**Tableau 13 : Comparaison des caractéristiques démographiques, cliniques et iconographiques de 91 enfants en fonction du résultat de leur RT-PCR SARS-CoV-2**

#### 4.3.2 Données d'exposition

9 (64,3 %) des 14 enfants RT-PCR positifs ont eu une exposition avec un sujet suspect de COVID-19 (symptomatologie compatible) et pour 6 d'entre eux (42,9 %), ce contact faisait partie des membres du foyer. 6 enfants (42,9 %) ont été exposés à un patient virologiquement confirmé comme porteur du SARS-CoV-2 et pour 4 d'entre eux (28,6 %) ce cas confirmé faisait partie des membres du foyer.

Comparativement aux enfants testés négatifs, la positivité du test par RT-PCR est associée à la présence d'un contact avec un cas suspect symptomatique ( $p < 0,05$ ), qu'il s'agisse d'un cas au sein du foyer ou non ( $p < 0,05$ ) et est également associée à la présence d'un test positif chez un contact au sein du foyer ( $p < 0,05$ ), cette association étant moins retrouvée pour les contacts hors foyer ( $p = 0,06$ ).

| Contact avec un patient n (%)           | RT-PCR positive<br>(n=14) | RT-PCR négative<br>(n=77) | p-Value          | OR [IC95 %]         |
|---|---------------------------|---------------------------|------------------|---------------------|
| <b>Suspect COVID-19 symptomatique :</b> | 9 (64,3)                  | 12 (15,6)                 | <b>&lt; 0,05</b> | 9,4 [2,4 -42,6]     |
| - Au sein du foyer*                     | 6 (42,9)                  | 11 (14,3)                 | <b>&lt; 0,05</b> | 4,4 [1,1 – 18,0]    |
| - Autre**                               | 3 (21,4)                  | 1 (1,3)                   | <b>&lt; 0,05</b> | 19,5 [1,4 – 1092,4] |
| <b>Confirmé (RT-PCR) COVID-19:</b>      | 6 (42,9)                  | 5 (6,5)                   | <b>&lt;0,05</b>  | 10,3 [2,1 – 54,4]   |
| - Au sein du foyer*                     | 4 (28,6)                  | 4 (5,2)                   | <b>&lt;0,05</b>  | 7,1 [1,1 – 44,7]    |
| - Autre**                               | 2 (14,3)                  | 1 (1,3)                   | 0,06             | 12,1 [0,6 – 752,3]  |

\* : mère, père, membres de la fratrie

\*\* : les contacts autres que les membres du foyer sont les grands-parents, et un conducteur pour personne à mobilité réduite

**Tableau 14 : Comparaison des données d'exposition entre patients à RT-PCR positive et à RT-PCR négative**

#### 4.3.3 Données biologiques

6/14 enfants (42,9 %) à RT-PCR positive ont bénéficié d'un bilan biologique contre 65/77 des enfants à RT-PCR négative (84,4 %). Aucun paramètre biologique n'est caractéristique d'un bilan sanguin retrouvé chez un enfant à RT-PCR positive comparativement à ceux à RT-PCR négative (**Annexe 6**).

Par ailleurs, chez 17 enfants un autre agent microbiologique a été détecté :

- Chez un enfant positif en RT-PCR (7,1 %), atteint de mucoviscidose, un *Pseudomonas aeruginosa* a été isolé dans les expectorations

- Chez 16 enfants à RT-PCR négative (20,8 %), avec 9 étiologies virales (rhinovirus, métagroupe de parvovirus pour 3 d'entre eux, séroconversion EBV pour 3 enfants, une primo-infection à parvovirus B19, une primo-infection à CMV, et un cas de grippe B), 5 agents bactériens (2 infections à mycoplasme, une colite à *Clostridium*, une péritonite polymicrobienne, et une infection disséminée à *Streptococcus dysgalactiae*), et 2 causes parasitaires (1 cas de paludisme et 1 cas de leishmaniose)

#### 4.3.4 Données sérologiques

71/91 enfants ont pu être analysés dans cette partie du travail (78 %). Des sérums étaient disponibles pour 4 enfants positifs (5,6 %) et 67 enfants négatifs (94,4 %) en RT-PCR. La médiane de réalisation du

prélèvement sérique par rapport à la dds (données disponibles pour 59 patients) est de 8 jours (IQR : 5 – 28). Nous avons retenu comme étant séropositifs en IgG anti-S les patients séropositifs sur au moins deux troussees différentes.

Au total, 11 enfants, 3 positifs en RT-PCR et 8 négatifs en RT-PCR, ont présenté une sérologie positive en IgA anti-S et en IgG anti-S (au moins deux tests concordants parmi les 3 utilisés) (15,5 %). L'âge médian de ces enfants séropositifs est de 7,7 ans (4,8 – 11,6 ans). En associant les données de séropositivité aux données de RT-PCR positives sur l'ensemble de la cohorte des 91 enfants, cela fait un taux de positivité à l'infection au SARS-CoV-2 de 22/91 (24,2 %).

❖ Concernant les enfants séropositifs à RT-PCR positive :

Trois enfants diagnostiqués positifs par RT-PCR sur FNPH présentaient des IgG anti-S détectables. Deux de ces patients ont présenté une forme simple de COVID-19 avec toux, rhinite, syndrome grippal et le troisième enfant était asymptomatique.

*Remarque : Un patient à RT-PCR positive faible (ct >34) n'a pas développé d'anticorps quel que soit l'isotype, 79 jours après la dds. Ce patient, atteint de mucoviscidose, présentait à l'admission un syndrome fébrile avec toux, sans dyspnée ni oxygénorequérance, et sans anomalies majeures au bilan biologique (élévation modérée de la CRP à 18,4 mg/l).*

❖ Concernant les enfants séropositifs à RT-PCR négative :

Parmi les 8 enfants à RT-PCR négative, 3 enfants ont présenté des formes classiques de COVID-19 avec syndrome grippal et/ou tableau respiratoire et/ou tableau abdominal, 2 ont présenté un syndrome Kawasaki-like, 1 s'est présenté avec une maladie de Kawasaki classique et 1 présentait des symptômes aspécifiques plutôt en lien avec sa pathologie chronique (diarrhées glairo-sanglantes sans fièvre dans le cadre d'une rectocolite hémorragique). La médiane de réalisation du FNPH par rapport à la dds était de 4 jours (min 1 jour, max 30 jours).

*Remarque : L'un des 8 enfants à RT-PCR négative et séropositif avait déjà fait l'objet d'une analyse dans le premier volet de cette étude, auquel nous avons conclu à une possible infection en période pré-pandémique.*

Le tableau 15 résume les éléments cliniques des 11 patients séropositifs vis-à-vis du SARS-CoV-2.

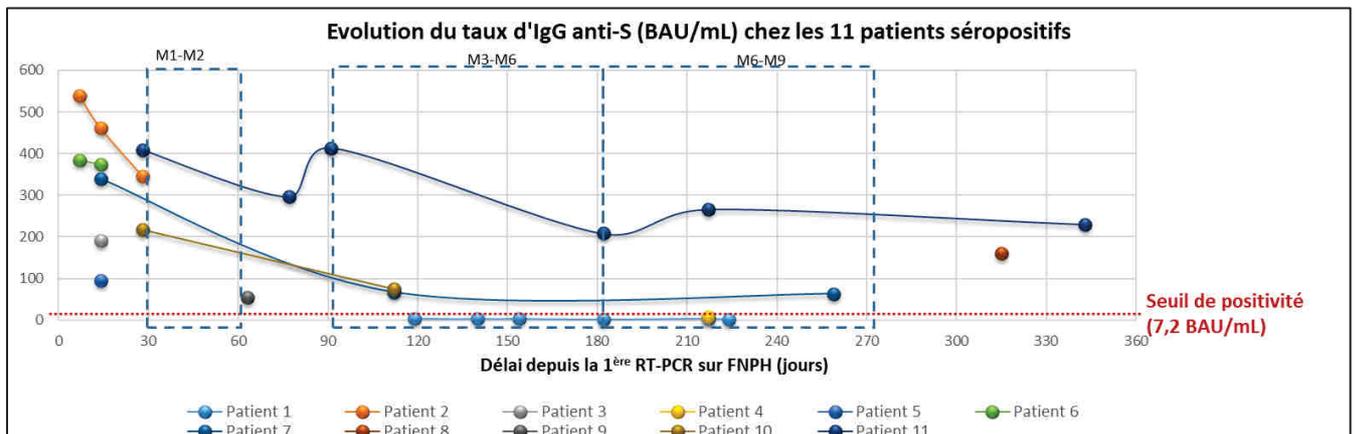
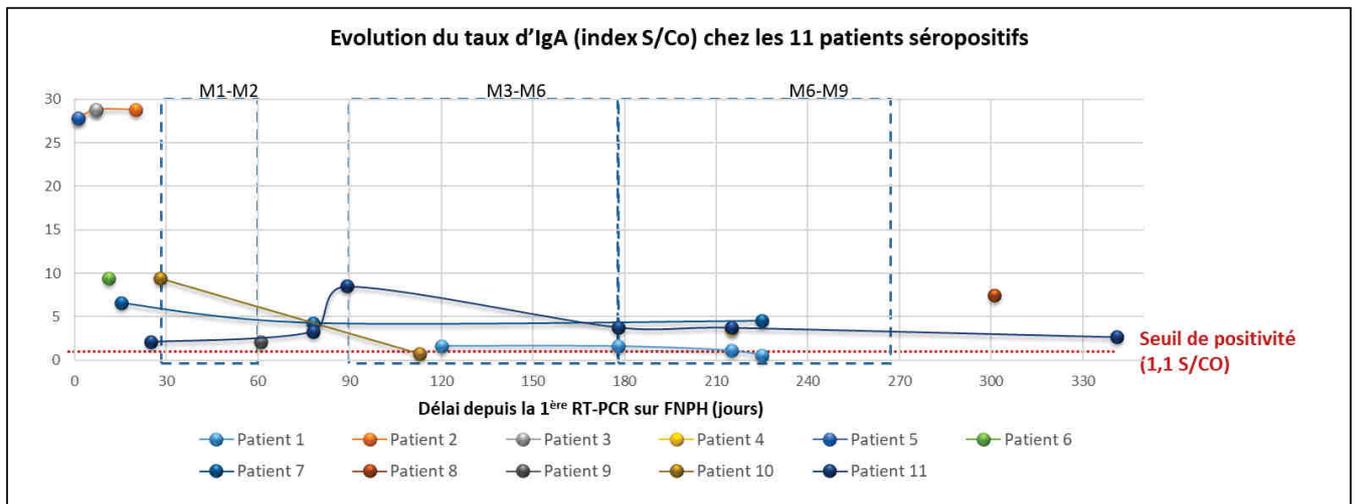
| Patients<br>(sexe), âge<br>(ans) | dds        | Date 1 <sup>er</sup><br>FNPH | Date 1 <sup>ère</sup><br>sérologie | Antécédents   | Clinique lors du prélèvement du FNPH   |
|----------------------------------|------------|------------------------------|------------------------------------|---|--|
| <b>Patient 1 (♀),<br/>2,5</b>    | 21/03/2020 | 23/03/2020<br>(négatif)      | 21/07/2020                         | Cardiomyopathie<br>restrictive greffée,<br>sous<br>immunosuppresseurs   | Toux productive fébrile depuis 3-4 jours<br>avec diarrhées, douleurs abdominales et<br>thoraciques ; entourage asymptomatique,<br>radio thoracique sans particularités |
| <b>Patient 2 (♂),<br/>7,7</b>    | 23/04/2020 | 29/04/2020<br>(négatif)      | 28/04/2020                         | /   | Tableau Kawasaki-like en contexte de<br>contage SARS-CoV-2 familial ; foyers de<br>pneumopathie bilatéraux + épanchement<br>péricardique                               |
| <b>Patient 3 (♂),<br/>15,7</b>   | 30/04/2020 | 04/05/2020<br>(négatif)      | 11/05/2020                         | /   | Tableau Kawasaki-like en contexte de RT-<br>PCR positive chez la mère 7 jours<br>auparavant ; insuffisance cardiaque aigue<br>(FEVG 30%) sur myocardite                |
| <b>Patient 4 (♀),<br/>3,5</b>    | /          | 09/04/2020<br>(négatif)      | 10/11/2020                         | Rectocolite<br>hémorragique sous<br>infiximab +<br>corticothérapie +<br>imurel, transfusée en<br>février 2020   | <i>(Diarrhées glairo-sanglantes pluri-<br/>quotidiennes et nocturnes, sans notion de<br/>contage infectieux)</i>   |
| <b>Patient 5 (♀),<br/>12,2</b>   | 25/03/2020 | 04/04/2020<br>(négatif)      | 06/04/2020                         | Migraines   | Malaises à répétition avec céphalées,<br>vertiges, douleurs abdominales, toux<br>trainante depuis 10 jours   |
| <b>Patient 6 (♀),<br/>7,6</b>    | 21/04/2020 | 24/04/2020<br>(négatif)      | 30/04/2020                         | Asthme + dilatation<br>des bronches   | Syndrome de Kawasaki classique avec<br>myocardite + pneumopathie interstitielle  |
| <b>Patient 7 (♂),<br/>14,7</b>   | 06/04/2020 | 06/05/2020<br>(négatif)      | 22/05/2020                         | Histiocytose<br>langerhansienne   | Fièvre et céphalées  |
| <b>Patient 8 (♂),<br/>8,1</b>    | 01/04/2020 | 14/04/2020<br>(négatif)      | 09/02/2021                         | LAL B sous<br>methotrexate +<br>xaluprine   | Toux grasse sans fièvre avec céphalées et<br>douleurs épigastriques ; pas d'autre<br>histoire infectieuse documentée entre<br>04/2020 et 02/2021                       |
| <b>Patient 9 (♂),<br/>5,0</b>    | /          | 03/04/2020<br>(positif)      | 03/06/2020                         | Retard mental, RGO,<br>épilepsie  | <i>(Baisse d'acuité visuelle brutale sans autre<br/>symptomatologie)</i>   |
| <b>Patient 10<br/>(♂), 4,6</b>   | 16/03/2020 | 18/03/2020<br>(positif)      | 15/04/2020                         | Déficit immunitaire<br>primitif avec<br>traitement par IgG<br>sous-cutanées                                     | Rhinite subfébrile + douleurs thoraciques<br>en contexte de contage familial SARS-CoV-<br>2  |
| <b>Patient 11<br/>(♂), 11,0</b>  | 12/03/2020 | 13/03/2020<br>(positif)      | 07/04/2020                         | Granulomatose<br>septique chronique<br>allogreffée sous<br>immunosuppresseurs<br>+ transfusions à<br>répétition | Fièvre + toux en contexte de contage<br>familial SARS-CoV-2 probable   |

**Tableau 15 : Description des 11 patients séropositifs**

❖ Cinétique des IgA et IgG-anti-S SARS-CoV-2

Parmi les 11 patients séropositifs, 6 patients ont pu bénéficier de sérologies itératives. La figure 39 fait état de l'évolution des IgA et IgG anti-S SARS-CoV-2 en fonction de la dds chez ces 11 patients. Parmi

ces 11 enfants, pour deux patients la dds n'était pas connue, nous avons choisi de tenir compte de la date de réalisation du premier FNPH.



**Figure 39: Evolution du taux d'immunoglobulines chez les 11 patients séropositifs**

- En ce qui concerne la cinétique des IgA anti-S pour ces 11 patients :

Les IgA ont été dosées dans les 30 jours suivant la réalisation du FNPH à un taux médian de 9,4 S/Co (IQR 7,5 – 27,9 S/Co).

Les patients 2, 3 et 5, à RT-PCR négative, ont produit des IgA à des index très élevés (> 25 S/Co). Les patients 2 et 3 étaient suspects de syndrome Kawasaki-like, avec des sérologies prélevées à 5 et 11 jours de la dds, respectivement. La patiente 5 présentait des symptômes depuis 10 jours.

La patiente 6, suspecte de maladie de Kawasaki classique, présente un index d'IgA modéré (9,4 S/Co) à 14 jours de la dds.

Les patients 4 et 9, asymptomatiques, ont développé des IgA anti-S à la limite du seuil de positivité.

Le patient 11 présente une ascension brutale de l'index IgA (8,5 S/Co) 3 mois après la dds. La consultation du dossier DxCare n'a pas permis d'identifier de cause aigue (notamment infectieuse) évidente. Il n'a pas reçu d'immunoglobulines.

Le patient 8 présente encore une excrétion d'IgA (index 7,5 S/Co) à plus de 10 mois du premier FNPH. Concernant les quatre sérologies itératives, les IgA anti-S restent détectables à 7 et 11 mois (respectivement pour les patients 7 et 11) après la dds pour 2/4 patients, tandis qu'elles deviennent inférieures au seuil de positivité dès le quatrième mois après la dds pour les deux autres patients.

- En ce qui concerne la cinétique des IgG anti-S chez ces 11 patients :

Les IgG (prises à leur valeur maximale dans le cas des patients ayant bénéficié de sérologies itératives) ont été dosées à un taux médian de 194 BAU/ml (IQR 75 – 366 BAU/ml). Le patient 2, suspect de Kawasaki-like présente le taux d'IgG le plus élevé à 5 jours de la dds (539 BAU/ml). Les deux autres patients avec suspicion de Kawasaki-like (patients 3 et 6) présentent des taux un peu moins élevés d'IgG (respectivement 191 BAU/ml à 11 jours de la dds et 383 BAU/ml à 9 jours).

La patiente 1 n'a pas développé d'IgG dosés par la technique Abbott, tandis que le sérum de la patiente 4, asymptomatique, présente un titre d'IgG tout juste au seuil de positivité (7,1 BAU/ml). De même, le patient 9, asymptomatique, a développé des IgG à un titre relativement faible. Cependant, les sérums de ces trois patients ont été prélevés à distance du premier FNPH (et donc possiblement très à distance de l'épisode infectieux). Le sérum étudié en période pré-pandémique chez la patiente 4 ne contenait pas d'IgG anti-N ni anti-S (trousse Euroimmun), et il n'existait pas de sérum intermédiaire pour évaluer plus avant la cinétique des anticorps.

La décroissance du titre des IgG observée semble similaire entre les individus à RT-PCR négative et ceux à RT-PCR positive. 2/4 patients ont des IgG à des taux < 71 BAU/ml 3 mois après la dds, dont le patient 7 asymptomatique.

Le patient 11 présente de façon superposable à la cinétique des IgA un décrochage ascendant de la courbe des IgG au troisième mois.

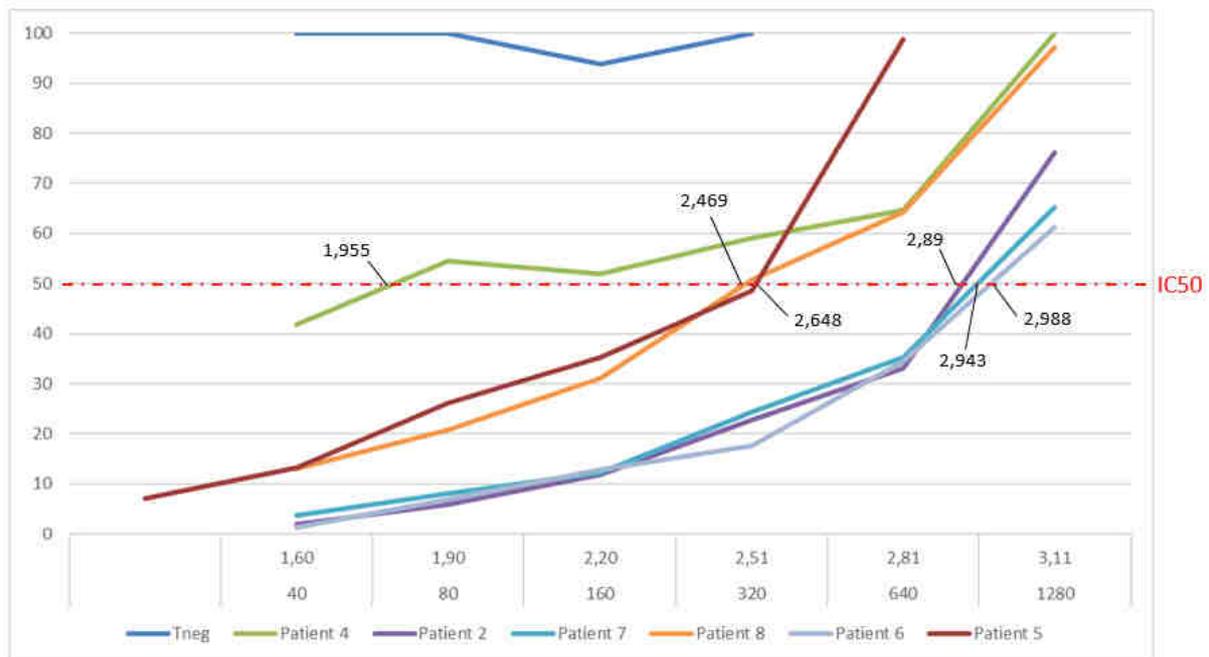
Les patients 8 (RT-PCR négative) et 11 (RT-PCR positive) présentent tous les deux, plus de 9 mois après la dds, des IgG à un titre supérieur à 142 BAU/ml, malgré les thérapies immunosuppressives de ces deux patients.

- Corrélation des résultats sérologiques

Les index d'IgG anti-S en Euroimmun étaient bien corrélés aux titres d'IgG anti-S dosés avec la trousse Abbott jusqu'à des titres élevés de 2500 AU/ml (ou 355 BAU/ml) (coefficient de Pearson 0,82). Les index d'IgA n'étaient par contre pas corrélés aux titres d'IgG Quant II S (coefficient de Pearson 0,498, coefficient de Spearman 0,529).

Aucune corrélation des IgA anti-S ni des IgG anti-S (Abbott Quant II S) n'a pu être faite sur l'âge (coefficients de Pearson respectifs à 0,53 et 0,39,  $R^2$  0,28 et 0,15), ni sur le sexe ( $p = 0,85$  sur les IgA et 0,16 sur les IgG). Malgré le nombre d'observations restreint, un index d'IgA élevé et un titre élevé d'IgG semblent associés à une symptomatologie plus sévère.

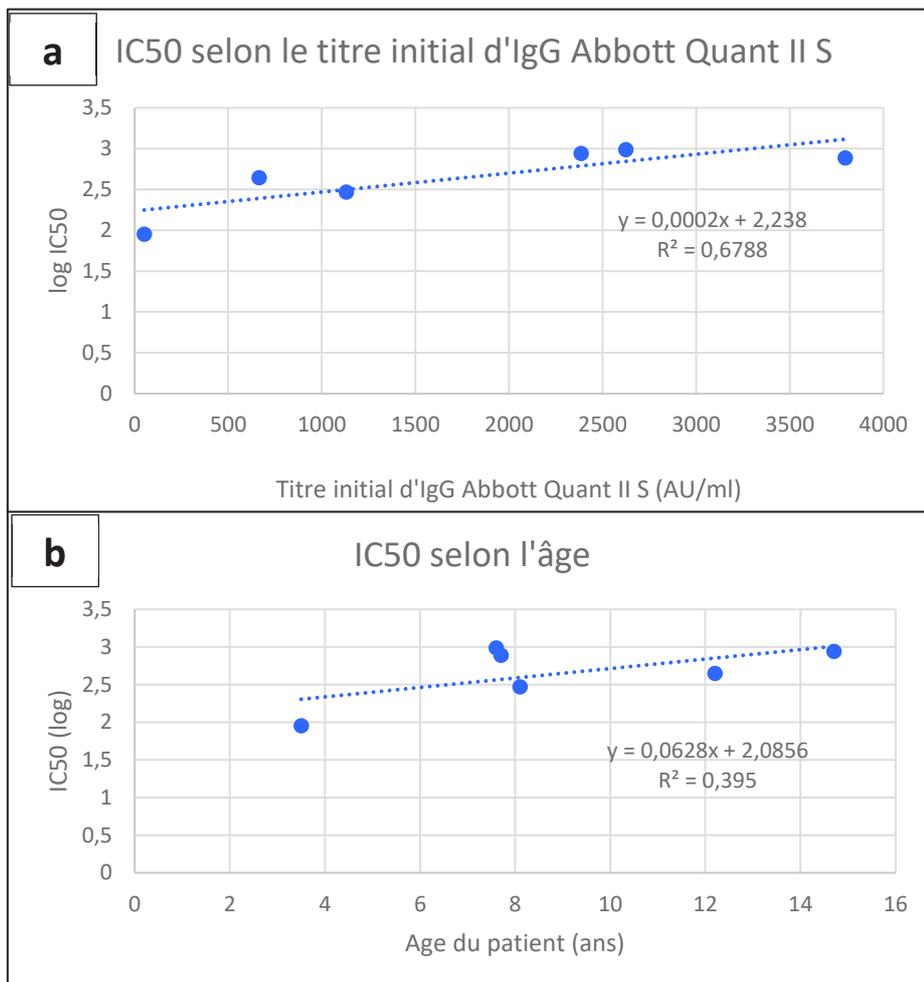
Les sérums restants de 6/11 patients ont ensuite été testés en séroneutralisation avec des pseudo-particules du variant sauvage de SARS-CoV-2, afin de rechercher des anticorps neutralisants anti-SARS-



**Figure 40: Résultats du test de séroneutralisation chez 5 patients séropositifs**

CoV-2. Le seuil de positivité de la technique a été fixé à 1,6 log IC50 pour conclure à la présence d'anticorps neutralisants.

Les patients 2, 4, 5, 6, 7 et 8 présentent un titre d'anticorps neutralisants supérieur à 2 log IC50. Ces taux sont plus élevés pour les patients 2, 6 et 7, sans lien évident entre sévérité de la symptomatologie et log IC50 (en effet, si les patients 2 et 6 présentaient une symptomatologie bruyante avec Kawasaki-like ou syndrome de Kawasaki classique respectivement, le patient 7 ne présentait pas de symptomatologie classique en lien avec la COVID-19). La patiente 4 présente un titre faible d'anticorps neutralisants à 1,95 log IC50, quasiment à l'identique de celui dosé dans un sérum datant de janvier 2020 (2 log IC50, cf. §4.1. **Etude rétrospective en période prépandémique**).



**Figure 41:** Droite de corrélation entre (a) titre initial d'IgG (en AU/ml) et log IC50 (b) âge des patients et log IC50 (b)

Enfin, l'âge des patients et le taux d'anticorps neutralisant exprimé en log IC50 semblent présenter un certain degré de corrélation linéaire (coefficient de Pearson 0.628,  $R^2$  0.40), tout comme le titre initial d'IgG anti-S (Abbott Quant II S) (coefficient de Pearson 0,82 et  $R^2$  0,679) mais cette remarque nécessite d'être étayée par un plus grand nombre d'observations.

#### 4.3.5 Réinterprétation des données au regard de la sérologie

##### ❖ Sur le plan démographique, clinique et iconographique

On ne retrouve plus de différence dans la répartition des groupes sanguins entre les deux groupes, mais les enfants « positifs » (RT-PCR et/ou sérologies positive(s)) semblent cette fois-ci montrer une légère tendance à présenter une maladie respiratoire chronique comparativement aux enfants « négatifs » (RT-PCR et sérologies négatives) ( $p = 0,08$ ) ([tableau 16](#)).

De la même façon, les sujets « positifs » sont cette fois-ci caractérisés, comparativement aux sujets « négatifs », par des symptômes respiratoires, avec surtout toux et dyspnée ( $p < 0,05$ ), une légère tendance à retrouver une oxygénodépendance ( $p = 0,08$ ), ainsi qu'une tendance à des présentations cliniques de type maladie de Kawasaki ou syndrome Kawasaki-like ( $p = 0,08$ ).

Concernant les enfants « positifs » disposant d'une imagerie :

##### - Thoracique (3 sujets) :

Un patient (RT-PCR positive) présentait un scanner thoracique avec une atteinte à 40 % du parenchyme pulmonaire, des plages en verre dépoli associées à plusieurs foyers de condensation nodulaires, de topographie principalement sous-pleurale.

Pour un autre enfant (RT-PCR négative et sérologies positive) le scanner thoracique montrait des foyers de pneumopathie bibasaux.

Chez le troisième enfant (RT-PCR négative et sérologies positive), une radiographie thoracique montrait un début de condensation basale droite, avec un infiltrat hilair, et une cardiomégalie.

##### - Abdominale : une échographie abdominale réalisée chez un enfant à RT-PCR négative et sérologies positive, montrait un aspect d'adénite mésentérique

- Cardiologique (ETT) : 3 enfants, **tous à RT-PCR négative**, avec :

1) un épanchement péricardique, une légère altération de la FEVG

2) une altération de la FEVG à 30 %, une fuite mitrale de grade I et une légère insuffisance pulmonaire.

Une IRM cardiaque en complément ne montrait pas de signes de myocardite.

3) une myocardite, avec une altération de la FEVG à 50 %.

|  | RT-PCR et/ou sérologie positive (n= 21****) | RT-PCR et sérologie négative (n = 70) | Total (n= 91) | p-Value     |
|--|---|---------------------------------------|---------------|-------------|
| <b>CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES</b>                 |   |                                       |               |             |
| Age médian, ans (min-max)                              | 10 (2,5 – 16)                               | 9 (1,5 – 16)                          | 9 (1,5 -16)   | 0,15        |
| Sexe masculin, n (%)                                   | 11 (52,4)                                   | 41 (58,6)                             | 52 (57)       | 0,62        |
| Groupe sanguin connu                                   | 5 (23,8)                                    | 33 (47,1)                             | 38 (41,8)     | <b>0,06</b> |
| Groupe A   | 2 (40)                                      | 9 (27,2)                              | 11 (28,9)     | 0,49        |
| Groupe B   | 1 (20)                                      | 4 (12,1)                              | 5 (13,2)      |             |
| Groupe AB  | 0 (0)                                       | 2 (6,1)                               | 2 (5,3)       |             |
| Groupe O   | 2 (40)                                      | 18 (54,5)                             | 20 (52,6)     |             |
| <b>Antécédents médicaux, n (%)</b>                     |   |                                       |               |             |
| Immunodépression (acquise ou congénitale)              | 2 (9,5)                                     | 23 (32,9)                             | 25 (27,5)     | <b>0,05</b> |
| Maladie respiratoire chronique (asthme, mucoviscidose) | 4 (19)                                      | 4 (5,7)                               | 8 (8,8)       | <b>0,08</b> |
| Autre*   | 3 (14,3)                                    | 18 (25,7)                             | 21 (23,1)     | 0,38        |
| <b>SYMPTÔMES, n (%)</b>                                |   |                                       |               |             |
| Syndrome grippal                                       | 16 (76,2)                                   | 44 (62,9)                             | 60 (65,9)     | 0,30        |
| Symptômes respiratoires                                | 13 (61,9)                                   | 28 (40)                               | 41 (45,0)     | <b>0,09</b> |
| - Toux   | 12 (57,1)                                   | 20 (28,6)                             | 32 (35,2)     | <b>0,02</b> |
| - Dyspnée  | 8 (38,1)                                    | 10 (14,3)                             | 18 (19,8)     | <b>0,03</b> |
| - Oxygénodépendance                                    | 4 (19)                                      | 4 (5,7)                               | 8 (8,8)       | <b>0,08</b> |
| Symptômes gastro-intestinaux                           | 7 (14,3)                                    | 28 (40)                               | 35 (38,5)     | 0,62        |
| Symptômes ORL  | 9 (42,9)                                    | 27 (38,6)                             | 36 (39,6)     | 0,80        |
| Agueusie/anosmie                                       | 1 (4,8)                                     | 3 (4,3)                               | 4 (4,4)       | >0,99       |
| Troubles neurologiques                                 | 2 (0,10)                                    | 8 (11,4)                              | 10 (11,0)     | >0,99       |
| Troubles cardiologiques                                | 4 (19)                                      | 9 (12,9)                              | 13 (14,3)     | 0,49        |
| Manifestations cutanées                                | 2 (9,5)                                     | 7 (10)                                | 9 (9,9)       | >0,99       |
| Kawasaki-like/maladie de Kawasaki classique            | 3 (14,3)                                    | 2 (2,9)                               | 5 (5,5)       | <b>0,08</b> |
| Asymptomatique   | 3(14,3)                                     | 9 (12,9)                              | 12 (13,2)     | >0,99       |
| <b>CARACTERISTIQUES ICONOGRAPHIQUES, n (%)</b>         |   |                                       |               |             |
| Imagerie abdominale anormale**                         | 1/1 (100)                                   | 5/8 (62,5)                            | 6/9 (66,7)    | >0,99       |
| Imagerie thoracique anormale***                        | 3/6 (50)                                    | 12/23 (52,2)                          | 15/29 (51,7)  | >0,99       |
| Imagerie cardiologique anormale (ETT)                  | 3/3 (100)                                   | 5/11 (45,5)                           | 8/14 (57,1)   | 0,21        |

Autre\* : syndrome génétique polymalformatif, déficit intellectuel, maladie rhumatologique/ gastro-intestinale, diabète, cardiopathie

Imagerie abdominale anormale\*\* (scanner abdomino-pelvien, échographie abdominale)

Imagerie thoracique anormale\*\*\* (radiographie, scanner/angioscanner thoracique)

\*\*\*\*correspondant à 14 enfants à RT-PCR positive + 7 enfants séropositifs à RT-PCR négative, symptomatologie compatible et/ou notion de contagie (le huitième enfant séropositif à RT-PCR négative n'a pas été inclus compte tenu d'une possible infection datant déjà de la période pré-pandémique, cf. 4.1. Etude rétrospective en période pré-pandémique).

**Tableau 16 : Comparaison des caractéristiques démographiques, cliniques et iconographiques de 91 enfants positifs au SARS-CoV-2 sur diagnostic moléculaire et/ou sérologie**

Cette association entre négativité du diagnostic moléculaire, positivité de la sérologie et altérations de la fonction cardiaque est en faveur d'un processus infectieux à distance. Aucun épisode infectieux récent n'a été notifié chez ces patients.

- ❖ Sur le plan des données d'exposition : il n'y a pas de modification statistiquement significative comparativement au **§4.3.2 Données d'exposition**.

|   | RT-PCR positive<br>(n=21), n (%) | RT-PCR négative<br>(n=70), n (%) | p-value*         | OR<br>[IC95 %]     |
|---|----------------------------------|----------------------------------|------------------|--------------------|
| <b>contact avec un patient suspect COVID-19 symptomatique :</b>   | 12 (57,1)                        | 9 (12,9)                         | <b>&lt; 0,05</b> | 8,7 [2,6 – 31,8]   |
| - <b>Au sein du foyer**</b>                                       | 9 (42,9)                         | 8 (11,4)                         | <b>&lt; 0,05</b> | 5,7 [1,6 -21,0]    |
| - <b>Autre***</b>   | 3 (14,3)                         | 1 (1,4)                          | <b>&lt; 0,05</b> | 11,1 [0,8 – 609,7] |
| <b>contact avec un patient confirmé virologiquement COVID-19:</b> | 7 (33,3)                         | 4 (5,7)                          | <b>&lt; 0,05</b> | 8,0 [1,8 – 42,6]   |
| - <b>Au sein du foyer**</b>                                       | 5 (23,8)                         | 3 (4,3)                          | <b>&lt; 0,05</b> | 6,8 [1,2 – 48,2]   |
| - <b>Autre***</b>   | 2 (9,5)                          | 1 (1,4)                          | 0,13             | 7,1 [0,3 – 433,2]  |

\*\* : mère, père, membres de la fratrie

\*\*\* : les contacts autres que les membres du foyer sont les grands-parents, et un conducteur pour personne à mobilité réduite

**Tableau 17 : Comparaison des données d'exposition entre patients positifs et négatifs au SARS-CoV-2 sur diagnostic moléculaire et/ou sérologique**

- ❖ Sur les données biologiques

| CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES                   | RT-PCR positive, n, % | RT-PCR négative, n, % | P-value     |
|--|-----------------------|-----------------------|-------------|
| <b>Hyperleucocytose</b>                        | 3/11 (27,3)           | 16/60 (23,1)          | >0,99       |
| <b>Lymphopénie</b>                             | 4/11 (36,4)           | 10/57 (17,5)          | 0,22        |
| <b>Anémie</b>                                  | 4/11 (36,4)           | 35/59 (59,3)          | 0,2         |
| <b>Troubles de la crase</b>                    | 3/7 (42,9)            | 3/40 (7,5)            | <b>0,03</b> |
| <b>Elévation des D-dimères</b>                 | 5/6 (83,3)            | 12/13 (92,3)          | >0,99       |
| <b>Elévation de la CRP</b>                     | 8/10 (80)             | 31/54 (57,4)          | 0,29        |
| <b>Elévation de la ferritine</b>               | 2/3 (66,7)            | 6/20 (30)             | 0,27        |
| <b>Elévation de la troponine HS</b>            | 3/5 (60)              | 6/15 (40)             | 0,62        |
| <b>Diagnostic différentiel microbiologique</b> | 3/5 (60)              | 14/24 (58,3)          | >0,99       |

**Tableau 18 : Comparaison des données biologiques entre patients positifs et négatifs au SARS-CoV-2 sur diagnostic moléculaire et/ou sérologique**

Suite à la ré-interprétation des données biologiques au regard de la sérologie, les enfants « positifs » semblent montrer plus fréquemment un bilan de crase altéré, mais la comparaison des TP en valeur absolue n'est pas statistiquement différente entre les deux groupes considérés (cf. [figure 42](#)). En valeur absolue, le taux d'hémoglobine semble toutefois beaucoup plus bas dans la population non diagnostiquée SARS-CoV-2, ce qui pourrait être lié à une fluctuation d'échantillonnage (nombre plus élevé de patients avec immunodépression dans ce groupe). Cependant, cet effet cytopéniant ne

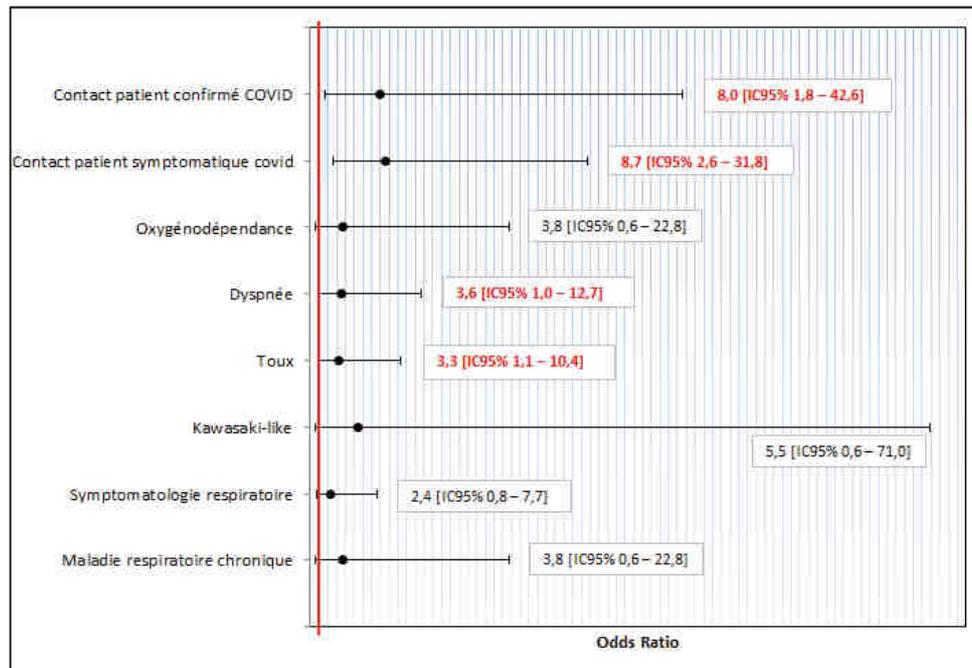
ressort ni sur les plaquettes, ni sur le compte global de leucocytes. Enfin, les enfants « positifs » au SARS-CoV-2 montrent une tendance à des taux de CRP plus élevés en valeur absolue que les enfants consultant pour un autre motif ( $p = 0,08$ ).



**Figure 42 :** Comparaison des valeurs absolues de 8 paramètres biologiques entre enfants positifs et négatifs au SARS-CoV-2 sur diagnostic moléculaire et/ou sérologique

**Pour résumer :**

- En associant les données de la RT-PCR et de la sérologie, cette cohorte de 91 enfants présente un **taux de positivité globale de 24,2 %** durant la première vague pandémique
- Les enfants confirmés positifs à l'infection sont caractérisés, comparativement aux enfants négatifs, par un **syndrome grippal** (76,2 % des cas), une plus forte **tendance à des symptômes respiratoires** (toux, dyspnée, oxygénodépendance), **en l'absence de signes biologiques discriminants**.
- Une **susceptibilité à l'infection** est retrouvée chez les sujets avec **maladie respiratoire chronique**
- **Une exposition à un contact avéré (test positif) ou suspect symptomatique au sein du foyer** est retrouvée de façon significative chez les enfants positifs (OR 8, IC95 % 1,8 – 42,6)
- L'association RT-PCR négative – imagerie cardiologique anormale est en faveur de processus post-infectieux passés inaperçus
- Les sujets suspects de Kawasaki produisent de façon précoce et intense des IgA et des IgG anti-SARS-CoV-2
- Les taux d'anticorps neutralisants semblent présenter un **certain degré de corrélation linéaire avec l'âge**, sans lien évident avec la gravité clinique



**Figure 43 : Odds Ratio sur quelques caractéristiques d'intérêt des enfants positifs au SARS-CoV-2 comparativement aux enfants négatifs sur diagnostic moléculaire et/ou sur sérologie**

#### 4.4 Données issues du dépistage COVID-19 en période post-déconfinement (Volet 4)

Nous avons examiné les données issues du diagnostic moléculaire SARS-CoV-2 par RT-PCR sur FNPH réalisé au laboratoire de Virologie entre le 12/05 et le 31/10/2020. Au vu de la longue période analysée correspondant au déconfinement, aux vacances scolaires, à la rentrée des classes puis au démarrage de la deuxième vague pandémique à partir d'octobre, nous avons dans ce volet considéré les données de chaque FNPH, les prélèvements itératifs ayant pu être effectués pour des événements indépendants l'un de l'autre au cours de la période. 96 patients ont ainsi été prélevés de façon itérative. L'analyse de ces données d'activités de dépistage a pour but de discuter la contagiosité et les modalités de circulation du virus chez les enfants.

## 4.4.1 Données socio-démographiques

| Caractéristiques sociodémographiques                     | [18 mois - 6 ans[     | [6ans-11 ans[         | [11 ans -17 ans[      | Total***                | p-Value  |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|--|
| <b>Nombre (%)</b>  | 586 (26,0)            | 629 (27,9)            | 1040 (46,1)           | 2255                    | <b>&lt; 0,05</b>   |
| <b>Sex ratio M (%) / F(%)</b>                            | 335 (57,2)/251 (42,8) | 329 (52,3)/300 (47,7) | 587 (56,4)/453 (43,6) | 1251 (55,4)/1004 (44,6) | 0,17   |
| <b>Age médian, (IQR)</b>                                 | 3,6 (2,4 – 4,8)       | 8,1 (7,0 – 9,1)       | 14,3 (12,7 – 15,6)    | 10,4 (5,8 – 14,1)       | /  |
| <b>Centres/Services prescripteurs</b>                    |                       |                       |                       |                         |  |
| <b>Extérieur aux HUS, n (%)</b>                          | 70 (12)               | 99 (16)               | 165 (16)              | 334 (15)                | <b>&lt; 0,05 entre classes d'âge</b>                     |
| <b>HUS, n (%)</b>  | 269 (46)              | 180 (29)              | 205 (20)              | 653 (29)                |  |
| <b>Centres de prélèvement ambulatoires, n (%)</b>        | 247 (42)              | 350 (55)              | 668 (64)              | 1268 (56)               |  |
| <b>Services prescripteurs des HUS</b>                    |                       |                       |                       |                         |  |
| <b>Services non pédiatriques, n (%)</b>                  | 6 (2)                 | 11 (6)                | 37 (18)               | 53 (8)                  | <b>&lt; 0,05 entre classes d'âge</b>                     |
| <b>Services pédiatriques, n (%)</b>                      | 263 (98)              | 171 (94)              | 168 (82)              | 600 (92)                |  |
| <b>Distribution des services pédiatriques</b>            |                       |                       |                       |                         |  |
| <b>Chirurgie, n (%)</b>                                  | 12 (5)                | 11 (6)                | 8 (5)                 | 31 (5)                  | 0,34 entre classe d'âge <b>URGENCES+++ (p &lt; 0,05)</b> |
| <b>Urgences médico-chirurgicales, n (%)</b>              | 191 (73)              | 130 (77)              | 108 (64)              | <b>429 (71)</b>         |  |
| <b>Onco-hématologie, n (%)</b>                           | 22 (8)                | 7 (4)                 | 15 (9)                | 44 (7)                  |  |
| <b>Médecine, n (%)</b>                                   | 38 (14)               | 21 (13)               | 37 (22)               | 96 (16)                 |  |
| <b>Distribution des services de médecine pédiatrique</b> |                       |                       |                       |                         |  |
| <b>Réanimation/Soins continus, n (%)</b>                 | 16 (42)               | <b>16 (76)</b>        | 19 (51)               | 51 (53)                 | <b>&lt; 0,05</b>   |
| <b>Hospitalisation conventionnelle, n (%)</b>            | 22 (58)               | 3 (14)                | 17 (46)               | 42 (44)                 | <b>(classe d'âge [6 ans – 11 ans])</b>                   |
| <b>Hôpital de jour/consultation, n (%)</b>               | 0 (0)                 | 2 (10)                | 1 (3)                 | 3 (3)                   |  |

\*\*\*au contraire du volet 2, il s'agit cette fois-ci du nombre total de FNPH sur la période, la plupart des enfants ayant bénéficié de frottis itératifs sur l'ensemble de la période d'étude

**Tableau 19 : Caractéristiques socio-démographiques des enfants testés par RT-PCR sur FNPH entre le 12/05 et le 31/10/2020**

Au total, les résultats de 2255 FNPH, effectués chez 2140 enfants, répartis dans les trois classes d'âge [18 mois - 6 ans[, [6 ans - 11 ans[ et [11 ans - 17 ans[, ont été analysés au cours de cette période. Le [tableau 21](#) présente leurs caractéristiques socio-démographiques. L'âge médian était de 10 ans (IQR 6 – 14). La classe d'âge [11 ans - 17 ans[ est très largement sur-représentée par rapport aux deux autres classes d'âge ( $p < 0,05$ ). Il n'y a pas de différence significative concernant la répartition selon le sexe entre les différents groupes d'âges.

Ce sont les centres de prélèvement ambulatoires qui pourvoient la majorité des prescriptions de dépistage SARS-CoV-2 réalisé au laboratoire de Virologie des HUS (56 % des prescriptions). Les CH extérieurs ne représentent que 15 % des prescriptions (avec une répartition globalement similaire entre les 3 classes d'âge).

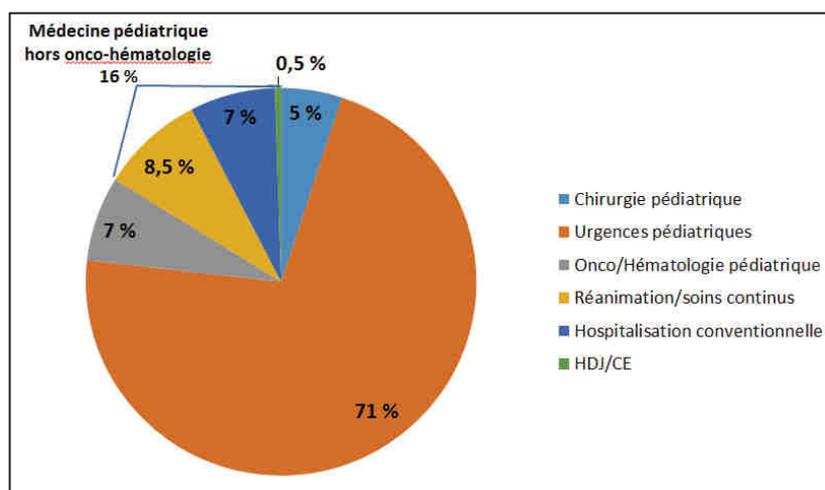
La répartition des demandes entre les HUS, les CH extérieurs et les centres de prélèvement ambulatoires est très différente entre les classes d'âge scolaire ( $p < 0,05$ ). En effet, si les services des HUS sont les principaux prescripteurs pour les enfants âgés de [18 mois - 6 ans] ( $n=269$ ), les centres de prélèvement ambulatoires dominant de très loin les prescriptions pour les enfants âgés de 11 ans à < 17 ans (64 % des prescriptions).

**Remarque :** Les laboratoires de la plupart des CH extérieurs ont implanté des techniques de diagnostic moléculaire dès le mois de mai 2020, notamment les CH de Colmar et Mulhouse. Restent essentiellement les CH de Haguenau, Sarrebourg, Saverne, Sélestat et Wissembourg pour lesquels le diagnostic de routine a continué d'être effectué aux HUS sur toute la période.

La répartition des services prescripteurs des HUS est également très différente entre les classes d'âge ( $p < 0,05$ ), la part des services pédiatriques décroissant à mesure que l'âge des enfants augmente. Sur l'ensemble de la cohorte, les services pédiatriques ont été à l'origine de 92 % des prescriptions HUS. Les services non pédiatriques à l'origine des rares prescriptions chez l'enfant (8 %) correspondent à des UF de consultations externes dans diverses spécialités sans vocation pédiatrique particulière.

La répartition des services pédiatriques prescripteurs est équivalente entre les trois groupes d'âges, le service des Urgences pédiatriques médico-chirurgicales étant majoritaire par rapport aux autres services (71 % des prescriptions). Viennent ensuite les services de médecine pédiatrique hors Onco-hématologie (16 %), puis d'Onco-hématologie (7 %) et de chirurgie pédiatrique (5 %).

Concernant les services de médecine pédiatrique, la distribution des prescriptions au sein des classes d'âge est assez différente de celle retrouvée durant la première vague en Alsace. Ainsi, 53 % des prescriptions émanaient de services de réanimation/soins continus, 44 % de services d'hospitalisation conventionnelle, 3 % de services d'hôpital de jour ou de consultation, avec une sur-représentation des prescriptions pour la classe d'âge des [6 ans – 11 ans] concernant les services de réanimation/soins continus ( $p < 0,05$ ). La [figure 44](#) illustre cette répartition.



**Figure 44 : Répartition des prescriptions selon le service pédiatrique HUS prescripteur**

#### 4.4.2 Données virologiques

Les données virologiques ont été analysées d'après l'avis de la SFM de septembre 2020 (271).

29/2255 FNPH, correspondant à 28/2142 patients, ont été confirmés comme positifs pour la présence du SARS-CoV-2 par RT-PCR (ct médian : 31 (IQR 22 – 35)), soit une prévalence à 1,3% sur la période.

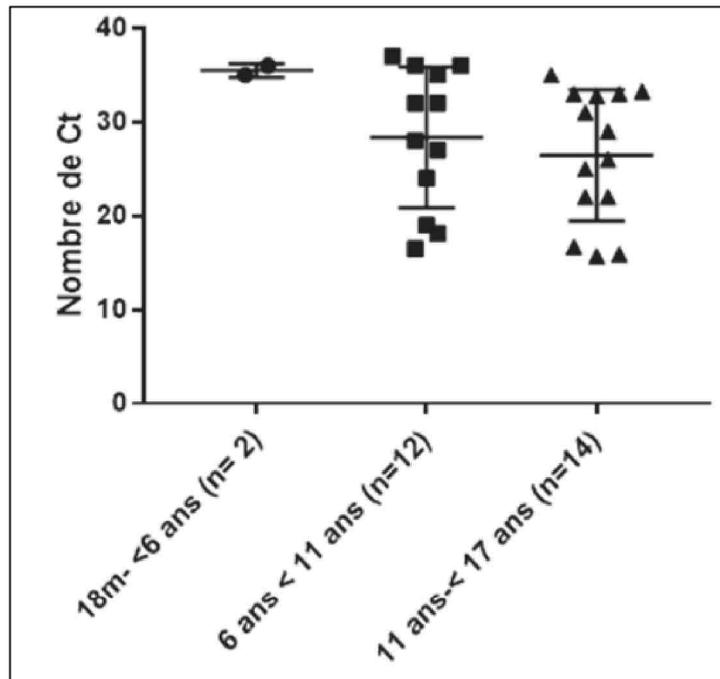
Les taux de positivité étaient significativement plus faibles dans la classe d'âge des [18 mois - 6 ans] ( $p < 0,05$ ), mais étaient similaires entre la classe d'âge des [6 - 11 ans] et la classe d'âge des [11 - 17 ans].

Il n'y avait pas de différence significative entre les sexes, et le ct médian était similaire entre les classes d'âge. Neuf enfants avaient une charge virale considérée comme élevée (ct < 25), 12 enfants une charge virale modérée (ct entre 25 et 34), 8 enfants une charge virale faible (ct > 34) au diagnostic. La répartition des ct était équivalente entre les différentes classes d'âge (tableau 20 et figure 45).

| Données virologiques   | 18 mois -<6 ans | 6ans-< 11 ans     | 11 ans -< 17 ans          | Total               | p-Value  |
|--|-----------------|-------------------|---------------------------|---------------------|--|
| <b>FNPH testés, n (%)</b>  | 586 (26,0)      | 629 (27,9)        | <b>1040 (46,1)</b>        | 2255                | <b>&lt; 0,05</b>                                 |
| <b>Positivité des tests selon les recommandations SFM septembre 2020</b> |                 |                   |                           |                     |  |
| <b>FNPH positifs, n (%)</b>  | <b>2 (0,3)</b>  | 12 (1,9)          | 15, dont 1 itératif (1,4) | 29 (1,3)            | <b>&lt;0,05 (classe d'âge [18 mois – 6 ans])</b> |
| <b>Nombre de pos M n (%) / F n (%)</b>                                   | 0 (0) / 2 (0,3) | 4 (0,6) / 8 (1,3) | 8 (0,8) / 7 (0,7)         | 12 (0,5) / 17 (0,8) | 0,17   |
| <b>Ct RT-PCR, médiane (IQR)</b>  | 35 – 36*        | 31 (22 – 34)      | 31 (24 - 33)              | 31 (22 - 35)        | 0,17   |
| <b>Ct RT-PCR</b>   |                 |                   |                           |                     | 0,13   |
| - charge virale élevée (ct < 25)   | 0/2             | 4/12              | 5/15                      | 9/29                |  |
| - charge virale modérée (ct 25-34)                                       | 0/2             | 4/12              | 8/15                      | 12/29               |  |
| - charge virale faible (ct 34-38)  | 2/2             | 4/12              | 2/15                      | 8/29                |  |

\*valeurs des 2 seuls positifs dans cette tranche d'âge

**Tableau 210 : Données virologiques des patients testés par tranche d'âge**



**Figure 45** : Distribution des ct des RT-PCR positives par classe d'âge au moment du diagnostic

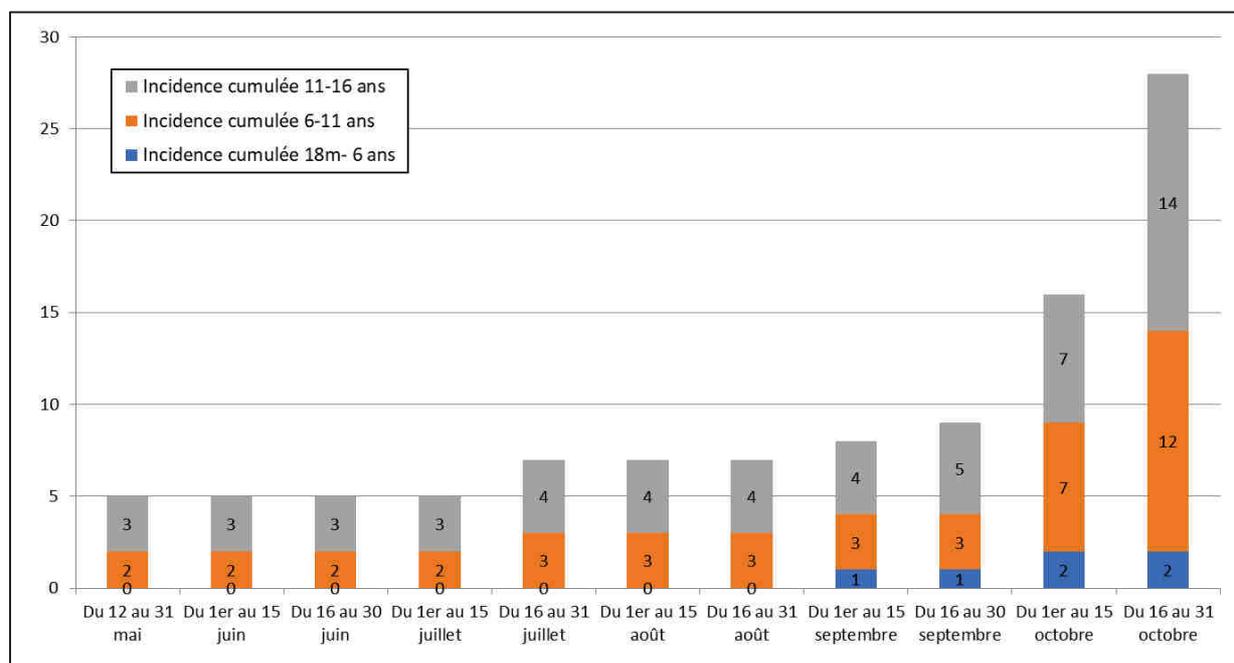
#### 4.4.3 Données épidémiologiques

##### ❖ Répartition temporelle des cas

Concernant la chronologie de l'activité de dépistage du 12/05 au 31/10/2020 inclus :

- **Du 12/05 au 04/07/2020** (début du déconfinement - date officielle des vacances scolaires d'été) 558 dépistages (24,8 % des dépistages de l'ensemble de la période) ont été effectués, dont 5 étaient positifs correspondant à 5 patients (17,9 % de l'ensemble des cas pédiatriques diagnostiqués sur cette période).
- **Entre le 04/07 et le 31/08/2020** (dernier jour officiel des vacances scolaires d'été 2020), 483 FNPH ont été prélevés (21,4 %), dont 3 étaient positifs correspondant à 2 nouveaux cas pédiatriques (un itératif chez le même patient à 6 jours d'intervalle).
- **Du 01/09 au 31/10/2020** (2 mois post-entrée scolaire), 1214 FNPH ont été prélevés (53,8 %) et 21 nouveaux cas pédiatriques ont été dépistés (75 % des cas), dont 12 entre le 19 et 31/10/2020, soit après le démarrage des vacances scolaires de la Toussaint (42,9% des cas).

La [figure 45](#) décrit l'incidence cumulée des nouveaux cas de SARS-CoV-2 positifs par tranche d'âge sur la période du 12/05 au 31/10/2020. C'est parmi les patients âgés de [18 mois – 6 ans[ que l'on retrouve le moins de cas positifs. On observe très peu de nouveaux cas positifs entre le déconfinement et la fin des vacances scolaires. En revanche, le mois d'octobre 2020 marque le début du second pic épidémique, touchant surtout les classes d'âge [6 ans – 11 ans[ et [11 ans – 17 ans[.

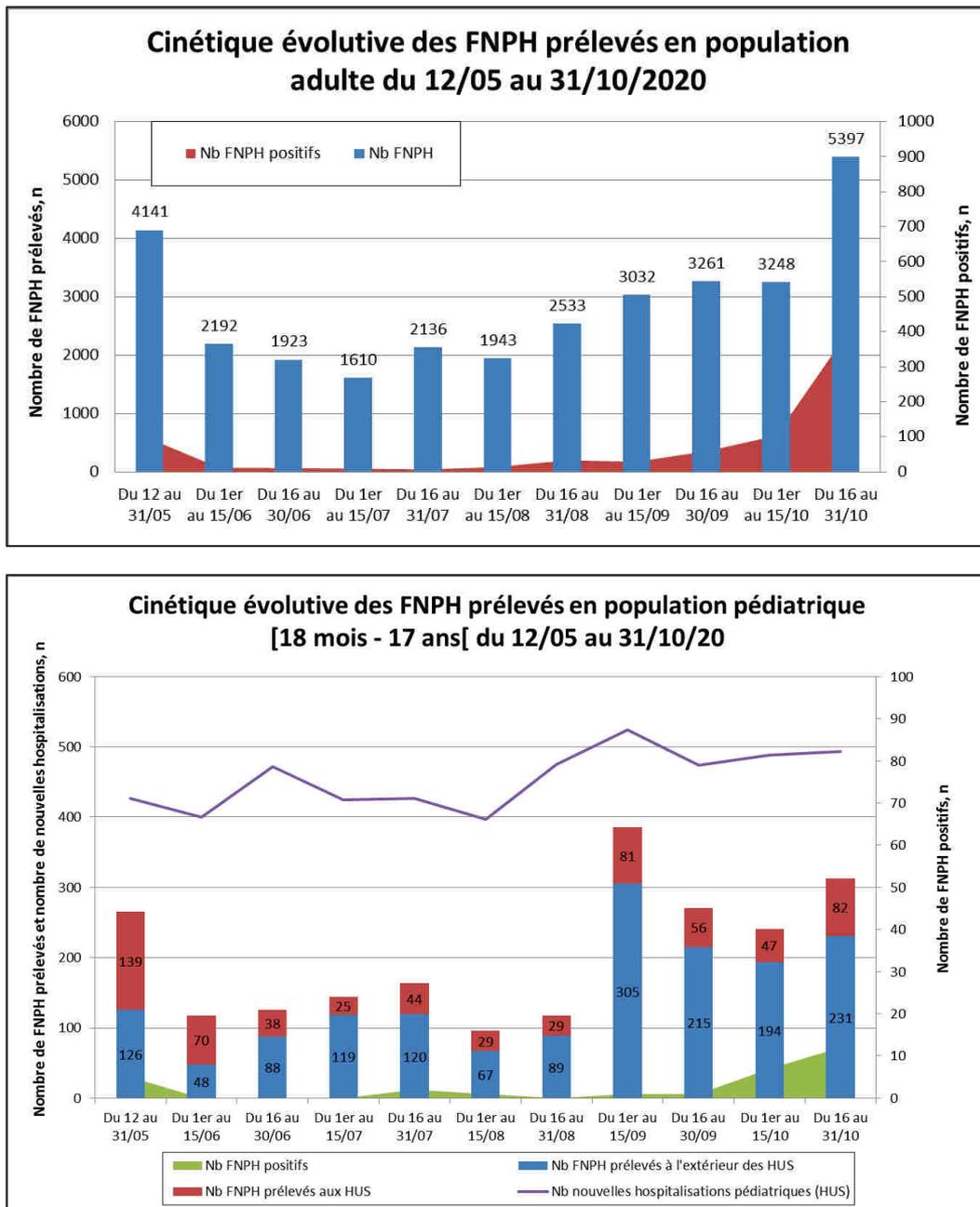


**Figure 46 : Incidence cumulée des nouveaux cas pédiatriques SARS-CoV-2+ du 12/05 au 31/10/2020 par tranche d'âge**

Les données d'activité en population pédiatrique ont été comparées aux données d'activité obtenues en population adulte sur la même période (du 12/05 au 31/10/2020) ([figure 46](#)). De façon générale, le nombre de FNPH prélevés a connu une nette diminution (aux HUS et en ambulatoire) sans réelle diminution du nombre d'hospitalisations aux HUS, à compter du 1er juin et jusqu'à la fin des vacances scolaires d'été (taux de prélèvement de 24 à 38 % pour les sujets ayant été admis aux HUS). L'activité de dépistage a atteint son maximum durant la première quinzaine de septembre (73,7 %).

Sur l'ensemble de la période, 12,8 % (640 FNPH) des 5002 enfants hospitalisés ont bénéficié d'un prélèvement au sein des HUS. Les centres de prélèvement ambulatoire effectuent la majorité des dépistages pédiatriques dès la deuxième quinzaine de juin.

Comparativement aux données en population adulte, les taux de positivité observés sont beaucoup plus faibles. La décroissance des cas semble se faire de façon similaire en population pédiatrique et en population adulte au début de la période d'étude. En revanche, en population pédiatrique, si les dépistages se sont intensifiés dès le début du mois de septembre en contexte de rentrée scolaire, l'augmentation des cas ne s'est faite observer qu'au début du mois d'octobre, soit une quinzaine de jours plus tard qu'en population adulte, avec une recrudescence des cas dès la mi-septembre.



**Figure 47 : Répartition temporelle des cas pédiatriques et adultes dépistés positifs au laboratoire de Virologie des HUS du 12/05 au 31/10/2020**

#### ❖ Répartition géographique des cas

Les enfants testés positifs résident majoritairement en région strasbourgeoise, et un cluster pédiatrique se dessine dans la région de Sarrebourg au mois d'octobre 2020. On retrouve quelques cas dans le Bas-Rhin (2 cas dans la région de Wasselonne, 2 cas dans la région de Saverne-Phalsbourg, 1 cas dans la région d'Erstein), ainsi que 3 cas dans la région de Colmar. Au vu de l'implantation de méthodes de diagnostic moléculaire propres dans les laboratoires et CH du GHT nos données ne sont pas représentatives de l'ensemble de la région.

#### ❖ Analyse des fratries

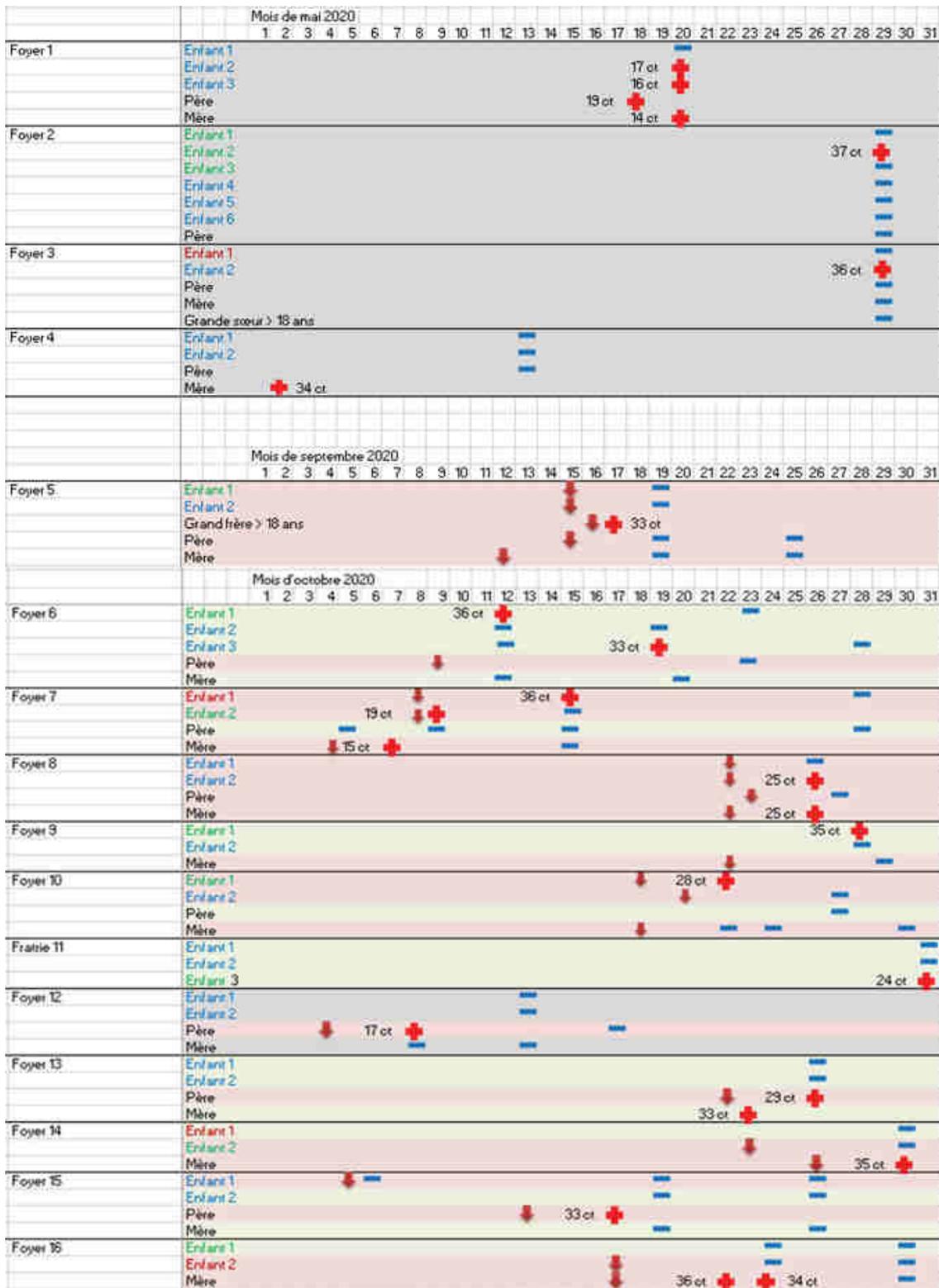
Nous avons étudié les données de 104 fratries présumées selon les critères expliqués dans le Volet 2. Ces fratries comportaient deux (n = 88), trois (n = 14), quatre (n= 1) voire six membres (n = 1). Au total, ces 104 fratries comptaient 228 membres, dont 12 (5,3 %) présentaient une infection au SARS-CoV-2 confirmée, répartis dans 9 fratries (foyers 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, cf. [figure 48](#) ci-dessous). L'âge médian des enfants positifs était de 11 ans (IQR : 9,5 – 15). Un tiers des enfants à RT-PCR positive étaient asymptomatiques, un autre tiers étaient symptomatiques, et pour le dernier tiers, nous ne disposons pas de renseignements cliniques.

Pour 6/9 fratries, un seul membre était positif tandis qu'au moins 1 autre membre de la fratrie a été testé positif à l'infection par le SARS-CoV-2 dans les trois autres fratries.

Pour 61 fratries, dont 8 parmi les 9 fratries positives décrites ci-dessus, on dispose des résultats de 90 parents présumés, et de 138 enfants. 12/90 adultes (13,3 %) vs. 11/138 enfants (7,9 %) ont été testés positifs à +/- 7 jours du prélèvement de la fratrie, ils sont donc plus souvent atteints que les enfants au sein du foyer (p < 0,05).

Pour 3/8 fratries positives, un adulte positif était retrouvé au niveau du foyer présumé. Pour 7/53 fratries négatives, l'un au moins des 2 parents présumés était positif à +/- 7 jours de la date de prélèvement des enfants.

La figure 48 résume les cinétiques de positivation de 16 foyers comprenant au moins 1 membre positif parmi les adultes et/ou les enfants.



■ RT-PCR négative   
 + RT-PCR positive   
 ↓ Début des signes   
  Symptomatique   
  Asymptomatique   
  Non connu  
Enfant... = enfant âgé de 18 mois à 6 ans   
Enfant... = enfant âgé de 6 à 11 ans   
Enfant... = enfant âgé de 11 à 16 ans révolus

**Figure 48 : Tableaux synoptiques des transmissions de COVID-19 au sein de 16 foyers**

Au sein de la fratrie 1, 2/3 enfants (testés le même jour) sont porteurs du virus avec des charges virales élevées (ct < 24), possiblement contaminés par le père, qui était positif deux jours avant. En ce qui concerne la fratrie 6, on peut supposer que c'est l'enfant 2 (positif à 36 ct le 12/10/2020) qui a contaminé l'enfant 3 (positif à 33 ct le 19/10/2020), sans pouvoir exclure comme source de contamination l'enfant 1 (qui aurait alors résolu son infection lors du premier prélèvement) ou un autre contact (parent...). Pour la fratrie 7, les deux enfants sont positifs. Le plus âgé (10,7 ans) est porteur d'une charge virale élevée (19 ct) le 09/10/2020 qui se négative le 15/10/2020, tandis que le plus jeune (4 ans) est porteur d'une charge virale faible (36 ct) le 15/10/2020, mais il n'a pas été testé le 09/10/2020. Les deux sujets ont été symptomatiques en même temps, suggérant une contamination par une tierce personne au même moment, probablement leur mère, alors cas index, testée positive avec une charge virale élevée (15 ct) dès le 7/10/2020. Cette observation permet de supposer que les cinétiques de répllication et d'excrétion virale diffèrent entre les deux enfants, possiblement en lien avec leur âge différent. De la même façon, pour les foyers 5, 12, 15 et 16, le cas index semble être un adulte (respectivement le grand frère majeur, le père, le père et la mère). Il est probable également que ce soit le cas pour le foyer 4, mais le suivi des contacts pédiatriques n'est connu qu'à une dizaine de jours du prélèvement positif de la mère, et est donc difficile à interpréter. En l'absence de recueil clinique et de cinétique exhaustive des charges virales, il est impossible de conclure quant aux dynamiques de transmission. Pour le foyer 10, l'infection de l'enfant avec une charge virale de 28 ct n'a pas engendré de contamination secondaire parmi le reste de la fratrie ni les parents. L'analyse du foyer 13 met en évidence la transmission préférentielle du SARS-CoV-2 d'un adulte vers son conjoint (ici, la mère vers le père) plutôt que vers les enfants du foyer (qui restent négatifs). Si l'on s'intéresse maintenant aux contacts connus et supposés des cas testés positifs au sein de ces foyers :

- Pour 12 enfants testés positifs, on identifie dans notre suivi rétrospectif 26 contacts, dont 3 avec un test positif (11,5 %)
- Pour 13 adultes testés positifs, on identifie dans notre suivi rétrospectif 30 contacts, dont 6 positifs (20 %, p = 0,48)

|  | Si enfant positif, n (%) | Si enfant négatif, n (%) | p-value |
|--|--------------------------|--------------------------|---------|
| Alors au moins un autre enfant positif dans la fratrie   | 6/12 (50)                | 12/216 (5,6)             | <0,05   |
| Alors au moins un parent positif                         | 5/12 (41,7)              | 16/216 (7,4)             | <0,05   |
|  | Si parent positif, n (%) | Si parent négatif, n (%) | p-value |
| Alors au moins un enfant positif dans la fratrie         | 4/12 (33,3)              | 11/78 (14,1)             | 0,11    |
| Alors au moins un autre parent positif                   | 4/12 (33,3)              | 7/78 (9,0)               | 0,04    |
|  | Si enfant positif, n (%) | Si parent positif, n (%) | p-value |
| Alors au moins un (autre) enfant positif dans la fratrie | 6/12 (50)                | 4/12 (33,3)              | 0,68    |
| Alors au moins un (autre) parent positif                 | 5/12 (41,7)              | 4/12 (33,3)              | >0,99   |

**Tableau 21 : Présomption du résultat de la RT-PCR d'un autre membre de la fratrie ou d'un parent selon le résultat de la RT-PCR d'un enfant ou d'un parent**

Enfin, en cumulant les données de ces 16 foyers ([tableau 21](#)), le résultat d'une RT-PCR sur FNPH chez un enfant semble présomptif du résultat attendu chez un autre enfant de la fratrie ou chez un parent, tandis que le résultat positif d'une RT-PCR chez l'adulte est présomptif du résultat attendu chez un autre adulte, mais pas nécessairement chez l'enfant. Un résultat positif obtenu chez l'enfant n'est cependant pas plus associé à un résultat positif chez un autre membre du foyer comparativement à un résultat positif obtenu chez l'adulte. Ces résultats ne permettent pas de conclure quant à la nature des dynamiques de transmission au sein d'une famille.

**Pour résumer (Volet 4) : Du 12/05/2020 au 31/10/2020**

- 2255 FNPH prélevés sur 2140 enfants ont été étudiés, avec une sur-représentation des [11 - 17 ans[
- 56,1 % des prescriptions émanent de centres de prélèvement ambulatoire. Aux HUS, la majorité des demandes de dépistage émanent des urgences pédiatriques
- La prévalence de l'infection au SARS-CoV-2 en population pédiatrique sur cette période sur la base du diagnostic moléculaire est de **1,3 %**, nettement moindre chez les [18 mois – 6 ans[ (0,3 %)
- 72,4 % des cas pédiatriques positifs ont été diagnostiqués en septembre/octobre 2020
- **Il n'y a pas de différence significative sur la distribution des ct** selon la classe d'âge
- Au sein d'une famille, **les parents sont plus souvent atteints que les enfants**
- Le résultat d'une RT-PCR sur FNPH chez l'enfant n'est pas plus présomptif que le résultat d'un parent concernant le résultat attendu chez un autre membre de la famille, ce qui ne permet pas de statuer sur les dynamiques de transmission préférentielle au sein du foyer

## 5 Discussion

### 5.1 Etude rétrospective en période pré-pandémique (Volet 1)

Ce premier volet de notre étude décrit des cas compatibles COVID-19 sur le plan sérologique et clinique antérieurs aux premiers cas documentés virologiquement en Alsace. Au vu d'un délai optimal de séroconversion de 14 à 30 jours pour les IgA (117) et de sérologies positives sur des sérums datant du 08 et du 16/01/2020, nos résultats suggèrent que le SARS-CoV-2 pourrait avoir déjà circulé en Alsace dès la fin décembre 2019 parmi les enfants.

Ces données sont concordantes avec diverses études menées rétrospectivement en Europe. Les 3 premiers cas de Covid-19 ont été officiellement identifiés en France le 24 janvier 2020 (24) ; une étude rétrospective documente cependant le premier cas français au 27 décembre 2019, chez un patient avec diagnostic de pneumonie et résultat positif à la RT-PCR SARS-CoV-2 (21). Bien que la mise en place de réseaux de surveillance épidémiologique dédiés et la recherche des cas contacts n'aient pas permis d'identifier une transmission locale avant la seconde moitié de février en Alsace (les premiers cas confirmés datent du 25 février dans le Bas-Rhin), des preuves de la circulation du SARS-CoV-2 dès début janvier 2020 dans l'Est de la France s'accumulent (277). Par ailleurs, des études environnementales suggèrent que le virus aurait circulé dès décembre 2019 dans le nord de l'Italie (278). Une enquête italienne portant sur 959 adultes prélevés entre septembre 2019 et février 2020 a identifié 111 échantillons sériques positifs (11,6 %) en anticorps anti-S, incluant les sérums de patients prélevés en octobre 2019 (n=4), en novembre 2019 (n=1) et en février 2020 (n=1). Ces sérums étaient positifs en test de séroneutralisation (279), indiquant que le SARS-CoV-2 pourrait avoir été présent en Italie depuis le début de l'automne 2019. Cependant, les données sérologiques au stade précoce de la propagation du SARS-CoV-2 au niveau européen et mondial restent rares.

Notre travail présente plusieurs limites d'ordre méthodologique. Tout d'abord, afin d'exclure de potentielles réactions non spécifiques, nous avons fait le choix d'appliquer des seuils de positivité plus élevés ( $\text{index} > 2,5 \text{ S/Co}$ ) que ceux préconisés par le fabricant Euroimmun pour la détection des IgA et des IgG, l'application de ces seuils de positivité ayant démontré une sensibilité clinique de 100 % (275).

Cette stratégie nous a conduits à ne sélectionner que 3 patients sur les 11 patients initialement positifs, correspondant donc à un taux de séropositivité globale de 4 % (3/75). Ces trois patients ont également été testés en séroneutralisation.

Par ailleurs, une réaction croisée avec des anticorps dirigés contre des CoV saisonniers ne peut être exclue (238). Nous ne disposions pas de FNPH afin de réaliser une RT-PCR chez ces patients, ce qui ne nous a pas permis de statuer quant à l'éventualité d'une infection au SARS-CoV-2. Le manque d'exhaustivité des dossiers cliniques au vu du contexte pré-pandémique (notion de contagé ou de symptomatologie respiratoire commune parmi l'entourage), ne permet pas d'étayer le faisceau d'arguments en faveur ou non de l'hypothèse.

Ensuite, le délai médian entre la dds et la réalisation du prélèvement sérique était de 6 jours (IQR : 2,2 – 13,7). Or, si les IgA peuvent apparaître à partir de 6 jours après la dds, le pic de séroconversion a lieu entre J14 et J30 pour les IgA et les IgM, et au bout de 6 à 7 semaines pour les IgG anti-S (112 ; 117). Il est donc possible que d'authentiques cas d'infection COVID-19 n'aient pas été mis en évidence du fait de la précocité du prélèvement, sous-estimant notre taux de positivité.

D'autres études rétrospectives portant sur la période pré-pandémique, sur de plus grandes cohortes, avec un recueil exhaustif des données cliniques et d'exposition des patients, permettraient d'explorer une éventuelle circulation à bas bruit du SARS-CoV-2 dès la fin de l'année 2019.

Malgré leurs limites, nos résultats présentent un intérêt, au vu des débats récurrents sur le rôle des enfants dans la transmission du virus et l'intérêt de vacciner cette population. Les enfants, asymptomatiques ou avec symptomatologie peu spécifique, auraient déjà pu contribuer à la transmission virale à bas bruit en période pré-pandémique. Une meilleure connaissance de la réponse humorale spécifiquement développée contre le SARS-CoV-2 chez les enfants, s'avère essentielle à la compréhension des mécanismes physiopathologiques mis en œuvre en population pédiatrique, ces données étant actuellement peu présentées dans la littérature. C'est ce que nous avons tenté d'étudier dans la suite de ce travail.

## 5.2 Données issues du dépistage COVID-19 pendant la première vague pandémique (Volet 2) et après le premier déconfinement (Volet 4) : comparaison

Comprendre les caractéristiques de l'infection par le SARS-CoV-2 des enfants dans un pays et leur rôle dans la pandémie de COVID-19 est un point crucial afin de guider les interventions de santé publique nécessaires à mettre en place au sein de cette population (politique de dépistage, fermeture des établissements scolaires, utilisation des masques et recommandations vaccinales).

### 5.2.1 Comparaison des données socio-démographiques

Au sein des HUS, les trois classes d'âge ont été dépistées de façon équivalente sur les deux périodes d'étude, avec une prédominance des urgences pédiatriques médico-chirurgicales, ce qui s'explique par une politique de dépistage systématique dès la première vague. Il y avait plus de demandes émanant de services de réanimation/soins continus pour la classe d'âge des [11 – 17 ans[ sur la première période d'étude, et pour la classe d'âge des [6 ans – 11 ans[ sur la seconde période d'étude, ce qui témoigne indirectement d'une plus grande part d'hospitalisations graves de ces tranches d'âge au cours de chacune des deux périodes considérées, sans préjuger du lien de causalité avec la COVID-19.

La seconde période d'étude s'est démarquée par le nombre important de prélèvements réalisés dans les centres de dépistage ambulatoire, largement popularisés en période de post-déconfinement (56 % des prescriptions). C'est la classe d'âge des [11 – 17 ans[ qui procède le plus à des dépistages dans ces centres (64 % des prescriptions), ce qui peut s'expliquer notamment par les politiques de dépistage par RT-PCR en place : les enfants âgés de plus de 11 ans étaient alors soumis à l'obligation de dépistage selon les mêmes conditions que les adultes, et le dépistage systématique des cas contacts, notamment en milieu scolaire, s'est alors généralisé.

### 5.2.2 Comparaison des données virologiques

Du 01/03 au 11/05/2020, 519 enfants ont bénéficié d'une recherche de SARS-CoV-2 par RT-PCR sur FNPH, avec un taux de positivité de 5,2 %, beaucoup plus élevé dans la tranche d'âge [11 ans – 17 ans[ (8,5 %) qui représente 63 % de l'ensemble des cas diagnostiqués positifs. Ce taux est légèrement plus

élevé que celui retrouvé sur la base du diagnostic sérologique en période pré-pandémique, et concorde donc avec une dynamique épidémique en hausse. Pour l'ensemble des adultes testés sur la même période au laboratoire, le taux de positivité était de 28,7 %.

Du 12/05 au 31/10/2020, 2140 enfants ont bénéficié d'une recherche de SARS-CoV-2 par RT-PCR sur FNPH. On retrouve un taux de positivité global beaucoup moins élevé à 1,3 %, et très faible dans la tranche d'âge [18 mois – 6 ans[ (0,3 %) mais les taux de positivité sont équivalents dans les deux autres tranches d'âge (1,9 % et 1,4 % respectivement). Pour l'ensemble des adultes testés au laboratoire sur la même période le taux de positivité était de 2,4 %.

Les enfants restent donc moins infectés que les adultes durant les deux périodes d'étude, conformément aux données de la littérature. Au-delà d'hypothèses physiopathologiques encore mal élucidées, l'incidence plus faible de la COVID-19 en population pédiatrique pourrait s'expliquer en partie par le fait que les enfants ont été largement moins testés pour le SARS-CoV-2 que les adultes sur l'ensemble des deux périodes.

Les taux de positivité retrouvés durant la première vague sont plus élevés que ceux rapportés par d'autres études (1,7 % d'après les données du CDC (184)), mais les données nationales et internationales sont trop peu nombreuses pour comparer la prévalence obtenue en post-déconfinement dans notre travail comparativement à celle d'autres pays.

Comme dans d'autres études européennes et extra-européennes (cf. **§1.3.1 Données épidémiologiques**) les taux de positivité les plus forts ont été observés parmi les enfants âgés de plus de 10 ans durant la première vague, si l'on écarte la tranche d'âge < 1 an, non considérée dans ce travail (190 ; 191 ; 192). Cette assertion n'est pas vérifiée sur la seconde période d'étude, car malgré un dépistage intensif parmi les [11 – 17 ans[, la prévalence de l'infection n'y est pas plus importante que dans la tranche d'âge [6 ans – 11 ans[. L'âge médian des enfants positifs n'était d'ailleurs pas statistiquement différent pour les deux périodes d'étude, avec un âge médian de 14 ans (IQR 10 – 15) pour le volet 2 et 11 ans (IQR 5 – 14) pour le volet 4. Contrairement à la première vague, ce ne sont plus seulement les enfants de plus de 11 ans qui sont les plus infectés, mais tous les enfants de plus

de 6 ans, ce qui contredit l'hypothèse des [11 – 17 ans[ plus permissifs au SARS-CoV-2 ou moins respectueux des gestes barrière. Cependant le virus circulait alors faiblement, ce qui n'est donc probablement pas représentatif de ce qui a pu se produire en pleine vague.

Nous n'avons pas trouvé de différence entre les sexes concernant les taux d'infection, ce qui est conforme aux données de la littérature en population pédiatrique (181).

Les médianes des valeurs de *ct* étaient similaires entre les trois classes d'âge quelle que soit la période d'étude considérée (bien que l'on ne dispose que de 2 résultats pour les [18 mois – 6 ans[ au volet 4, avec des *ct* très élevés pour ces deux enfants traduisant des charges virales faibles). Ceci concorde partiellement avec les conclusions tirées par Heald-Sargent et al. (186), indiquant que les jeunes enfants auraient des charges virales équivalentes (*vérifié dans ce travail*) voire supérieures (*non démontré par notre travail*) à celles des enfants plus âgés.

Ainsi, si les taux de positivité des enfants sont plus faibles que ceux retrouvés chez l'adulte au cours de cette période, les charges virales retrouvées sont au moins égales à celles retrouvées chez les adultes, et peuvent être élevées. Ceci rend l'hypothèse d'une transmission à partir d'un enfant plausible, quel que soit son âge, bien qu'il existe au final peu de données sur l'association entre les charges virales du SARS-CoV-2 et le potentiel infectant d'un sujet.

### 5.2.3 Comparaison des données épidémiologiques sur les deux périodes d'étude

Au cours de la première vague pandémique, les cas positifs pédiatriques se sont concentrés (63% de l'ensemble des cas) sur la première moitié du mois de mars 2020, avant la fermeture des écoles et la mise en place du confinement national. Une diminution du nombre de cas positifs a été observée dès le 17 mars (application effective du confinement), pouvant s'expliquer par le confinement, mais aussi par la fermeture des écoles. L'essentiel des nouveaux cas pédiatriques diagnostiqués au courant du mois d'avril concernent la classe d'âge des [11 - 17 ans[ (5 cas/6), souvent décrite comme non respectueuse des gestes barrières.

Par ailleurs, malgré un pic épidémique en population adulte sur la semaine du 22 au 28/03/2020, le nombre de cas a parallèlement diminué en population pédiatrique, ce qui peut s'expliquer soit par une

moindre permissivité des enfants à l'infection, soit par une problématique de sous-diagnostic (moindre consultation des enfants par crainte de les contaminer, difficultés de prélèvement, croyance générale selon laquelle les enfants sont moins atteints que les adultes), soit encore par le fait que les enfants se contamineraient surtout en milieu scolaire plutôt qu'à leur domicile. Cette dernière hypothèse laisse présager un impact non négligeable de la fermeture des écoles sur la nette atténuation de l'épidémie en population pédiatrique aux HUS. C'est également ce qu'a montré en partie une enquête sur les contacts à Wuhan et Shanghai, en Chine : la fermeture des écoles, associée aux mesures de distanciation sociale, ont réduit de manière significative l'incidence de la COVID-19 parmi les contacts des enfants d'âge scolaire (280), sans pour autant pouvoir déterminer la part réelle de chacune de ces mesures dans l'extinction de l'épidémie en population pédiatrique.

Or, si l'on compare ces données à celles de la seconde période d'étude, on constate une concentration des cas positifs (72,4 % des cas diagnostiqués) du 1<sup>er</sup> septembre au 31/10/2020, c'est-à-dire à partir de la rentrée scolaire et la reprise du travail pour les parents, jusqu'au début de la seconde vague épidémique. 12 enfants présentent un test positif après le 17/10/2020 (début des vacances scolaires de la Toussaint), dont 5 patients âgés de 6 à 11 ans et 7 patients âgés de 11 à 16 ans. Ces données sont en faveur d'une transmission préférentielle au sein du foyer parmi ces deux classes d'âge.

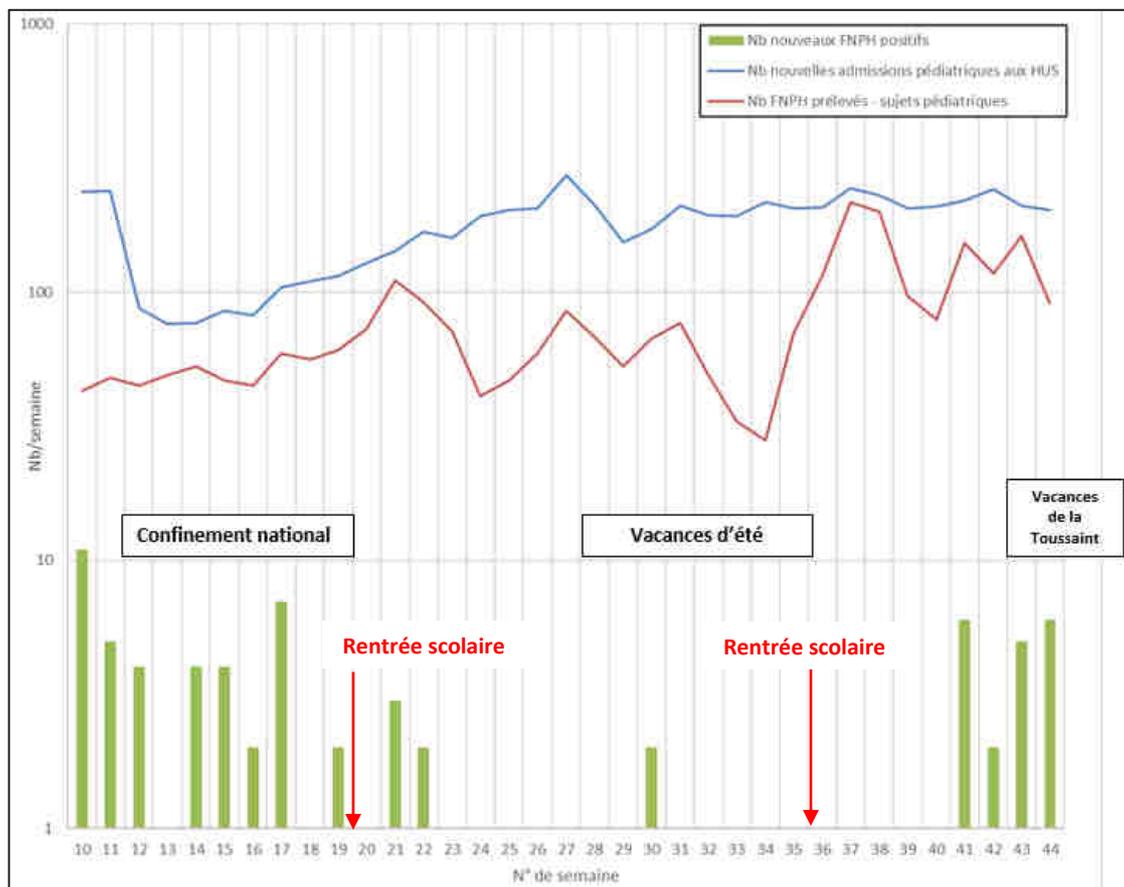
Nous avons de plus constaté une augmentation des cas en population pédiatrique décalée d'une quinzaine de jours par rapport aux cas adultes. Cette particularité chronologique pourrait également être en faveur de dynamiques de transmission se faisant plutôt de manière descendante, c'est-à-dire des adultes vers les enfants, que ce soit en collectivité ou au sein des familles.

Par ailleurs, peu de cas d'infection ont été identifiés en milieu pédiatrique après la ré-ouverture des établissements scolaires, que ce soit suite au déconfinement au mois de mai 2020 ou suite à la rentrée scolaire en septembre 2020, ce qu'avait déjà repéré une étude menée à Hong-Kong constatant qu'il n'y avait pas eu de redémarrage épidémique suite à la réouverture des établissements scolaires (212). Cependant, le plan de déconfinement n'a intégré que progressivement la réouverture des établissements scolaires, avec les écoles primaires dès le 12 mai, les collèges entre le 18 mai et début

juin, et les lycées au mois de juin uniquement. Par ailleurs, le taux national de circulation virale était bas à la rentrée scolaire de septembre 2020. L'impact de la réouverture des établissements scolaires sur cette période est donc difficile à appréhender.

Les observations faites sur cette période de déconfinement, nous conduisent donc à modérer le rôle de la fermeture des écoles dans la diminution des cas pédiatriques au cours de la première vague. Le confinement national touchant aussi bien les mineurs que les adultes est aussi à l'origine d'une moindre transmission des adultes vers les enfants. De la même façon, plusieurs études internationales (206 ; 207 ; 208 ; 211) ont conclu au moindre rôle des établissements scolaires dans la constitution de clusters pédiatriques.

Enfin, la moindre positivité des enfants en post-déconfinement doit trouver son explication dans des causes non virologiques, telles qu'une saisonnalité du virus, une recrudescence des activités en extérieur, une moindre contamination des adultes du foyer du fait des vacances scolaires.

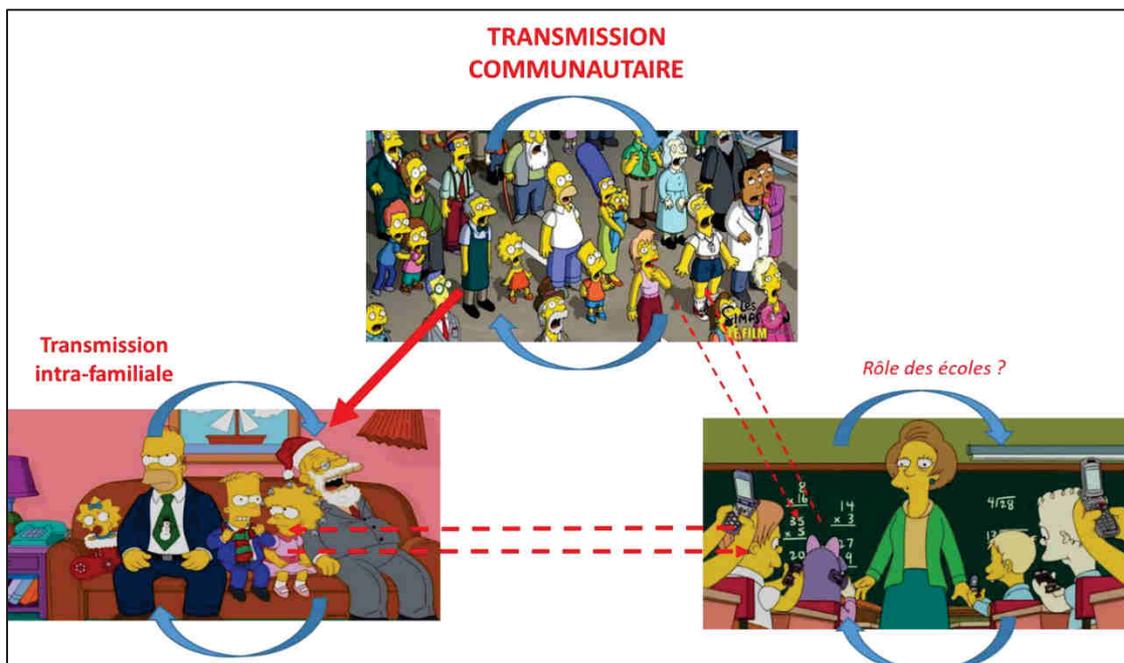


**Figure 50** : Nombre de nouveaux cas pédiatriques COVID-19 diagnostiqués par semaine sur la période du 01/03 au 31/10/2020

#### 5.2.4 Comparaison des données sur l'analyse des fratries

Il est important de rappeler que les éléments soulignés dans cette partie de l'analyse ne sont que des éléments d'orientation. Quelle que soit la période d'étude, l'analyse des fratries montre une forte présomption de résultat positif chez un enfant de la fratrie lorsque l'un de ses frères ou sœurs est positif, mais pas lorsque l'un des parents est positif. Cette remarque oriente donc notre réflexion en faveur d'une part non négligeable de transmission entre enfants d'une même fratrie. Cependant, le résultat positif d'un enfant n'est pas plus présomptif du résultat positif d'un autre membre de la famille comparativement à celui d'un parent, ce qui ne permet pas de statuer sur le sens de la transmission du virus entre enfants et parents d'un même foyer.

L'ensemble des données récoltées sur cette cohorte strasbourgeoise au cours des deux périodes d'études permet d'étayer une hypothèse de transmission du virus se faisant préférentiellement au niveau intra-familial, avec une part de transmission probablement non négligeable au sein même de la fratrie sans pouvoir pour autant en déterminer l'importance comparativement à la transmission adulte-enfant ; et une part de transmission minoritaire au sein des collectivités scolaires.



**Figure 51 : Dynamiques de transmission virales supposées en population pédiatrique**

### 5.3 Données clinico-biologiques, iconographiques et sérologiques des patients pédiatriques diagnostiqués positifs au SARS-CoV-2 durant la première vague pandémique (volet 3)

L'analyse des données cliniques recueillies chez 91 enfants, en tenant compte des données du diagnostic moléculaire et de l'analyse des sérologies, nous a permis de mettre en évidence quelques caractéristiques chez les enfants atteints de SARS-CoV-2 au cours de la première vague pandémique. Ainsi, une symptomatologie respiratoire (toux, dyspnée et dans une moindre mesure oxygénodépendance), étaient significativement plus présente chez les enfants confirmés positifs à l'infection. Trois patients avec syndrome Kawasaki-like ont été confirmés positifs au SARS-CoV-2 avec une RT-PCR négative mais une sérologie positive, confirmant l'hypothèse d'un processus physiopathologique tardif post-infectieux de COVID-19. Cependant, il n'a pas été possible de retrouver la date d'infection au SARS-CoV-2, les comptes-rendus cliniques ne faisant mention d'aucun épisode infectieux ayant précédé l'hospitalisation pour Kawasaki-like. Deux enfants avaient des anomalies à l'ETT compatibles avec une myocardite, la littérature rapportant de façon similaire des atteintes à type de myocardite chez 76% des patients avec tableau PIMS-TS (257). L'âge médian (7,9 ans) plus élevé décrit dans la littérature était compatible avec l'âge de ces trois enfants (7,6, 7,7 et 15,7 ans).

Les symptômes gastro-intestinaux étaient peu rapportés dans notre cohorte, contrairement aux données de la littérature (52 ; 184 ; 194). L'anosmie/agueusie, symptôme particulièrement discriminant en population adulte, n'a été que rarement retrouvée dans notre cohorte (1 cas sur 21 enfants), ce qui corrobore là aussi les données de la littérature (252 ; 253), et appuie l'hypothèse physiopathologique d'une moindre réplication virale au niveau nasopharyngé (215 ; 216). Cependant, l'anosmie-agueusie peut être un symptôme difficilement rapportable en population pédiatrique, ce qui peut biaiser le recueil de ce paramètre.

Par ailleurs, le groupe sanguin O ne s'est pas avéré être un facteur protecteur vis-à-vis de l'infection à SARS-CoV-2, contrairement à certaines données de la littérature en population adulte (282 ; 283).

Concernant les comorbidités, nous avons observé une tendance à une plus grande susceptibilité à l'infection chez les sujets atteints d'une maladie respiratoire chronique, dont l'asthme. Cependant,

cette tendance n'a pu être observée que grâce à l'apport des données sérologiques, la plupart des sujets ayant présenté une RT-PCR négative. Une réplication virale préférentielle au niveau pulmonaire plutôt que nasopharyngé pourrait expliquer la discordance entre le diagnostic moléculaire négatif et le résultat sérologique positif.

De façon intrigante, l'immunodépression est moins retrouvée parmi les antécédents des enfants positifs comparativement aux enfants négatifs (9,5 % vs 32,9 %). Ceci peut s'expliquer d'une part par les mesures d'isolement protecteur souvent en place chez les enfants bénéficiant de thérapies apaisantes ; par ailleurs, ces sujets immunodéprimés ont pu ne pas développer d'anticorps. Cette faible prévalence d'immunodépression a déjà été décrite dans diverses études (199 ; 260), mais reste controversée à l'international (253 ; 262).

La biologie et l'iconographie se sont révélées à la fois peu sensibles et peu spécifiques. Cependant, la faible proportion d'imageries réalisées ne permet pas de tirer beaucoup de conclusions. Il est intéressant de remarquer que chez les enfants positifs, la moitié des imageries pulmonaires étaient normales et une seule montrait des anomalies évocatrices de COVID-19, ce qui est très inférieur aux taux retrouvés chez les adultes (73 à 100 % de pneumopathie, 14 à 100 % d'images en verre dépoli, (18 ; 50 ; 148)), suggérant la faible spécificité de l'imagerie thoracique comme critère diagnostique de COVID-19 chez l'enfant, mais aussi sur un plan physiopathologique le moindre tropisme viral au niveau du parenchyme pulmonaire.

Concernant les données biologiques, la CRP montrait une tendance à être plus élevée chez les patients affectés de COVID-19 ( $p = 0,08$ ), appuyant l'importance des mécanismes pro-inflammatoires dans la physiopathologie de la COVID-19. Les troubles de la crase et les D-dimères ne constituaient cependant pas des facteurs discriminants pour caractériser un enfant atteint de SARS-CoV-2, ce qui semble dénoter une physiopathologie moins en faveur de mécanismes pro-thrombotiques que ce qui est décrit chez l'adulte. De la même façon, la lymphopénie, contrairement à ce qui est retrouvé en population adulte (7) (50) ne s'est pas avérée être un facteur discriminant entre les deux groupes

étudiés, mais ces données sont probablement biaisées par une inclusion plus forte dans le groupe des enfants non SARS-CoV-2 de patients immunodéprimés avec probable(s) cytopénie(s).

En accord, avec les données de la littérature (201 ; 284), le plus fort facteur prédictif de positivité pour un sujet pédiatrique est l'existence d'un contact symptomatique COVID-19 et/ou avéré sur la base d'un diagnostic moléculaire comme porteur du SARS-CoV-2.

Sur le plan sérologique, les taux de séropositivité retrouvés sur cette cohorte pédiatrique (15,5 %) sont supérieurs à ceux retrouvés en population adulte dans la littérature au sortir de la première vague (environ 4 à 11 % selon les études (282 ; 283), 10,8 % dans le Haut-Rhin, 8,8 % dans l'aire urbaine de Strasbourg (284)). Le diagnostic sérologique a permis d'identifier huit enfants avec RT-PCR SARS-CoV-2 négative pour lesquels aucun diagnostic de rattrapage par imagerie thoracique n'aurait pu être fait. Ces discordances suggèrent soit un défaut de sensibilité de la RT-PCR, soit que le système immunitaire de l'enfant empêche l'établissement de l'infection virale, ce qu'avait déjà émis Tosif S et al. (226). Au total, en combinant les données du diagnostic moléculaire et sérologique, la prévalence de l'infection durant la première vague sur cette cohorte s'élève à 24,2 %, soit beaucoup plus que les données de prévalence habituellement décrites (52 ; 184).

La cinétique d'évolution des IgA et des IgG est conforme à celle décrite en population adulte (117 ; 120) ou dans d'autres études de séroprévalence menée en population pédiatrique (227) (228), avec notamment un pic précoce d'IgA (121 ; 122 ; 123) diminuant significativement au bout de 20 à 30 jours après la dds et une séroconversion IgG plus précoce qu'en population adulte survenant dès la première semaine et détectable jusqu'à au moins 30 jours après le premier FNPH. L'intensité tout comme la persistance de la réponse immune humorale portant sur les IgA et les IgG anti-S semblent dépendre de la gravité du tableau clinique notamment pour les patients avec tableau de Kawasaki-like, chez qui les index d'IgA sont très élevés, ce qui appuie l'hypothèse d'une physiopathologie à type de vascularite médiée par les IgA pour ces tableaux très particuliers (137). L'existence d'une immunodépression ne semble pas présomptive d'une réponse immune moins intense ni plus courte.

Les tests de séroneutralisation effectués sur les sérums de six patients confirment la présence d'anticorps neutralisants, quel qu'en soit l'isotype. Le titre de ces anticorps neutralisants semble être corrélé de façon positive à l'âge. Ainsi, les enfants les plus âgés ont des titres d'anticorps plus élevés que les plus jeunes, ce qu'avait déjà remarqué Posfay-Barbe KM et al. (229), ce qui pourrait confirmer l'hypothèse de la moindre expression d'ACE2 dans l'épithélium des voies respiratoires des jeunes enfants, entraînant alors une moindre stimulation de l'immunité humorale.

On peut enfin constater qu'au-delà de 3 mois après la dds, seul 1/4 patient prélevé de façon itérative montrait encore des IgG anti-S à un taux > 100 BAU/ml. Bien qu'il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus scientifique concernant un corrélat de protection sérologique, des recommandations établies par le Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale en date du 19/11/2021 fixe un seuil de 264 BAU/ml afin de déterminer si la protection conférée par le rappel vaccinal est suffisante (284). Ainsi si le taux d'anticorps est inférieur à 264 BAU/ml, les sujets sévèrement immunodéprimés deviennent alors éligibles à la prescription d'anticorps monoclonaux en prophylaxie primaire. Ce seuil de 264 BAU/ml est fondé sur une étude montrant une protection de 80% contre les variants alpha et bêta du SARS-CoV-2 avec un tel niveau d'anticorps (285). En comparaison avec les titres obtenus à trois mois dans notre population pédiatrique, les taux d'anticorps générés après une infection naturelle dans cette population particulière semblent alors bien faibles, au regard cependant d'une symptomatologie et d'une gravité moindre.

#### 5.4 Limites et perspectives du travail

Ce travail comporte des limites sur le plan méthodologique, inévitables du fait de son schéma rétrospectif et monocentrique.

A l'orée d'une pandémie virale dont les caractéristiques étaient encore mal connues au début de ce travail, les données cliniques recueillies dans les interrogatoires, examens cliniques et recherche de facteurs d'exposition, ont pu souffrir d'un manque d'exhaustivité. De plus, les données cliniques ont été recherchées selon l'état des données de la littérature à l'époque. Or, certaines publications font

état de nouvelles présentations cliniques non suspectées au début de la pandémie (notamment sur le plan neurologique, ou ophtalmologique en particulier avec des baisses d'acuité visuelle brutale (286)). Une autre limite de ce travail est le manque de données biologiques et iconographiques disponibles, les enfants bénéficiant le moins possible de prises de sang, intrusives et sources de douleur, et d'imagerie afin d'éviter le risque lié aux rayonnements. Les bilans biologiques effectués n'étaient pas standardisés quant aux paramètres recherchés, limitant la significativité des tests statistiques réalisés. Le manque de puissance de notre étude s'est aussi fait ressentir sur l'analyse sérologique, avec une faible proportion de sérums gardés en sérothèque et disposant d'un volume suffisant pour pouvoir réaliser les tests. Seuls quelques sérums itératifs étaient disponibles, ainsi peu de patients ont pu bénéficier d'une analyse cinétique des anticorps. Des stratifications sur l'âge ou la symptomatologie n'ont pas pu être établies. Enfin, les délais de prélèvement par rapport à la dds n'étaient pas standardisés, certains sérums ont été prélevés très à distance de l'apparition des symptômes et bien que nous ayons vérifié l'absence de RT-PCR positive, un dépistage ultérieur réalisé dans un autre laboratoire ne peut être exclu.

Concernant l'interprétation des tests sérologiques, malgré l'utilisation de trousseaux différentes (cf. volets 1 et 3), voire de seuils volontairement plus élevés pour établir la positivité d'un échantillon (cf. volet 1), des réactions croisées avec d'autres coronavirus ne peuvent être formellement éliminées. Cependant, des tests de séroneutralisation, considérés comme gold-standard, ont été effectués autant que possible pour confirmer les résultats positifs retrouvés en ELISA. Des réactions non spécifiques ont également été décrites pour la séroneutralisation, sans pour autant pouvoir réduire d'au moins 50% l'expression de la luciférase lors de l'étude à l'origine de la mise au point de cette technique (276).

Enfin, les conclusions tirées de l'analyse des fratries souffrent de nombreux biais, avec une probable sous-estimation de l'ensemble des cas contacts (familiaux, scolaires...), et une détermination imprécise du cas index, du fait du manque de renseignements cliniques et du manque de prélèvements itératifs et systématiques des cas contacts identifiés. La méthodologie pour la détermination des fratries et foyers basée sur le principe d'identité entre les patronymes et les adresses est d'ailleurs discutable.

## 6 Conclusions et perspectives

Ce travail a révélé une prévalence de la COVID-19 en population pédiatrique bien plus élevée que ce qui a été précédemment décrit dans la littérature (24,2 % vs. 11 % pour les régions françaises les plus touchées d'après les données EpiCoV, (284)). Mais s'il ne fait aucun doute que les enfants puissent être infectés par le virus, des questions subsistent encore quant à leur contagiosité et leur rôle dans l'établissement de la pandémie. En effet, les enfants présentent majoritairement des tableaux paucisymptomatiques et aspécifiques, ne permettant pas de facilement les repérer et donc de les isoler. Ils ont ainsi pu contribuer dans une certaine mesure, et surtout à bas bruit, un réservoir viral non négligeable, ainsi que le démontre notre étude en période pré-pandémique.

D'un point de vue strictement virologique, les enfants sont compétents pour la transmission du virus, puisqu'ils présentent dans notre étude, quel que soit leur âge, des charges virales largement comparables à celles retrouvées en population adulte.

Les écoles ne semblent pas constituer des foyers de contamination à la COVID-19, puisque les rentrées scolaires ne sont pas suivies d'une réascension majeure du nombre de cas. A l'inverse, l'ascension des cas dans cette population particulière se fait observer notamment durant la période des vacances scolaires de la Toussaint, en conditions de promiscuité intra-familiale, mais aussi parallèlement à l'augmentation de la circulation virale en population adulte, ce qui laisse suggérer des dynamiques de transmission intra-familiale fortes, bien que le sens de ces contaminations n'ait pu être clairement établi dans ce travail.

A l'heure où l'on fait face à des vagues successives de variants tous plus transmissibles les uns que les autres, ces questions se font pressantes, mais les données encore très contrastées entre les études n'acceptent pas de réponse péremptoire.

Face à l'incertitude et la difficulté de faire respecter les précautions d'hygiène adaptées et le port du masque par les enfants, la question de la vaccination s'est rapidement imposée comme la solution idéale. L'éradication de la pandémie et des réservoirs humains chez lesquels le virus peut potentiellement muter, doit nécessairement passer par la vaccination de cette tranche de la

population. De plus, même s'ils sont rares, des cas graves et des décès imputables à la COVID-19 dans des contextes très particuliers, ont déjà été rapportés chez les enfants, ce qui est difficilement acceptable lorsque l'on dispose d'un moyen de prévention. Cependant, du fait des nouvelles plateformes vaccinales développées pour répondre à l'urgence sanitaire, l'adhésion de la population à cette mesure reste très mitigée, d'autant plus en population pédiatrique. Au regard des données sérologiques de ce travail, plusieurs questions d'intérêt se posent également, notamment quant à la durée de l'immunisation conférée par la vaccination, l'immunité acquise par une infection naturelle semblant beaucoup plus aléatoire et peu prévisible d'après les données de notre cohorte ; mais aussi quant au risque d'effet indésirable de type Kawasaki-like, médié par une sur-production d'IgA en post-vaccination.

Enfin, il est primordial de noter que l'ensemble des données obtenues dans ce travail, en contexte de circulation du variant sauvage, ne sont probablement pas exactement observables (tant sur le plan épidémiologique, que clinique et sérologique) aujourd'hui. Dans un contexte de circulation active des variants Delta et surtout Omicron, d'autres études en population pédiatrique semblent nécessaires.

Vu et approuvé  
Strasbourg, le 02 MAI 2022  
Le Doyen de la faculté de  
Médecine, Mariéutique et sciences de la Santé

Professeur Jean Sibilja



VU

Strasbourg, le 14/04/2022

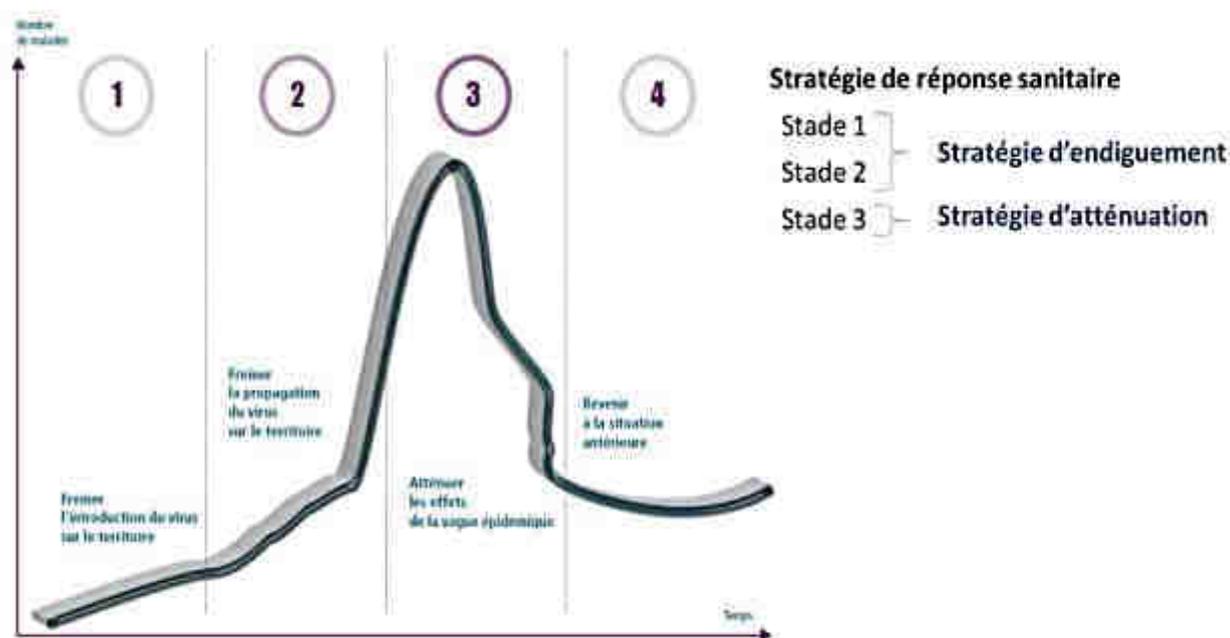
Le président du jury de thèse

Professeur Samira FAFI-KREMER

## ANNEXES

Annexe 1 : Stades de situation épidémique

Au cours d'une épidémie, la stratégie de réponse est définie en fonction de la cinétique épidémique.



Les stades 1 et 2 correspondent à une **stratégie d'endiguement** :

**Stade 1** : pas de circulation active du virus, mais des cas sporadiques. **Objectif** : freiner l'introduction du virus sur le territoire national par la détection précoce des premiers cas arrivant sur le territoire. (Contrôle sanitaire aux frontières, aéroports, ports/ Prise en charge médicale des patients et des cas contacts/ Mise en place de mesures barrières)

**Stade 2** : circulation active du virus, des clusters apparaissent. **Objectif** : freiner la propagation du virus sur le territoire afin de gagner le temps nécessaire à la montée en puissance du système sanitaire et/ou la préparation d'un vaccin. (Intensification des mesures barrières/ Stratégie d'épargne des personnels soignants et des moyens en préparation du stade 3/ Identification, isolement et surveillance des cas contacts/ Dépistage et prise en charge de tous les patients classés « cas suspects »/ Protection des soignants (masque patient, équipement de protection individuel soignants)/ Mesures de fermetures des classes)

**Le stade 3** répond à une **stratégie d'atténuation** au cours d'une vague épidémique. **Objectifs** : limiter la contagion (mesures barrières/ Fermeture des frontières, des infrastructures publiques, des commerces non essentiels)/ réduire la charge sur le système de santé (Priorités de traitement, d'hospitalisation, déprogrammation des activités « non urgentes »/ Prise en charge des malades sans critères de gravité en ambulatoire)/ limiter l'absentéisme au travail (Télétravail)/ renforcer la capacité de réponse sanitaire (Mobilisation de tous les personnels de santé, de l'armée)/ protéger les populations les plus fragiles

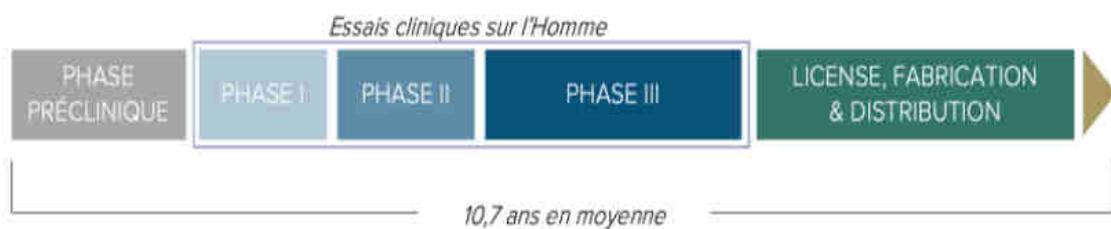
(d'après Préparation au risque épidémique Covid-19, Ministère des Solidarités et de la santé, disponible sur : [guide\\_methodologique\\_covid-19-2.pdf \(solidarites-sante.gouv.fr\)](https://solidarites-sante.gouv.fr/guide_methodologique_covid-19-2.pdf))

## Annexe 2 : Principaux variants du SARS-CoV-2 au 30/06/2021 (285)

| Nom du variant                   | Origine – 1 <sup>er</sup> séquençage | Mutations caractéristiques | Localisation     | Impact physiopathologique   |
|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|------------------|---|
| <b>Variant Alpha (B.1.1.7)</b>   | Angleterre – 20/09/2020              | N501Y                      | RBD (protéine S) | - augmentation de la force d'interaction entre la protéine Spike et l'ACE2 → augmentation de 50 à 75% de la contagiosité et de la virulence du virus<br>- pas d'augmentation des formes graves<br>- facilitation de la liaison au récepteur → augmentation de 50 à 75% de la contagiosité |
| <b>Variant Bêta (B.1.351)</b>    | Afrique du Sud – 08/10/2020          | N501Y, K417N, E484K        | RBD (protéine S) | - Augmentation de la fréquence des cas graves, y compris chez des sujets jeunes<br>- Altération de l'efficacité des vaccins par réduction du pouvoir neutralisant des anticorps<br>- Risque accru de réinfections   |
| <b>Variant Iota (B.1.526)</b>    | New York – 23/11/2020                | S477N, E484K               | RBD (protéine S) | - modification de la liaison au récepteur<br>- Réduction du pouvoir neutralisant des anticorps → moindre efficacité vaccinale + risque accru de réinfections  |
| <b>Variant Delta (B.1.617.2)</b> | Inde – 10/12/2020                    | L452R, E484Q               | RBD (protéine S) | - échappement au système immunitaire<br>- augmentation du pouvoir contagieux<br>- symptômes différents (épistaxis...)   |
| <b>Variant Gamma (P.1)</b>       | Brésil – 16/01/2021                  | N501Y, E484K               | RBD (protéine S) | - facilitation de la liaison au récepteur → augmentation de 50 à 75% de la contagiosité<br>- Réduction du pouvoir neutralisant des anticorps → moindre efficacité vaccinale + risque accru de réinfections  |

### Annexe 3 : Cycle de développement classique d'un vaccin

Un vaccin suit un cycle de développement très encadré, s'étalant sur 10 à 11 ans en moyenne. Ce cycle démarre par une phase pré-clinique (tests *in vitro* puis *in vivo* sur l'animal) permettant de confirmer l'intérêt du candidat vaccin quant à sa capacité à générer des anticorps dans un organisme vivant et de constituer un dossier réglementaire pour mener ensuite les études cliniques (ou phase clinique) sur l'Homme.



#### **Cycle de développement d'un vaccin**

(source : [COVID-19, ÉTAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES ET DES RECHERCHES \(anaxago.com\)](#), consulté le 12/12/20)

La phase clinique se subdivise elle-même en 3 phases successives :

- Phase I : test sur un nombre limité d'individus afin d'évaluer la toxicité éventuelle et l'immunogénicité (capacité à générer une réponse immunitaire)
- Phase II : tests sur un nombre plus important d'individus pour confirmer l'innocuité, établir le dosage optimal et vérifier l'immunogénicité, c'est-à-dire montrer que la réaction immunitaire générée est associée à une protection durable.
- Phase III : tests sur un échantillon de population représentatif de la population générale (des milliers d'individus) pour valider l'efficacité du vaccin à grande échelle et selon les différentes « catégories » d'individus (âge...), déceler d'éventuels effets secondaires rares et pour dresser un profil bénéfices/risques, le tout afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché.

## Annexe 4 : la maladie de Kawasaki

La maladie de Kawasaki est une vascularite pédiatrique atteignant les artères de moyen calibre (coronaires, mésentériques, iliaques), résultant d'une activation dérégulée du système immunitaire déclenchée par des facteurs infectieux aussi bien bactériens (streptocoque, staphylocoque) que viraux (CMV, adénovirus, rhinovirus, certains entérovirus et même des coronavirus) (286), chez des patients génétiquement prédisposés (287). Elle est plus fréquente chez les enfants d'origine asiatique (incidence 138/100 000 enfants de moins de 5 ans au Japon vs. 17/100 000 aux Etats-Unis) (288), et touche principalement les enfants de moins de 5 ans (80%) avec un pic d'incidence entre 2 et 3 ans. C'est la cause la plus fréquente de pathologie cardiaque acquise chez l'enfant dans les pays développés. En l'absence de traitement, des anévrysmes des artères coronaires se développent dans 18 à 23% des cas (vs. < 5% des cas si traitement précoce), entraînant un risque de décès par myocardite, dysfonction ventriculaire gauche ou infarctus du myocarde. Le diagnostic d'une maladie de Kawasaki « classique » est essentiellement clinique : il associe une fièvre > 38.5°C depuis plus de 5 jours et au moins 4 des 5 signes suivants :

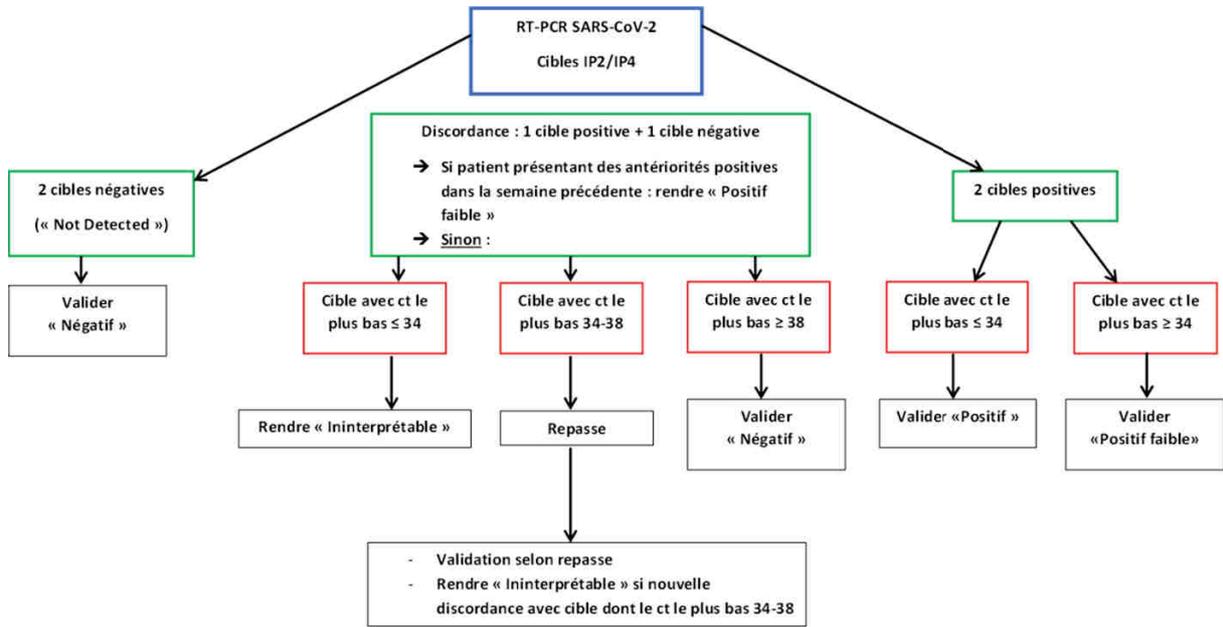
### **Critères diagnostiques de la maladie de Kawasaki selon l'American Heart Association, 2004 (289)**

|   |   |   |
|---|---|---|
| 1 | Injection conjonctivale bilatérale non exsudative   |  |
| 2 | Adénopathie cervicale douloureuse non purulente > 1.5 cm  |  |
| 3 | Rash maculo-papuleux diffus, morbilliforme ou scarlatiniforme au niveau du tronc et des membres, localisation périnéale typique |  |
| 4 | Atteinte oro-pharyngée (évanthème) : chéilite, stomatite, pharyngite, langue framboisée   |  |
| 5 | Atteinte des pieds et des mains : œdème, induration, desquamation   |  |

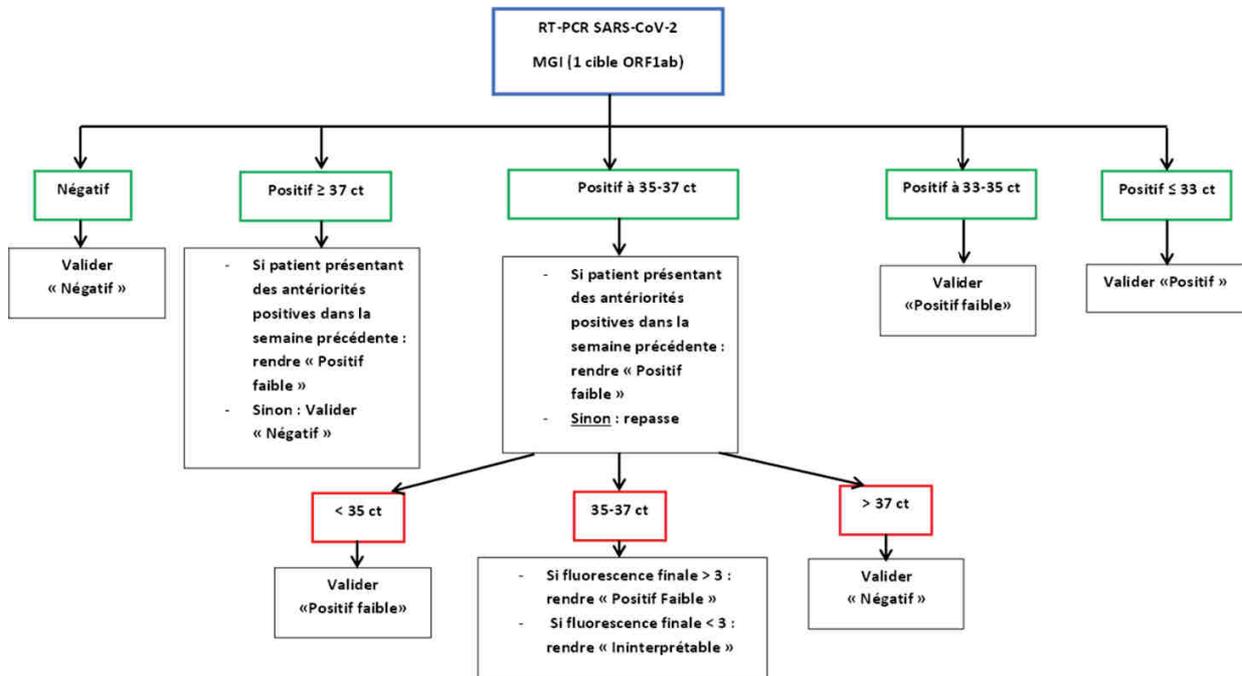
**Définition OMS du *PIMS-TS* ou syndrome « Kawasaki-like » lié au SARS-CoV-2 (290)**

- Enfants âgés de 0 à 19 ans ayant un état fébrile depuis 3 jours minimum et présentant au moins deux des paramètres suivants:
  1. une éruption cutanée ou une conjonctivite bilatérale non purulente ou une chéilite ou une atteinte des extrémités,
  2. une hypotension ou un choc hypovolémique,
  3. des signes de dysfonctionnement myocardique, de péricardite, de valvulite ou d'anomalies coronariennes (y compris anomalies à l'échocardiographie ou taux élevés de troponine/proBNP),
  4. des éléments révélateurs d'une coagulopathie (par TP, TCA, D-dimères élevés),
  5. des symptômes gastro-intestinaux aigus (douleurs abdominales, diarrhée, vomissements).
- **ET** une augmentation des marqueurs de l'inflammation (VS, CRP et procalcitonine)
- **ET** aucune autre cause microbienne évidente d'inflammation (septicémie bactérienne, syndromes de choc staphylococcique ou streptococcique)
- **ET** une preuve de COVID-19 : contact probable **ou** RT-PCR **ou** sérologie ou antigénémie positives.

Annexe 5 : Algorithmes de validation de la RT-PCR SARS-CoV-2 utilisé au laboratoire de Virologie des HUS à compter du 25/09/2020, selon les recommandations SFM (271)



Algorithme de validation RT-PCR SARS-CoV-2 : HOLOGIC FUSION PASTEUR (utilisé à partir du 25/09/2020)



Algorithme de validation RT-PCR SARS-CoV-2 : MGI (utilisé à partir du 25/09/2020)

## Annexe 6 : Caractéristiques biologiques des patients à RT-PCR positive comparativement à ceux à RT-PCR négative

|                              | RT-PCR positive (n=6), % | RT-PCR négative (n=65), % | Total (n= 71) | p-Value     |
|------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------|-------------|
| Hyperleucocytose             | 0 (0)                    | 15 (23,1)                 | 15 (21,1)     | 0,33        |
| Lymphopénie                  | 1 (16,7)                 | 24 (36,9)                 | 25 (35,2)     | 0,41        |
| Anémie                       | 1 (16,7)                 | 37 (56,9)                 | 38 (53,5)     | <b>0,09</b> |
| Troubles de la crase         | 2 (33,3)                 | 16/47 (34)                | 18/53 (34)    | >0,99       |
| Elévation des D-dimères      | 1/2 (50)                 | 13/17 (76,5)              | 14/19 (73,7)  | 0,47        |
| Elévation de la CRP          | 3/4 (75)                 | 37/61 (60,7)              | 40/65 (61,5)  | >0,99       |
| Elévation de la ferritine    | /                        | 7/22 (31,8)               | 7/22 (31,8)   | /           |
| Elévation de la troponine HS | 1/2 (50)                 | 10/20 (50)                | 11/22 (50)    | >0,99       |

## BIBLIOGRAPHIE

1. Zhu N. et al. A Novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019, *N. Engl. J. Med.* 2020 ; 382 : 727–733
2. Wu F. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China, *Nature*, 2020
3. International Committee on Taxonomy of Viruses, Coronaviridae Study Group. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2, *Nat. Microbiol.*, 2020 ; 5 : 536–544
4. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China, *J. Clin. Med.*, 2020 ; 9 : 575
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in china: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention, *JAMA*, 2020 ; 323 : 1239–1242
6. Chan JF, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan, *Emerg. Microbes Infect.*, 2020 ; 9 : 221–236
7. Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet*, 2020; 395 : 497-506
8. Zhou P, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579 (7798) : 270-3
9. Li X, et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020; 92(6):602-11
10. Anderson KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.* 2020; 26(4):450-2
11. Hu B et al., Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19, *Nat Rev Microbiol*, 2021 ; 19(3) : 141 - 154

12. Zhang YZ, Holmes EC. A genomic perspective on the origin and emergence of SARS-CoV-2. *Cell*. 2020; 181(2):223-7
13. Callaway E, Cyranoski D. Why snakes probably aren't spreading the new China virus. *Nature*. 2020
14. Liu P, et al. Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2)? *PLoS Pathog*. 2020; 16(5):e1008421
15. Xiao K, et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature*. 2020; 583(7815):286-9
16. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol*. 2020; 30(7):1346-51.e2
17. Shi J, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science*. 2020; 368(6494):1016-20
18. Chen N, 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
19. Fisher D, Heymann D. Q&A: the novel coronavirus outbreak causing COVID-19. *BMC Med*. 2020;18:57
20. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020 ; 55:105924
21. Deslandes A, et al. SARS-CoV-2 was already spreading in France in late December 2019. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55(6):106006
22. Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate : What neonatologist need to know, *J. Med. Virol*. 2020 ; 92(6) : 564 – 567
23. Eurosurveillance Editorial Team Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. *Euro. Surveill*. 2020; 25 : 200131e
24. Bernard Stoecklin S, et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in France: surveillance, investigations and control measures, January 2020. *Euro. Surveill*. 2020 ; 25(6):2000094
25. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report – 51. Disponible sur : [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_10](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10) (consulté le 15/11/2020)
26. Johns Hopkins University, COVID-19 Dashboard, COVID-19 Map - *Johns Hopkins Coronavirus Resource Center (jhu.edu)* (consulté le 05/06/2021)
27. Gorbalenya AE, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020; 5(4):536-44.
28. Jaiswal N.K., Saxena S.K. (2020) Classical Coronaviruses. In: Saxena S. (eds) *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Medical Virology: From Pathogenesis to Disease Control*. Springer, Singapore
29. Tang X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci. Rev*. 2020; 7:1012–1023
30. Becerra-Flores M, Cardozo T. SARS-CoV2 viral spike G614 mutation exhibits higher case fatality rate. *Int. J. Clin. Pract.*, 2020:e13525
31. Korber B, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell*. 2020 ; 182 : 812–827
32. Benvenuto D, et al. Evidence for mutations in SARS-CoV-2 Italian isolates potentially affecting virus transmission. *J. Med. Virol.*, 2020 ; 92(10) : 2232 – 2237
33. van Dorp L, et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infect. Genet. Evol.*, 2020; 83 : 104351
34. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease. *Rev. Med. Interne*. 2020; 41(6):375-89
35. Shang J, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020; 581:221–224
36. Sallard E et al., Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus, *Med. Sci.*, 2020 ; 36(8-9) : 783 - 796

37. Kim JS, Jang JH, Kim JM, Chung YS, Yoo CK, Han MG. Genome-wide identification and characterization of point mutations in the SARS-CoV-2 genome. *Osong Public Health Res. Perspect.* 2020 ; 11(3) : 101-11
38. Campbell F et al., Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021, *Eurosurveillance*, 2021 ; 26(24) : 2100509
39. Funk T et al., Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1 : data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021, *Eurosurveillance*, 2021 ; 26(16) : 2100348
40. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. M. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020a; 181:271-80
41. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell.* 2020; 181 : 1016–35.e19
42. Sungnak W, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.* 2020 ; 26 : 681–687
43. Shang J, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117(21) : 11727-34
44. Walls AC, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020 ; 181 : 281–292
45. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. *Mol. Cell.* 2020b; 78:779-84
46. Coutard B, et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.* 2020 ; 176 : 104742
47. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q.R et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020; 367(6485) : 1444-8
48. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020; 41(12) : 1100-15
49. Wu Z, McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 ; 323(13) : 1239-1242
50. Guan WJ, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 ; 382(18) : 1708-20
51. Wu J.T. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat. Med.* 2020 ; 26 : 506–510
52. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020; 382:1663–5
53. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229) : 1054-62
54. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(7) : 934-43
55. Zambrano LD et al., Characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020 ; 69(44) : 1641 – 7
56. Allotey J 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
57. Grasselli G et al., Baseline characteristics outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy, *JAMA*, 2020 ; e205394
58. Chen T, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020 ; 368 : m1091

59. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 11 février 2021. Saint-Maurice: SPF; 2021. Disponible à l'adresse : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-11-fevrier-2021b> (consulté le 16/06/2021)
60. Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE, Caisse nationale d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Maladies chroniques, états de santé et risque d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 lors de la première vague de l'épidémie en France : étude de cohorte de 66 millions de personnes, 9 février 2021. Saint-Denis: EPI-PHARE; 2021. Disponible à l'adresse : [https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/02/epi-phare\\_risques\\_hospitalisations\\_deces\\_covid19\\_20210209.pdf](https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/02/epi-phare_risques_hospitalisations_deces_covid19_20210209.pdf) (consulté le 16/06/2021)
61. Kaeuffer C et al., Clinical characteristics and risk factors associated with severe COVID-19 : prospective analysis of 1045 hospitalised cases in North-eastern France, march 2020, *Eurosurveillance*, 2020 ; 25(48) : 2000895
62. WHO, Estimating mortality from COVID-19, 2020. Disponible à l'adresse : <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Mortality-2020.1> (consulté le 23/09/2020)
63. Le Vu S et al., Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in France : results from nationwide serological surveillance, *Nat Comm*, 2021 ; 12(1) : 1 - 7
64. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(9) : e238-e244
65. Santé publique France, COVID-19 : point épidémiologique hebdomadaire du 07 janvier 2021. Disponible à l'adresse : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-7-janvier-2021> (consulté le 16/06/2021).
66. Santé Publique France. Covid-19 : point épidémiologique du 28 octobre 2021. Disponible à l'adresse <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-28-octobre-2021> (consulté le 08/11/2021)
67. Site GEODES Santé Publique France, disponible à l'adresse <https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator> (consulté le 08/11/2021)
68. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med*. 2020; 382: 1199-1207
69. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster, *Lancet*. 2020; 395: 514-23
70. Meselson M. Droplets and aerosols in the transmission of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med*. 2020; 382 : 2063
71. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM Jr, Halloran ME, Dean NE. Household transmission of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of secondary attack rate. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(12) : e2031756
72. Ng OT, Marimuthu K, Koh V, Pang J, Linn KZ, Sun J, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence and transmission risk factors among high-risk close contacts: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(3) : 333-43
73. Musher DM. How contagious are common respiratory tract infections? *N.Engl.J.Med*. 2003 ; 348(13) : 1256-6
74. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, Morwitzer MJ, Creager HM, Santarpia GW, et al. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. *Sci Rep*. 2020; 10(1) : 12732

75. Shen Y, Li C, Dong H, Wang Z, Martinez L, Sun Z, et al. Community outbreak investigation of SARS-CoV-2 transmission among bus riders in Eastern China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(12) : 1665-71
76. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan. *Euro Surveill.* 2020; 25(10):2000180
77. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 1564-7
78. Kampf G, Lemmen S, Suchomel M. Ct values and infectivity of SARS-CoV-2 on surfaces. *Lancet Infect Dis.* 2020: S1473-3099(20)30883-5
79. Meng H, Xiong R, He R, Lin W, Hao B, Zhang L et al. CT imaging and clinical course of asymptomatic cases with COVID-19 pneumonia at admission in Wuhan, China. *J. Infect.* 2020; 81:e33-e39.
80. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020; 382(10) : 970-1
81. Tong ZD, Tang A, Li KF, Li P, Wang HL, Yi JP, et al. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(5):1052-4
82. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility, *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (22): 2081-90
83. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020; 382(12) : 1177-9
84. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020; 581(7809) : 465-69
85. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(5) : 565-74
86. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26 : 672-5
87. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH, et al. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(9) : 1156-63
88. Ganyani T, Kremer C, Chen D, Torneri A, Faes C, Wallinga J, et al. Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25(17) : 2000257
89. Casey M, et al. Pre-symptomatic transmission of SARS-CoV-2 infection : a secondary analysis using published data. *BMJ Open,* 2021 ; 11(6) : e041240
90. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2; *Gastroenterology.* 2020; 158(6) : 1831-3.e3
91. Levy A, Yagil Y, Bursztyn M, Barkalifa R, Scharf S, Yagil C. ACE2 expression and activity are enhanced during pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008; 295(6) : R1953-61
92. Thomas P, Alexander PE, Ahmed U, Elderhorst E, El-Khechen H, Mammen MJ, et al. Vertical transmission risk of SARS-CoV-2 infection in the third trimester: a systematic scoping review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 1:1-8.
93. Kwon SY, Kim EJ, Jung YS, Jang JS, Cho NS. Post-donation COVID-19 identification in blood donors. *Vox Sang.* 2020; 115(8) : 601-2

94. Lackey KA, et al. SARS-CoV-2 and human milk: what is the evidence? *Matern Child Nutr.*, 2020; e13032
95. Chambers C, Krogstad P, Bertrand K, Contreras D, Tobin NH, Bode L, et al. Evaluation for SARS-CoV-2 in Breast Milk From 18 Infected Women. *JAMA*. 2020; 324(13) : 1347-8
96. Pace RM, et al. Characterization of SARS-CoV-2 RNA, antibodies and neutralizing capacity in milk produced by women with COVID-19, *mBio*, 2021 ; 12(1) : e03192-20
97. Centeno-Tablante E, et al. Transmission of SARS-CoV-2 through breast milk and breastfeeding: a living systematic review. *Ann N Y Acad Sci*. 2021 ; 1484(1) : 32-54
98. World Health Organization. Breastfeeding and COVID-19. 23 juin 2020. Disponible à l'adresse : <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/breastfeeding-and-covid-19> (consulté le 15/10/2020)
99. UNICEF. Adoption of breastfeeding recommendations in the context of COVID-19. 10 avril 2020. Disponible à l'adresse: <https://www.unicef.org/romania/press-releases/unicef-position-regarding-close-contact-and-breastfeeding-covid-19-context> (consulté le 15/10/2020)
100. Choi J.Y., Joo M. The pathogenesis and alternative treatment of SARS-CoV2. *Integr Med Res*. 2020 ; 100421
101. Vabret N et al., Immunology of COVID-19 : current state of the science, *Immunity*, 2020 ; 52(6) : 910-941
102. Liao M. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat. Med*. 2020 ; 26(6) : 842 - 844
103. Qin C. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis*. 2020; 71 : 762–768
104. Blanco-Melo D. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020 ; 181 : 1036–1045
105. Jamilloux Y, et al., Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev.*, 2020 : 102567
106. Zuo Y. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020 ; 5(11) : e138999
107. Mehta P, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 ; 395 : 1033–1034
108. Ni W et al., Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19, *Crit Care*, 2020 ; 24(1) : 422
109. Middeldorp S., et al., Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19, *J Thromb Haemost.*, 2020 ; 18(8) : 1995 - 2002
110. Helms J., et al., High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.*, 2020 ; 46(6) : 1089 - 1098
111. Varga Z, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 : 1417–1418
112. Stephens DS et al., COVID-19 and the path to immunity, *JAMA*, 2020 ; 324(13) : 1279
113. Sekine T et al., Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19, *Cell*, 2020 ; 183(1) : 158-68 e1
114. Hotez PJ et al., The potential role of Th17 immune responses in coronavirus immunopathology and vaccine-induced immune enhancement, *Microbes Infect*, 2020 ; 22(4-5) : 165-7
115. Prévost J et al., Cross-Sectional Evaluation of Humoral Responses against SARS-CoV-2 Spike, *Cell Rep Med*, 2020 ; 1(7) : 100126
116. Lou B et al., Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection after exposure and post-symptom onset, *Eur Respir J*, 2020 ; 56(2) : 2000763

117. Long Q.X., Tang X.J., Shi Q.L. Clinical and immunological assessment of asymptomatic Sars-CoV-2 infections. *Nat Med.* 2020;26(8):1200–1224
118. Sun B et al., Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients, *Emerg Microbes Infect*, 2020 ; 9(1) : 940 - 948
119. Tré-Hardy M et al., The role of serology for COVID-19 control : population, kinetics and test performance do matter, *J Infect*, 2020 ; 81(2) : e91 – e92
120. Jin Y et al., Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019, *Int J Infect Dis*, 2020 ; 94 : 49 - 52
121. Sterlin D et al., IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2, *Sci Transl Med*, 2021
122. Padoan A et al., IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 : a longitudinal study, *Clin Chim Acta*, 2020 ; 507 : 164 - 166
123. Jääskeläinen AJ et al., Evaluation of commercial and automated SARS-CoV-2 IgG and IgA ELISAs using coronavirus disease (COVID-19) patient samples, *Euro Surveill*, 2020 ; 25(18) : 2000603
124. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(16) : 2027-34
125. Ibarondo F.J., Fulcher J.A., Goodman-Meza D. Rapid Decay of Anti-Sars-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(11) : 1085–1087
126. Gallais F et al., Anti-SARS-CoV-2 antibodies persist for up to 13 months and reduce risk of reinfection, *medRxiv*, 2021
127. Perera RA et al., Serological assays for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), March 2020, *Euro Surveill*, 2020 ; 25(16) : 2000421
128. Deeks JJ et al., Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2, *Cochrane Database Syst Rev*, 2020 ; 6(6) : CD013652
129. Rydzynski Moderbacher C et al., Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity, *Cell*, 2020 ; 183(4) : 996 - 1012
130. Solodky ML et al., Lower detection rates of SARS-CoV-2 antibodies in cancer patients versus health care workers after symptomatic COVID-19, *Ann Oncol*, 2020 ; 31(8) : 1087 – 1088
131. Hadjadj J. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Sci. Immunol.* 2020; 369 : 718–724
132. Kikkert M., Innate immune evasion by human respiratory RNA viruses., *J. Innate Immun.*, 2020 ; 12 : 4–20.
133. Xu Z., et al., Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome, *Lancet Respir. Med.*, 2020 ; 8 : 420–422
134. Wan S, et al., Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients, *British Journal of Haematology*, 2020 ; 189(3) : 428-37
135. Xiong Y, et al., Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients, *Emerg Microbes Infect.*, 2020 ; 9(1) : 761-70
136. Zhou Y, et al, Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients, *Natl Sci Rev.*, 2020 ; 7(6) : 998 - 1002
137. Yu HQ, Sun BQ, Fang ZF, Zhao JC, Liu XY, Li YM, et al. Distinct features of SARS-CoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients. *Eur Respir J.* 2020; 56(2):2001526
138. Lee WS et al., Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies, *Nature Microbiology*, 2020 ; 5 : 1185 – 1191
139. Fu Y., Cheng Y., Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools, *Virolog. Sin.*, 2020 ; 35(3) : 266–271

140. Nasreen S et al., Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern in Ontario, Canada, *medRxiv*, 2021 ; available from <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.28.21259420v2>
141. Faria NR et al., Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus Brazil, *Science*, 2021 ; 372(6544) : 815-21
142. Wang D et al., Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 ; 323(11) : 1061 - 1069
143. Giacomelli A, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin. Infect. Dis.* 2020 ; 71 : 889–890
144. Puntmann V.O et al., Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19), *JAMA Cardiol.* 2020 ; 5(11) : 1265 - 1273
145. Yang X, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020 ; 8 : 475–481
146. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 ; 18(4): 844-7
147. Ranucci M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020 ; 18(7) : 1747 - 1751
148. Tabata S et al., Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship : a retrospective analysis, *Lancet Infectious Diseases*, 2020 ; 20(9) : 1043 – 1050
149. Liao J et al., Epidemiological and clinical characteristics of COVID-19 in adolescents and young adults, *Innovation*, 2020 ; 1(1) : 100001
150. Lefeuvre C et al., Aspects virologiques et diagnostiques du coronavirus SARS-CoV-2, *Actual Pharm*, 2020 ; 59(599) : 18 – 23
151. Gala JL et al., Méthodes diagnostiques du COVID-19, *Louvain Méd*, 2020 ; 139 (05-06) : 228 – 235
152. Chan JF, et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the Novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-PCR assay validated in vitro and with clinical specimens, *J. Clin. Microbiol.* 2020 ; 58 : e00310-20
153. Corman VM, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020 ; 25 : 2000045
154. Bordi L, et al. Differential diagnosis of illness in patients under investigation for the novel coronavirus (SARS-CoV-2), Italy, February 2020. *Euro Surveill.* 2020 ; 25 : 2000170
155. Konrad R, et al. Rapid establishment of laboratory diagnostics for the novel coronavirus SARS-CoV-2 in Bavaria, Germany, February 2020. *Euro Surveill.* 2020 ; 25 : 2000173
156. Hantz H et al., Diagnostic biologique de l'infection à SARS-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultats, *Rev Francoph Lab*, 2020 ; 2020(526) : 48-56
157. To KK, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin. Infect. Dis.* 2020 ; 71 : 841–843
158. HAS, Avis n° 2021.0005/AC/SEAP du 22 janvier 2021 du collège de la HAS relatif à la détection du génome du virus SARS-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification (RT-PCR) sur prélèvement salivaire, mise en ligne le 11/02/2021, disponible à l'adresse [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-01/ac\\_2021\\_0005\\_rt-pcr\\_salivaire\\_covid-19\\_cd\\_2021\\_01\\_22.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-01/ac_2021_0005_rt-pcr_salivaire_covid-19_cd_2021_01_22.pdf) (consulté le 17/07/2021)
159. HAS, Méta-analyse de l'intérêt diagnostique des tests RT-PCR salivaires de détection du SARS-CoV-2, 10/02/2021, disponible à l'adresse <https://www.has->

- [sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/meta-analyse\\_rt-pcr\\_salive\\_vd.pdf](https://sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/meta-analyse_rt-pcr_salive_vd.pdf) (consulté le 17/07/2021)
160. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(4) : 411-2
  161. Wang W, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020 ; 323 : 1843–1844
  162. Nalla AK et al., Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays using Seven Different Primer/Probe Sets and One Assay Kit, *J Clin Microbiol*, 2020 ; 58(6) : e00557-20
  163. Sethuraman et al., Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2, *JAMA*, 2020; 323(22): 2249-2251
  164. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al., Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*, 2020 ; 296(2) : E32 – E40
  165. Fourati S et al., Evaluation de la performance diagnostique des tests rapides d'orientation diagnostique antigéniques COVID-19, AP-HP, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, [https://www.aphp.fr/sites/default/files/rapport\\_trod\\_antigene\\_covid\\_hmn\\_-\\_29\\_septembre\\_2020.pdf](https://www.aphp.fr/sites/default/files/rapport_trod_antigene_covid_hmn_-_29_septembre_2020.pdf) (consulté le 17/07/2021)
  166. Röltgen K et al., Defining the features and duration of antibody responses to SARS-CoV-2 infection associated with disease severity and outcome, *Sci Immunol*, 2020 ; 5(54) : eabe0240
  167. Velay A, et al. Evaluation of the performance of SARS-CoV-2 serological tools and their positioning in COVID-19 diagnostic strategies. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020; 98(4):115181
  168. WHO, First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin, disponible à l'adresse <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-biological-standardization> (consulté le 8 mars 2021)
  169. Haute Autorité de santé, Avis n° 2021.0042/AC/SEAP du 17 juin 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif aux modifications des conditions d'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de la détection des anticorps sériques dirigés contre le coronavirus SARS-CoV-2, Avis du 17 juin 2021, disponible à l'adresse [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3272801/fr/avis-n-2021-0042/ac/seap-du-17-juin-2021-du-college-de-la-has-relatif-aux-modifications-des-conditions-d-inscription-sur-la-lap-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-css-de-la-detection-des-anticorps-seriques-diriges-contre-le-coronavirus-sars-cov-2](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3272801/fr/avis-n-2021-0042/ac/seap-du-17-juin-2021-du-college-de-la-has-relatif-aux-modifications-des-conditions-d-inscription-sur-la-lap-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-css-de-la-detection-des-anticorps-seriques-diriges-contre-le-coronavirus-sars-cov-2) (consulté le 17/07/2021)
  170. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet.* 2020; 396: 313-9
  171. Covid-19 Vaccine and Therapeutic Drugs Tracker, disponible à l'adresse <https://biorender.com/covid-vaccine-tracker>, consulté le 01/07/2021
  172. WHO, DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines—8th December 2020, disponible à l'adresse <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (consulté le 12/12/2020)
  173. Polack FP et al., Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine, *N Engl J Med*, 2020 ; 383(27) : 2603-2615
  174. Baden LR et al., Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine, *N Engl J Med*, 2021 ; 384(5) : 403-416
  175. Voysey M et al., Safety and Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2 : an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK, *Lancet*, 2021 ; 397(10269) : 99 - 111

176. Sadoff J et al., Safety and Efficacy of Single-dose Ad26.CoV2.S vaccine against Covid-19, *N Engl J Med*, 2021 ; 384(23) : 2187 - 2201
177. Institut Pasteur, Qu'est-ce que l'immunité collective ?, disponible à l'adresse <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/qu-est-ce-que-immunite-collective> (consulté le 28/03/2021)
178. Bartsch SM, O'Shea KJ, Ferguson MC, Bottazzi ME, Wedlock PT, Strych U, et al. Vaccine efficacy needed for a Covid-19 Coronavirus vaccine to prevent or stop an epidemic as the sole intervention. *Am J Prev Med*. 2020; 59(4) : 493-503
179. Service public.fr : Épidémie de Coronavirus (Covid-19) -Vaccination contre le Covid-19 : quel calendrier ? disponible sur <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A14557> (consulté le 06/08/2021)
180. HAS, Vaccination contre la COVID-19 : pas de dose de rappel pour le moment en-dehors des plus vulnérables et des plus âgés, [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3278140/fr/vaccination-contre-la-covid-19-pas-de-dose-de-rappel-pour-le-moment-en-dehors-des-plus-vulnerables-et-des-plus-ages](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3278140/fr/vaccination-contre-la-covid-19-pas-de-dose-de-rappel-pour-le-moment-en-dehors-des-plus-vulnerables-et-des-plus-ages), 16/07/2021 (consulté le 06/08/2021)
181. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020; 145(6) : e20200702
182. Rankin DA, Talj R, Howard LM, Halasa NB. Epidemiologic trends and characteristics of SARS-CoV-2 infections among children in the United States. *Curr Opin Pediatr*. 2021; 33(1) : 114-21
183. Bi Q, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study, *Lancet Infect Dis*, 2020; 20(8) : 911-9.
184. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(14) : 422-426
185. Jones TC, et al., Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course, *Science*, 2021 ; 373(6551) : eabi5273
186. Heald-Sargent T, Muller WJ, Zheng X, Rippe J, Patel AB, Kociolek LK. Age-related differences in nasopharyngeal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) levels in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Pediatr*. 2020; 174(9) : 902-3
187. L'Huillier AG, Torriani G, Pigny F, Kaiser L, Eckerle I. Culture-competent SARS-CoV-2 in nasopharynx of symptomatic neonates, children, and adolescents. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(10) : 2494-7
188. Park YJ, et al. Contact tracing during coronavirus disease outbreak, South Korea, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(10) : 2465-8
189. Lee B, Raszka WV. COVID-19 Transmission and children: the child is not to blame. *Pediatrics*. 2020; 146(2) : e2020004879
190. Parri N, Lenge M, Buonsenso D; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020; 383(2) : 187-90
191. Gaborieau L, Delestrain C, Bensaid P, Vizeneuve A, Blanc P, Garraffo A, et al. Epidemiology and Clinical Presentation of Children Hospitalized with SARS-CoV-2 Infection in Suburbs of Paris. *J Clin Med*. 2020; 9(7) : 2227
192. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanasma M, Lancella L, Calò Carducci FI, et al. Covid-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicenter cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(9) : 653-61
193. Santé Publique France, Covid-19 : point épidémiologique hebdomadaire du 15 octobre 2020, disponible sur <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et->

[infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-15-octobre-2020](https://www.infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-15-octobre-2020) (consulté le 18/06/2021)

194. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease (2019). (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: 689–96
195. Garazzino S, Montagnani C, Donà D, Meini A, Felici E, Vergine G, et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25(18) : 2000600
196. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fischer A, 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; 174(10) : e202430
197. Han MS, Choi EH, Chang SH, Jin BL, Lee EJ, Kim BN, et al. Clinical characteristics and viral RNA detection in children with coronavirus disease 2019 in the Republic of Korea. *JAMA Pediatr.* 2021; 175(1) : 73-80
198. Cura Yayla BC, Özsüreççi Y, Aykaç K, Derin Oygur P, Laçinel Gürlevik S, İlbay S, et al. Characteristics and management of children with COVID-19 in Turkey. *Balkan Med J.* 2020; 37(6) : 341-7
199. Maltezou H., et al. Children and Adolescents with SARS-CoV-2 infection : Epidemiology, clinical course and viral loads, *Ped Infect Dis Journal,* 2020 ; 39(12) : e388-e392
200. Antúnez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Urbe AF, Arteaga-Menchaca E, Lavariega-Saráchaga M, Salcedo-Lozada P, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in Latin American children: a multinational study. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(1) : e1-e6
201. Waterfield T, Watson C, Moore R, Ferris K, Tonry C, Watt A, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in children: a prospective multicentre cohort study. *Arch Dis Child.* 2020 : archdischild-2020-320558
202. Schmidt E, Steinhagen K, Rupp J. Heavy exposure of children aged 9 to 12 years with SARS-CoV-2 did not lead to infection. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020; 9: 620-1
203. Yoon Y, Kim KR, Park H, Kim S, Kim YJ. Stepwise school opening online and off-line and an impact on the epidemiology of COVID-19 in the pediatric population. *J Korean Med Sci.* 2020; 35(46) : e414
204. Yung CF, Kam KQ, Nadua KD, Chong CY, Tan NWH, Li J, et al. Novel coronavirus 2019 transmission risk in educational settings. *Clin Infect Dis.* 2021; 72(6) : 1055-8
205. Danis K, Epaulard O, Bénet T, Gaymard A, Campoy S, Botelho-Nevers E, et al. Cluster of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the French Alps, February 2020. *Clin Infect Dis,* 2020 ; 71 (15) : 825-32
206. Heavey L, Casey G, Kelly C, Kelly D, McDarby G. No evidence of secondary transmission of COVID-19 from children attending school in Ireland, 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25(21):2000903
207. Macartney K, Quinn HE, Pillsbury AJ, Koirala A, Deng L, Winkler N, et al. Transmission of SARS-CoV-2 in Australian educational settings: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020 ; 4(11) : 807-16
208. Ehrhardt J, Ekinci A, Krehl H, Meincke M, Finci I, Klein J, et al. Transmission of SARS-CoV-2 in children aged 0 to 19 years in childcare facilities and schools after their reopening in May 2020, Baden-Württemberg, Germany. *Euro Surveill.* 2020; 25 (36) : 2001587
209. Stein-Zamir C, Abramson N, Shoob H, Libal E, Bitan M, Cardash T, et al. A large COVID-19 outbreak in a high school 10 days after schools' reopening, Israel, May 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25(29) : 2001352

210. Ismail SA, Saliba V, Lopez Bernal J, Ramsay ME, Ladhani SN. SARS-CoV-2 infection and transmission in educational settings: a prospective, cross-sectional analysis of infection clusters and outbreaks in England. *Lancet Infect Dis.* 2020; 21: 344-53
211. Public Health Agency of Sweden. COVID-19 in schoolchildren – A comparison between Finland and Sweden. 2020. Disponible à : <http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/c/covid-19-in-schoolchildren/> (consulté le 01/10/2020)
212. Fong MW, Cowling BJ, Leung GM, Wu P. Letter to the editor: COVID-19 cases among school-aged children and school-based measures in Hong Kong, July 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25 (37) : 2001671
213. Ulyte A, et al. Variation in SARS-CoV-2 seroprevalence across districts, schools and classes : baseline measurements from a cohort of primary and secondary school children in Switzerland, *BMJ Open*, 2021 ; 11(7) : e047483
214. Dijkman R et al., Replication-dependent downregulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63. *J. Gen. Virol.* 2012 ; 93: 1924–1929
215. Schuler BA, et al. Age-determined expression of priming protease TMPRSS2 and localization of SARS-CoV-2 in lung epithelium. *J Clin Invest.* 2021 ; 131 : e140766
216. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A, Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA*, 2020 ; (323) : 2427–2429
217. Zhang Q., et al, Association of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphism and enzymatic activity with essential hypertension in different gender, *Medicine (Baltimore)*, 2018 ; 97(42) : e12917
218. Williamson EJ, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020 ; 584 : 430-436
219. Caruso C , Buffa S , Candore G , et al . Mechanisms of immunosenescence. *Immun Ageing* 2009 ; 6 : 10
220. Aspinall R , Andrew D. Thymic involution in aging. *J Clin Immunol*, 2000 ; 20 : 250–6
221. Franceschi C , Garagnani P , Parini P , et al . Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*, 2018 ; 14 : 576–90
222. Pierce CA, Preston-Hurlburt P, Dai Y, Aschner CB, Cheshenko N, Galen B, et al. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients. *Sci Transl Med.* 2020 ; 12 : eabd5487
223. Netea MG, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2020 ; 20 : 375-388
224. Netea et al., Trained immunity: a tool for reducing susceptibility to and the severity of SARS-CoV-2 infection. *Cell.* 2020 ; 181 : 969-977
225. Cohen CA et al., SARS-CoV-2 specific T-cell responses are lower in children and increase with age and time after infection, *Nature Commun*, 2021 ; 12(1) : 4678
226. Tosif S, et al. Immune Responses to SARS-CoV-2 in Three Children of Parents with Symptomatic COVID-19. *Nat Commun* 2020 ; 11 : 5703
227. Zhang Y, Xu J, Jia R, Yi C, Gu W, Liu P, et al. Protective humoral immunity in SARS-CoV-2 infected pediatric patients. *Cell Mol Immunol.* 2020 ; 17 : 768-770
228. Wang R, Jin F, Cao S, Yuan H, Qu J, Zhang J, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 infections among children visiting a hospital. *Pediatr Investig.* 2020 ; 4 : 236-241
229. Posfay-Barbe KM, Andrey DO, Virzi J, Cohen P, Pigny F, Goncalves AR, et al. Prevalence of immunoglobulin G (IgG) against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and evaluation of a rapid MEDsan IgG test in children seeking medical care. *Clin Infect Dis.* 2020 ; 72 : e192-e195

230. Szépfalusi Z, Schmidthaler K, Sieber J, Kopanja S, Götzinger F, Schoof A, et al. Lessons from low seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in schoolchildren: A cross-sectional study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021 ; 32(4) : 762 - 770
231. Weisberg SP, et al. Distinct Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Children and Adults across the COVID-19 Clinical Spectrum. *Nat Immunol* 2021 ; 22(1) : 25-31
232. Cervia C, Nilsson J, Zurbuchen Y, Valaperti A, Schreiner J, Wolfensberger A, et al. Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 ; 147 : 545-557.e9
233. Wu Q, Xing Y, Shi L, et al, Coinfection and other clinical characteristics of COVID-19 in children. *Pediatrics* 2020 ; 146 : e20200961
234. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in children, pregnancy and neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2020 ; 39 : 469–77
235. Kim D, Quinn J, Pinsky B, et al, Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA* 2020 ; 323 : 2085–6
236. Steinman JB, Lum FM, Ho PP-K, et al, Reduced development of COVID-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020 ; 117 : 24620–6
237. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell.* 2020 ; 181 : 1489-501.e15
238. Grifoni A, et al., A sequence homology and bioinformatic approach can predict candidate targets for immune responses to SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe,* 2020 ; 27 : 671–680.e2
239. Ly H, Wu NC, Tsang OT-Y, et al, Cross-Reactive antibody response between SARS-CoV-2 and SARS-CoV infections. *Cell Rep* 2020 ; 31 : 107725
240. Alexander J, et al. Early nutritional interventions with zinc, selenium and vitamin D for raising anti-viral resistance against progressive COVID-19. *Nutrients.* 2020 ; 12:2358
241. Munshi R, et al. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021 ; 93 : 733-740
242. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health.* 2020 ; 13 : 1373-1380
243. Yılmaz K, Şen V. Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children. *Pediatr Pulmonol.* 2020 ; 55 : 3595-3601
244. Feketea G, et al. Vitamin D in corona virus disease 2019 (COVID-19) related multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Front Immunol.* 2021 ; 12 : 648546
245. Gruber CN, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell* 2020 ; 183 : 982-95e14
246. Diorio C, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and COVID-19 Are Distinct Presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest* 2020 ; 130 : 5967-7
247. Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ, Wellman P, Seow J, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2020 ; 26 : 1701-1707
248. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020; 179(7) : 1029-46
249. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr.* 2020; 10(6) : 537-40
250. European Centre for Disease Prevention and Control, Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children – 15 May 2020. *ECDC: Stockholm; 2020*
251. Ouldali N et al, Factors associated with severe SARS-CoV-2 infection, *Pediatrics,* 2021; 147(3) : e2020023432

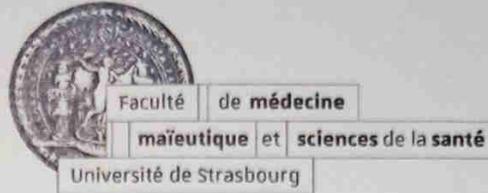
252. Parisi GF, et al. Upper airway involvement in pediatric COVID-19. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020 ; 31(Suppl 26) : 85–8
253. Diaferio L, et al., Cross-sectional survey on impact of paediatric COVID-19 among Italian paediatricians: report from the SIAIP rhino-sinusitis and conjunctivitis committee. *Ital J Pediatr.*, 2020 ; 46 : 146
254. Liu W, et al., Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China, *N Engl J Med*, 2020 ; 382(14) : 1370–1371
255. Belhadjer Z, et al., Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic, *Circulation*, 2020 ; 142(5) : 429–436
256. Verdoni L, 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
257. Toubiana J et al., Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the Covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study, *BMJ*, 2020 ; 369 : m2094
258. Son MBF, et al., Multisystem inflammatory syndrome in children—initial therapy and outcomes, *N Engl J Med*, 2021 ; 385(1) : 23-34
259. Chao JY, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized and critically ill children and adolescents with coronavirus disease 2019 at a tertiary care medical center in New York City. *J Pediatr.* 2020 ; (223) : 14-9
260. Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ.* 2020 ; 370 : m3249
261. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. 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 (9) : 1-6
262. Leon-Abarca JA. Obesity and immunodeficiencies are the main preexisting conditions associated with mild to moderate COVID-19 in children. *Pediatr Obes.* 2020; 15(12):e12713
263. Kim L, et al. Hospitalization rates and characteristics of children aged < 18 years hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 states, March 1-July 25, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69 (32) : 1081-8
264. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020 ; 323(18) : 1775-1776
265. Zhen-Dong Y, Gao-Jun Z, Run-Ming J. Clinical and transmission dynamics characteristics of 406 children with coronavirus disease 2019 in China: a review. *J Infect.* 2020; 81(2) : e11–e15
266. Fontanet A et al., SARS-CoV-2 infection in schools in a northern French city : a retrospective serological cohort study in an area of high transmission, France, January to April 2020, *Eurosurveillance*, 2021 ; 26(15)
267. Feldstein LR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrom in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020; 383(4) : 334-46
268. Institut Pasteur, Protocol : Real-time RT-PCR assays for the detection of SARS-CoV-2, Paris, disponible à l'adresse [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/real-time-rt-pcr-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteur-paris.pdf?sfvrsn=3662fcb6\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/real-time-rt-pcr-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteur-paris.pdf?sfvrsn=3662fcb6_2) (consulté le 25/03/2021)
269. van Kasteren PB, et al. Comparison of seven commercial RT-PCR diagnostic kits for COVID-19. *J Clin Virol.* 2020; 128 : 104412
270. Société Française de Microbiologie, Résultats d'évaluation de la performance analytique pour la détection du SARS-CoV-2 dans le cadre de l'épidémie de Covid-19, comparaison avec la technique de référence du CNR IPP, 2020; disponible à l'adresse <https://www.sfm->

- [microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/06/RESULTATS-CNR-BGI-190620\\_MGI.pdf](https://microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/06/RESULTATS-CNR-BGI-190620_MGI.pdf) (consulté le 25/03/2021)
271. Société Française de Microbiologie, Avis du 25 septembre 2020 de la Société Française de Microbiologie (SFM) relative à l'interprétation de la valeur de ct (estimation de la charge virale) obtenue en cas de RT-PCR SARS-CoV-2 positive sur les prélèvements cliniques réalisés à des fins diagnostiques ou de dépistage, version 3 du 07/10/2020, disponible à l'adresse <https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/10/Avis-SFM-valeur-Ct-excre%CC%81tion-virale--Version-Finale-07102020-V3.pdf> (consulté le 25/03/2021)
272. Gutiérrez-Cobos A, et al. Evaluation of diagnostic accuracy of 10 serological assays for detection of SARS-CoV-2 antibodies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020; 24 : 1-7
273. Jung K et al., Performance evaluation of three automated quantitative immunoassays and their correlation with a surrogate virus neutralization test in coronavirus disease 19 patients and pre-pandemic controls, *J Clin Lab Anal*, 2021 ; 35(9) : e23921
274. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15) : 778-85
275. Meyer B, Torriani G, Yerly S, Mazza L, Calame A, Arm-Vernez I, et al. Validation of a commercially available SARS-CoV-2 serological immunoassay. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26(10) : 1386–94
276. Nie, J. et al. Establishment and validation of a pseudovirus neutralization assay for SARS-CoV-2. *Emerg. Microbes Infect.*, 2020 ; 9 : 680–686
277. Gerbaud L, et al. Hospital and population-based evidence for COVID-19 early circulation in the East of France. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(19) : 7175
278. La Rosa G, et al. SARS-CoV-2 has been circulating in northern Italy since December 2019: evidence from environmental monitoring. *Sci Total Environ.* 2021; 750 : 141711
279. Apolone G, et al. Unexpected detection of SARS-CoV-2 antibodies in the prepandemic period in Italy. *Tumori.* 2020; 11 : 300891620974755
280. Zhang J, et al., Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China, *Science*, 2020 ; 368 : 1481–6
281. Haute Autorité de Santé, Surpoids et Obésité de l'enfant et de l'adolescent, septembre 2011, disponible sur le site : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/reco2clics\\_obesite\\_enfant\\_adolescent.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/reco2clics_obesite_enfant_adolescent.pdf) (consulté le 3 septembre 2021)
282. O'Driscoll M, et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2, *Nature*, 2021; 590 (7844) : 140-145
283. Salje H, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France, *Science*, 2020 ; 369 (6500) : 208-211
284. Warszawski J, et al. ; EPICOV study group. Prevalence of SARS-Cov-2 antibodies and living conditions: the French national random population-based EPICOV cohort, *BMC Infect Dis.*, 2022 ; 22(1) : 41
285. Stanford coronavirus antiviral research database, Spike Variants / Variants with adaptive mutations, disponible sur le site <https://covdb.stanford.edu/page/mutation-viewer/> (consulté le 22/01/2021)
286. Esper F, et al. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease, *J Infect Dis.*, 2005 ; 191 : 499–502
287. Onouchi Y, Genetics of Kawasaki disease: what we know and don't know, *Circ J.*, 2012; (76) : 1581–1586
288. Marsaud C, Koné-Paut I, Maladie de Kawasaki, *J Pediatr Pueric*, 2018 ; 31(5) : 225-234
289. Newburger J.W. et al., Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever,

Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*, 2004 ; 110 : 2747–2771

290. WHO, Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. *Scientific brief*. 2020, disponible à l'adresse <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (consulté le 04/11/2020)

## DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : BIRY ..... Prénom : Morgane .....

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main :** « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.*

Signature originale : 

À STRASBOURG ..... , le 29/04/2022 .....

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**