

MISE AU POINT / UPDATE

Le SARS-CoV-2 en réanimation pédiatrique

SARS-CoV-2 in Pediatric Intensive Care Unit

Mehdi Oualha^{1*} • Arnaud Wiedemann² • Michael Levy³ • Noémie Vanel⁴ • Florence Moulin¹ • Laure de Saint Blanquat¹ Maryline Chomton³ • Sylvain Renolleau¹ • Anne-Sophie Guilbert⁵ • Étienne Javouhey⁶

Ce groupe de travail de rédaction a été élaboré par et au nom du Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP).

Reçu le 24 octobre 2020 ; accepté le 27 novembre 2020.

© SRLF 2021.

Résumé

Dans une moindre mesure que les réanimations adultes, les réanimations pédiatriques ont dû faire face à la pandémie du SARS-CoV-2. Les pédiatres réanimateurs ont été confrontés (i) à la prise en charge d'enfants atteints d'une primo-infection grave puis dans un deuxième temps à ceux présentant des atteintes inflammatoires systémiques post infectieuses et (ii) tandis que d'autres ont été sollicités pour aider à la prise en charge d'adulte atteints d'une forme sévère de SARS-CoV-2. Ils ont ainsi dû faire preuve d'adaptation en un temps record. Nous rapportons dans cette mise au point (i) les données de la littérature de ces deux formes sévères pédiatriques, la primo infection et les manifestations inflammatoires systémiques liées au SARS-CoV-2 ; (ii) l'expérience d'un service de réanimation pédiatrique à la prise en charge d'adultes atteints du SARS-CoV-2 et (iii) et l'impact de la pandémie sur la place des familles des enfants en situation critique dans les services de réanimation pédiatrique.

Mots-clés : SARS-CoV-2, enfants, réanimation

Abstract

In a lesser extent than adults Intensive Care Units (ICUs), Pediatric ICUs (PICUs) had to deal with the SARS-CoV-2 pandemic. Pediatric intensivists managed serious pediatric forms of primary infections and then in a second stage, post-infectious systemic inflammatory attacks. Some of them helped with the management of adults with a severe form of SARS-CoV-2. Therefore, they had to adapt in record time. In this review, we report (i) the literature data on these two severe pediatric forms, the primary infection and the systemic inflammatory manifestations associated with SARS-CoV-2; (ii) the experience of PICUs in the management of critically ill adults with SARS-CoV-2 infection and (iii) and the impact of the pandemic on the place of families of children in critical situation in PICUs.

Keywords: SARS-CoV-2, critically ill children

Introduction

La France, durement touchée par la pandémie à SARS-CoV-2, a dû comme d'autres pays réorganiser son système de soins en un temps record pour faire face à l'afflux massif de formes graves. La disponibilité des lits de réanimation était un enjeu majeur. La rareté pressentie des formes pédiatriques graves a permis à certains services de réanimation pédiatrique de transformer

leur activité pour aider à la prise en charge d'adultes sévèrement atteints du SARS-CoV-2. Parallèlement, des établissements de santé de référence (ESR) ont été mis en place pour prendre en charge les formes sévères pédiatriques d'infection à SARS-CoV-2 justifiant une hospitalisation ; et une augmentation des capacités de lits de réanimation de ces ESR était nécessaire pour continuer à prendre en charge les enfants non atteints par le SARS-CoV-2.

* Dr Mehdi Oualha

Réanimation et Surveillance Continue Médico-Chirurgicale Pédiatriques, Hôpital Universitaire Necker, Paris.

✉ mehdi.oualha@aphp.fr

La liste complète des auteurs est disponible à la fin de l'article.



Les premières données pédiatriques provenant du foyer initial de la pandémie de l'infection à SARS-CoV-2, suggéraient une maladie nettement moins sévère chez l'enfant comparée à l'adulte : très peu de formes nécessitant l'admission en soins intensifs, très peu de décès. Si ces premières observations se sont confirmées en France avec un faible nombre d'enfants admis en réanimation, la survenue décalée de manifestations inflammatoires multi-viscérales sévères était inattendue car non décrite en Asie. Bien que moins fréquentes que les primo-infections, ces manifestations étaient plus sévères et nécessitaient le plus souvent une admission en soins intensifs.

Cette pandémie à SARS-CoV-2 a impacté différemment l'enfant et par conséquent l'activité des soins intensifs pédiatriques. Nous décrivons dans cette mise au point les principales manifestations infectieuses aiguës et post-infectieuses inflammatoires sévères de l'enfant, l'expérience des services de réanimation pédiatriques dans la prise en charge d'adultes sévèrement atteints par le SARS-CoV-2, ainsi que les changements induits dans la place des familles dans leur présence et accompagnement d'enfants gravement atteints par le SARS-CoV-2.

La primo-infection sévère à SARS-CoV-2 chez l'enfant

À la phase précoce de la pandémie, l'infection aiguë à SARS-CoV-2 de l'enfant s'est distinguée par deux phénomènes : une faible incidence et une rareté des formes graves. Ainsi les enfants représentent 5 % des infections diagnostiquées et moins de 1 % des hospitalisations avec une mortalité intra-hospitalière allant de 0.1 à 0.7 % [1]. La paucité des publications pédiatriques contraste avec l'explosion de la littérature dédiée au SARS-CoV-2 et reflète cet impact réduit de l'infection chez les enfants.

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer cette différence de réceptivité et de pathogénicité du SARS-CoV-2 selon l'âge. Parmi elles, les spécificités de la réponse immunitaire au virus semblent jouer un rôle central. L'étape initiale de l'infection à SARS-CoV-2 se situe au niveau des cellules ciliées de l'épithélium nasal où le virus va se multiplier précocement et massivement. Une expression moindre par les cellules du nasopharynx du récepteur du virus, l'ACE2, et de la TMPRSS2 [2, 3], protéase nécessaire à sa fusion avec la membrane cellulaire, un taux élevé d'IgA sécrétaires [4], une production précoce d'interféron de type 1 limiteraient la réplication virale chez l'enfant. La forme soluble de l'ACE2, dont l'activité est élevée chez l'enfant pourrait jouer inversement un rôle protecteur au niveau pulmonaire [5]. L'existence d'une immunité innée « entraînée » par les infections virales et bactériennes rencontrées

dans la petite enfance contribuerait également à une réponse plus efficace au stade précoce de l'infection [6]. Il est désormais admis qu'une réponse inflammatoire excessive joue un rôle prépondérant dans les formes sévères de la maladie. Là encore, l'enfant se distingue par une production mieux régulée de cytokines pro-inflammatoires [6, 7]. Alors que les adultes gravement malades présentent une lymphopénie profonde touchant surtout les CD4 et CD8, chez l'enfant le taux de lymphocytes reste normal, suggérant une perturbation moindre de l'immunité adaptative. Cela est probablement lié au nombre de lymphocytes et notamment de cellules NK constitutionnellement élevé dans l'enfance [5].

Les études épidémiologiques rétrospectives sont en faveur d'une grande proportion de formes asymptomatiques chez les enfants : 40-57 % vs 10,5-15 % chez l'adulte [8]. Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont : fièvre, rhinite, toux, troubles gastro-intestinaux, plus rarement céphalées et myalgies. Un petit nombre d'enfants cependant évoluent vers une forme sévère. L'incidence de ces formes sévères, reflétée par les admissions en réanimation, varie de 0,04 % à 28 % [9], avec un taux de létalité variant de 2,2 % pour le registre américain du *Virtual PICU System* à 18 % [10, 11]. Les décès rapportés chez les enfants n'excèdent pas le nombre de 60 cas [10] et le plus souvent chez des enfants d'âge supérieur à 10 ans [12]. La défaillance respiratoire était présente chez quasiment tous les enfants décédés, bien que n'étant pas la cause principale de décès pour tous [13]. La durée d'hospitalisation en réanimation, d'une dizaine de jours en moyenne, est plus courte que celle rapportée chez l'adulte, 78 % des enfants étaient sortis de réanimation à J 28 dans une étude américaine [13]. Le risque de séquelles à long terme de ces infections aiguës graves à SARS-CoV-2 est encore inconnu chez l'enfant.

Les facteurs associés à une forme grave seraient : le jeune âge (< 1 an) bien qu'une distribution bi-modale ait été observée et qu'une grande proportion des nourrissons était admise en réanimation davantage pour une surveillance que pour un état critique ; la présence d'une comorbidité le plus souvent un déficit immunitaire ; un asthme ou une maladie néoplasique ; la dyspnée ; une pneumonie clinique et/ou radiologique ; une surinfection bactérienne ; un syndrome inflammatoire biologique et une thrombopénie [14-18].

Par ailleurs, il n'a pas été observé une fréquence accrue de maladies sévères à SARS-CoV-2 dans d'autres groupes à risques habituels (transplantation, insuffisance rénale et mucoviscidose), mais sous réserve de cohortes de petits effectifs pour un risque absolu d'infection à SARS-CoV-2 faible dans ces tranches d'âge [19-24]. Les données sur l'obésité proviennent essentiellement des séries américaines et sont contradictoires [15, [25] et il

ne semble pas être un facteur de risque aussi important que chez l'adulte.

Les manifestations pulmonaires sont les principaux motifs d'admission en réanimation pédiatrique, qu'il s'agisse de pneumopathie aiguë, d'exacerbation d'asthme, de syndrome thoracique aigu ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [11, 25], le recours à la ventilation mécanique est alors fréquent (35 à 50 %), et lorsqu'une intubation est nécessaire, le taux de mortalité est de 11 à 56 %.

La pneumopathie aiguë et le SDRA sont similaires aux formes rapportées chez l'adulte, à savoir la survenue sept jours après le début des symptômes [15] d'une aggravation rapide avec une hypoxémie profonde parfois réfractaire à la ventilation conventionnelle et au décubitus ventral, et des marqueurs biologiques inflammatoires très élevés. Contrairement à l'adulte, il n'est pas rapporté de corrélation entre l'aspect radiologique et l'évolution de l'infection [26].

Ces atteintes respiratoires liées au SARS-CoV-2 semblent d'une particulière sévérité à en juger par l'incidence rapportée de 30 % à 76 % de SDRA [13, 15], taux très supérieur à celui de 17 % de SDRA observé au cours des autres viroses respiratoires de l'enfant [27]. Cependant, ce taux est inférieur à ce qui est observé chez l'adulte.

Nous ne disposons pas à ce jour de données spécifiques pédiatriques sur le profil des SDRA liés au SARS-CoV-2. En se basant sur le niveau de pressions expiratoires positives (PEP) utilisé, une compliance pulmonaire conservée serait fréquente chez l'enfant au moins à la phase initiale [13, 28]. Enfin, trois enfants atteints de SDRA réfractaire ont exigé la mise sous ECMO [29].

Un des éléments caractéristiques de l'infection liée au SARS-CoV-2 rapporté chez l'adulte est l'activation de la coagulation en parallèle d'une véritable endothélite, responsable de phénomènes thrombo-emboliques [30]. S'il n'y a aucune donnée anatomopathologique pédiatrique attestant ce phénomène, les profils biologiques des enfants les plus graves témoignent d'anomalies notables de la coagulation : élévation des D-dimères, thrombopénie et syndrome inflammatoire marqué avec hyperferritinémie et hyperfibrinogénémie [31].

Des manifestations sévères extra-pulmonaires ont également été rapportées : myocardite isolée, manifestations neurologiques (encéphalopathie, convulsions, syndrome de Guillain Barré, accident vasculaire cérébral), rhabdomyolyse [17, 32–34], témoignant ainsi de possibles mécanismes inflammatoires systémiques et régionaux activés par le SARS-CoV-2.

Très peu de données sont disponibles chez le nouveau-né que la transmission soit verticale ou post-natale. Si la majorité des cas est décrite comme peu sévère, certains présentent une maladie grave nécessitant une

ventilation invasive [35]. Ainsi, si les formes sévères de la primo-infection sont rares, elles sont d'une gravité comparable à celles de l'adulte.

En plus du traitement de support symptomatique [36], diverses molécules ont été utilisées chez les enfants en réanimation en l'absence de preuves (hydroxychloroquine, remdesevir, lopinavir/ritonavir, glucocorticoïdes, antagoniste du récepteur de l'IL 6 et de l'IL 1, plasma convalescent, immunoglobuline intraveineuse), et ni l'OMS ni les CDC américains, ni la société européenne de réanimation pédiatrique et néonatale (ESPNIC) ne recommandent de traitement spécifique chez l'enfant [37–39]. Actuellement de très rares essais thérapeutiques enregistrés incluent des patients de moins de 18 ans. Aussi un groupe d'experts de la FDA (*Food Drug Administration*) et l'EMA (*European Medicines Agency*) proposent que ces thérapies soient évaluées au cas par cas pour les formes pédiatriques les plus graves en privilégiant tant que possible leur usage dans le cadre d'essais cliniques [40, 41].

En conclusion, chez l'enfant, l'infection aiguë à SARS-CoV-2 est le plus souvent pauci symptomatique, et très rarement sévère. Les facteurs de risque des formes sévères nécessitant une admission en soins intensifs sont essentiellement les comorbidités. L'atteinte respiratoire est la plus fréquente ; elle est d'une gravité supérieure aux autres atteintes respiratoires virales connues et le risque de mortalité associé est alors non négligeable et concerne le plus souvent les enfants d'âge supérieur à 10 ans. Les principales séries pédiatriques publiées sont rapportées dans le [tableau 1](#) [11, 12, 16, 25, 28, 42–49].

L'atteinte inflammatoire multi systémique liée au SARS-CoV-2 (MIS-C) chez l'enfant

En Avril 2020, trois à quatre semaines après le pic épidémique de SARS-CoV-2, des enfants ont été admis en réanimation pédiatrique présentant des tableaux cliniques similaires associant une fièvre élevée, une asthénie franche, des signes digestifs au premier plan avec diarrhées, vomissements et douleurs abdominales, des signes cutanéomuqueux et surtout une défaillance cardio circulatoire aiguë [50–52]. Ceci a conduit plusieurs sociétés savantes et organismes de santé publique à signaler ces cas à partir d'une fiche standardisée décrivant les principaux signes cliniques et anomalies biologiques présentés par ces enfants. En France, plus de 100 cas ont été rapportés [53].

Actuellement, la maladie est nommée *Multi-system inflammatory syndrome* lié au COVID19 (MIS-C) ou *Paediatric immune multisystem syndrome* (PIMS) en Europe. Plusieurs définitions ont été proposées aux États-Unis, en Angleterre et par l'OMS [54–56]. Globalement, il faut évoquer le syndrome si un enfant présente l'association

Tableau 1 - Séries pédiatriques des primo-infections sévères à SARS-CoV-2

Auteurs	n	Âge, années Médiane (extrêmes)	Co- morbidity (%)	SDRA, n (%)	Support ventilatoire maximal			Décès, n (%)
					OHD/VNI, n (%)	VI, n (%)	ECMO, n	
Shekerdemian <i>et al</i>	48	13 [4.2-16.6]	82	NC	15 (31)	18 (38)	1	2 (5)
Göttinger <i>et al</i>	48	4 [0-11]	52	10 (21)	NC	25 (52)	1	4 (8)
Swann <i>et al</i>	116	Distribution bimodale < 1 mois et 10-14 ans	54	NC	57 (49)	58 (50)	2	Dont 1 LAT
Gonzalez- Dambrowska <i>et al</i>	17	4 [0.08-18]	71	8 (47)	11 (65)	8 (47)	0	
Derespina <i>et al</i>	70	15 [9-19]	74	21 (30)	14 (20)	20 (29)	1	6 (5)
Gonzalez Cortes <i>et al</i>	50	6.7 [1.5-11.8]	24	8 (16)	20 (29)	14 (28)	NC	Dont 2 LAT
Oualha <i>et al</i>	27	6 [0.2-17.8]	70	6 (22)	13 (48)	9 (37)	1	1 (6)
Zachariah <i>et al</i>	16	NC	98	NC	3 (19)	9 (56)	NC	2 (3)
Chao <i>et al</i>	13	13 [0.4-19]	84	10 (77)	9 (69)	6 (46)	0	0
De Biasi <i>et al</i>	9	17,3 [0.1-25.6]	55	3 (33)	4 (44)	4 (44)	0	5 (18)
Lanyon <i>et al</i>	11	5 [0.4–11.1]	54	4 (36)	NC	9 (80)	0	Dont 1 LAT
Bhumbra <i>et al</i>	7	16 [7–17]	43	NC	3 (4)	4 (57)	0	1 (6)
Otto <i>et al</i>	25	2- 18	NC	NC	9 (4)	12 (41)	0	1 (8)

ECMO : *extracorporeal membrane oxygenation* ; LAT : limitation des thérapeutiques actives ; n : nombre ; NC : non connu ; OHD : oxygénothérapie à haut débit ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; VNI : ventilation non invasive ; VI : ventilation invasive

de signes cliniques et biologiques inflammatoires et d'atteinte multi-organique (**figure 1**). Les similitudes avec la maladie de Kawasaki avec choc (MKC) et avec le syndrome de choc toxique (*Toxic Shock Syndrome*, TSS) ont été d'emblée signalées [50–52, 57– 60] (**tableau 2**). Des stigmates de syndrome d'activation macrophagique (SAM) et des sérîtes ont également été rapportés [58]. Le lien avec le SARS-CoV-2 est désormais bien admis. Un tiers des enfants avec MIS-C ont une PCR positive et

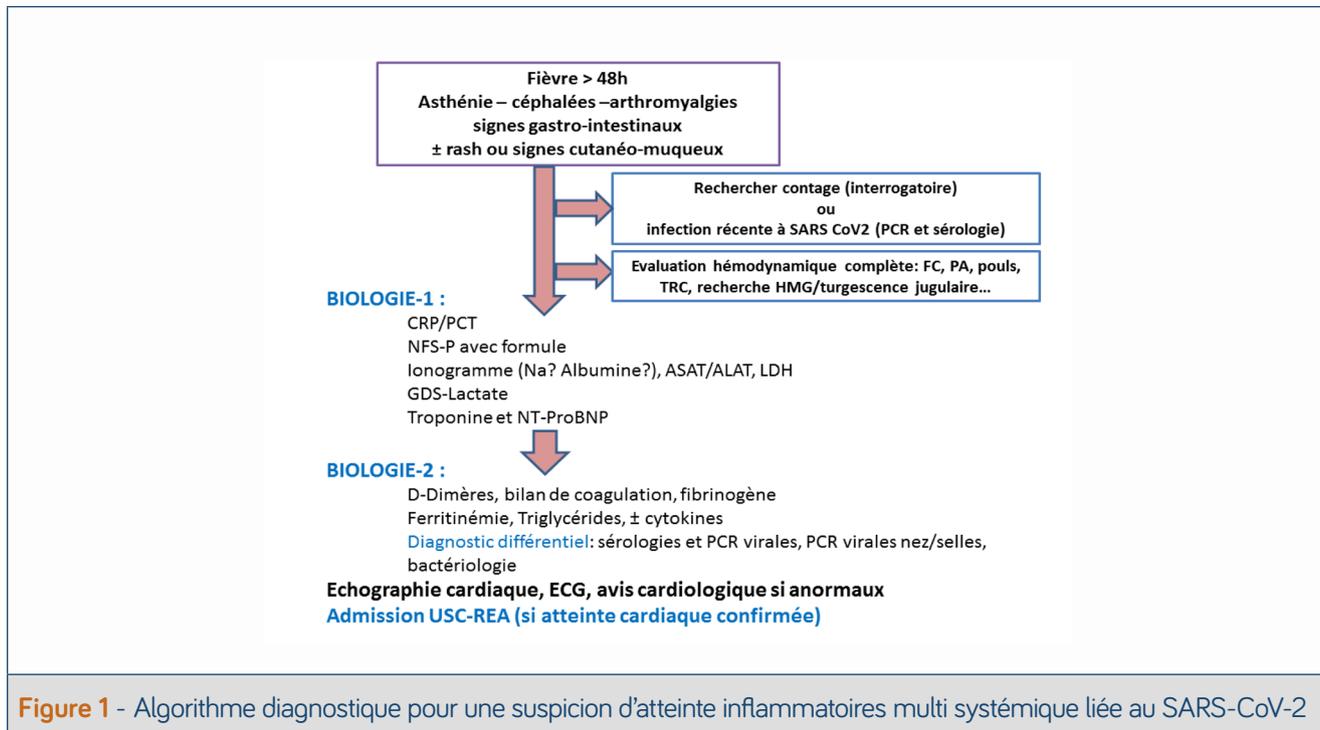
deux tiers une sérologie positive [61]. La correspondance temporelle et spatiale a été bien montrée en Europe comme aux États-Unis [53, 62, 63].

Contrairement à la maladie de Kawasaki où seuls 5 à 7 % des enfants présentent une forme grave, par ailleurs d'un plus jeune âge [64–66], une hospitalisation en unité de soins intensifs pour un état de choc est nécessaire dans 45 à 80 % des cas chez les enfants avec un MIS-C [51 58, 67]. La durée de séjour était courte de quatre à six

Tableau 2 - Différences et similitudes entre les atteintes inflammatoires multi-systémiques liées au SARS-CoV-2, le syndrome de Kawasaki avec ou sans choc et syndrome de choc toxique

	MIS-C	Maladie de Kawasaki (MK)	Maladie de Kawasaki avec choc (7% des MK)	Syndrome de choc toxique
Clinique				
Âge (ans)	7,5 +/-3,5	3,0 +/- 2,5	3,0 +/- 3,4	9 +/- 4,6
Hypotension	+	-	++	++
Atteinte muqueuse	+/-	++	+	+/-
Rash cutané	+	++	+	++ Erythrodermie
Desquamation	+	++	+	++
Trouble de la conscience	+	Rare	+	+
Symptomatologie digestive	++	Rare	+	+
Détresse respiratoire	+	Rare	+	+/-
Myalgies	+	-	-	+
Échographie				
Dilatation/anévrisme coronaire	+/-	+	++	-
Dysfonction ventriculaire	++	+/-	+	Rare
Insuffisance valvulaire	+	+	++	Rare
Biologie				
Leucocytes	Lymphopénie	Polynucléose	Polynucléose	Lymphopénie
Plaquettes	↓	↑	↓	↓
Fibrinogène	↓, normal ou ↑	Normal	Normal ou ↑	↓
D-dimères	↑	Normal	Normal ou ↑	↑
ALAT	Normal ou ↑	Normal ou ↑	Normal ou ↑	Normal ou ↑
Créatininémie	↑	Normal	↑	↑
Hyponatrémie	++	+/-	++	+
Hypoalbuminémie	++	+/-	++	+
Troponine	↑	Normal ou ↑	↑	NC
NT-Pro-BNP	↑↑	Normal ou ↑	↑	NC
Ferritinémie	↑	Normal ou ↑	Normal ou ↑	Normal
CRP	↑↑	↑	↑↑	↑

ALAT : alanine amino tranferase ; CRP : C Reactive Protein ; MIS-C : Multisystem Inflammatory Syndrome in Children ; NT-Pro-BNP : natural terminal pro brain natriuretic peptid



jours en médiane [51, 68]. La cause du choc est parfois mixte, cardiogénique et/ou vasoplégique. Ainsi, certaines séries décrivent jusqu'à 75 % des enfants avec des signes de vasoplégie associant une hypotension à un temps de recoloration cutané immédiat et des extrémités chaudes [51]. L'atteinte cardiaque principale est une dysfonction ventriculaire gauche systolique et diastolique décrite dans 50 à 80 % des cas selon les séries [68–70]. Cette atteinte hémodynamique mixte justifiait des expansions volémiques (médiane de 58 ml/kg dans l'étude de Birmingham) et un soutien catécholaminergique par norépinephrine voire vasopressine en cas d'échec, associé à de l'épinephrine ou de la dobutamine et la milrinone pour leur effet inotrope. Les posologies nécessaires étaient le plus souvent modérées [51, 69]. L'évolution est globalement rapidement favorable avec un sevrage des catécholamines en quelques jours et la récupération d'une fonction cardiaque normale (70 à 100 % des cas à J7 selon les séries) [51, 67, 69]. Prédominantes, ces manifestations cardiovasculaires étaient associées à d'autres atteintes organiques. Ainsi Feldstein *et al* rapportent une atteinte de plus de quatre organes dans 74 % des cas [63], dont l'insuffisance rénale aiguë transitoire dans 20 à 70 % des cas ou un état confusionnel dans 10 % des cas [51, 59].

Le recours à la ventilation mécanique est fréquent puisque 30 à 40 % des patients ont nécessité une intubation pour une durée relativement courte [51, 59, 63]. Le recours à l'assistance circulatoire extra-corporelle, rare, a été rapporté [63, 67, 68, 70].

Une atteinte cardiaque est décrite chez 6 à 38 % des patients [59, 67, 70]. Il s'agit principalement d'hyperéchogénéité ou de dilatations coronaires. De rares anévrysmes sont décrits dont certains apparus jusqu'à J5 de prise en charge, justifiant un suivi échographique rapproché d'autant qu'aucun facteur prédictif de l'apparition d'anévrysme n'a été décrit [59, 67, 70]. L'absence de recul sur l'évolution de ces patients à moyen terme justifie un suivi par une équipe de cardiologie pédiatrique.

Quatre décès sont rapportés ; un dans les suites d'un accident vasculaire cérébral sous ECMO en Angleterre, deux aux États-Unis dans les suites d'états de choc n'ayant pas pu bénéficier des traitements spécifiques, et un autre en France dans les suites d'un arrêt cardiaque sur troubles du rythme et de lésions cérébrales post-anoxiques [53, 71, 72].

L'émergence récente des MIS-C explique l'absence d'essai randomisé et la prise en charge thérapeutique est largement basée sur les connaissances des MK et la physiopathologie suspectée du MIS-C. Néanmoins, toutes les équipes semblent s'accorder sur une première ligne de traitement par Immunoglobuline Intraveineuse (IGIV) à 2 g/kg, avec un débit lent du fait de la tolérance cardiaque. Une deuxième ligne de traitement était jugée nécessaire dans 10 à 55 % des cas [51, 56, 58, 73].

Une corticothérapie systémique est souvent associée en première ligne lorsque le patient présente un état de choc, ou en deuxième ligne associée à une nouvelle cure d'IGIV. Certaines équipes proposent également une

corticothérapie systémique associée aux IGIV d'emblée, lorsque le risque de résistance selon le score de Kobayashi [15] décrit pour la MK est élevé [39, 52, 74]. Les inhibiteurs des récepteurs de l'interleukine (anti IL-1 et anti IL-6) sont à réserver aux patients sévères présentant une résistance au traitement et après concertation multidisciplinaire (figure 2).

La physiopathologie de ce syndrome reste mal comprise. Un processus post-infectieux est hautement suspecté du fait de la survenue décalée de quelques semaines, de la prédominance de cas avec sérologie positive, d'un taux de réplication virale très faible en cas de PCR positive. Ce phénomène pourrait être médié par les anticorps ou lié à une dérégulation immunitaire retardée. Une des caractéristiques de cette maladie est l'importance du syndrome inflammatoire, encore plus marqué que dans la MK classique. Le Dr Rowley a émis l'hypothèse que la persistance d'une réplication virale dans certains compartiments entretenait une réponse interféron importante et une réaction inflammatoire dérégulée responsable de la maladie [75]. La réponse anticorps mesurée chez les enfants présentant un MIS-C semble beaucoup moins importante que celle observée chez les adultes infectés à SARS-CoV-2, suggérant une réponse anticorps tardive après l'infection initiale avec activité neutralisante inefficace [76]. Les auteurs de cette étude rapportaient également une activité neutralisante des anticorps inefficace. Une réponse lymphocytaire T et B aberrante pourrait être liée à des facteurs génétiques.

En effet, la prédominance de populations africaines et hispaniques laisse suspecter une prédisposition génétique, comme cela semble le cas dans certaines formes graves d'infection à SARS-CoV-2 [77].

Carter *et al.* ont décrit le phénotype immunitaire des enfants présentant ce type de syndrome [78]. En comparant les enfants avec sérologie positive et ceux avec sérologie négative, ils montraient que la réponse inflammatoire et la gravité étaient plus importantes dans le groupe avec sérologie positive. La production de cytokines était importante en particulier en IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 et IFN- γ . La lymphopénie était globale touchant les lymphocytes B et T. Ils rapportaient une surexpression du CD64 par les neutrophiles et les monocytes, ainsi qu'une augmentation de l'expression d'HLA-DR par les lymphocytes CD4+CCR7 et les lymphocytes $\gamma\delta$, suggérant une activation majeure de ces cellules.

Consiglio *et al.* ont exploré plus en détails cette réaction immunitaire en la comparant aux enfants ayant présenté une MK, aux adultes avec infection à SARS-CoV-2 et à des enfants sains. Ils montraient que la réponse MIS-C était spécifique et distincte de celle observée dans la maladie de Kawasaki. En particulier, la sécrétion d'IL-17 était moindre chez les enfants avec MIS-C. Ils montraient également que des auto-anticorps étaient détectés dans le sang des enfants avec MIS-C et MK et que ces auto-anticorps étaient dirigés contre des voies de signalisation des kinases (MAP2K2 et contre la famille des caséine-kinases) et contre certaines protéines de structure du

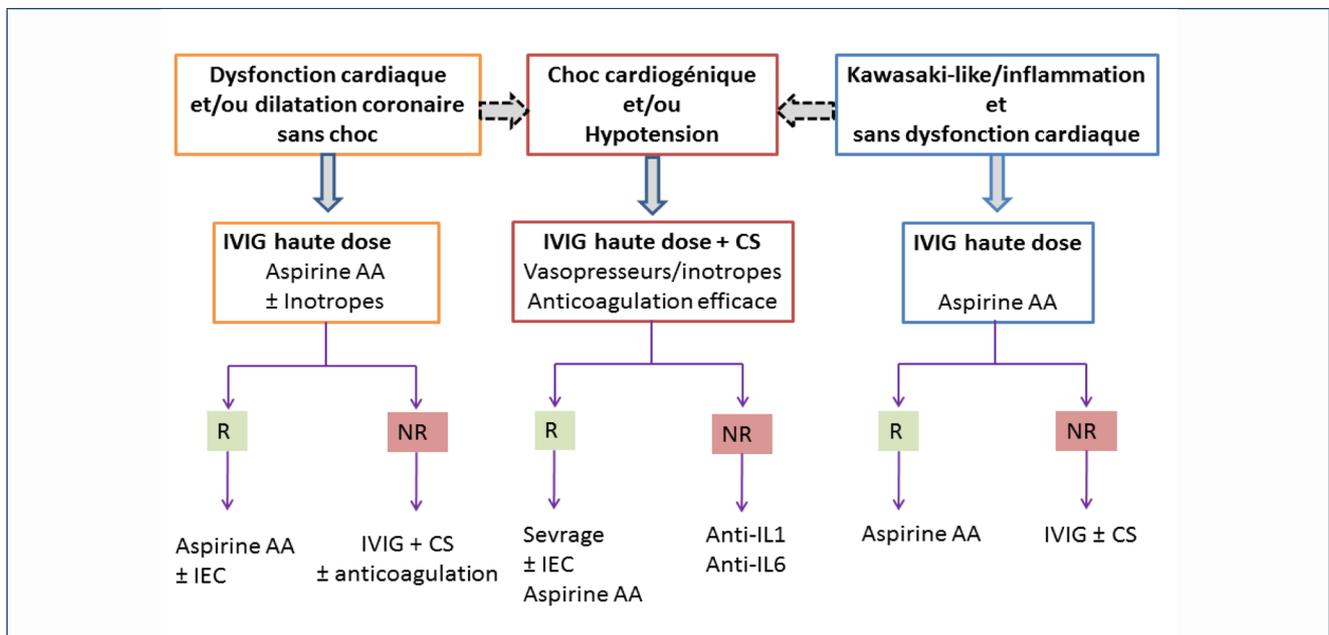


Figure 2 - Proposition thérapeutique des atteintes inflammatoires multi systémiques liées au SARS-CoV-2

R : répondeurs ; NR : non répondeurs

cœur et des vaisseaux (anticorps anti-endogline), ce qui pouvait avoir une signification pathogénique intéressante [79]. Ainsi, le MIS-C pourrait plus s'apparenter à une microangiopathie (myocarde, intestin, cerveau) alors que les MK toucheraient plus les gros vaisseaux (coronaires). La bonne réponse au traitement par immunoglobulines et corticoïdes plaiderait pour cette hypothèse de pathologie médiée par les auto-anticorps.

Enfin, une autre hypothèse est suggérée par l'étude de Cheng *et al.* qui rapportaient qu'un *spike* de SARS-CoV-2 avait une séquence et un motif ultra-structural très proche de celui des super antigènes bactériens (du streptocoque A en particulier), qui serait capable de se lier au récepteur des lymphocytes T et induire une hyper-activation lymphocytaire telle qu'elle est observée dans les TSS [80]. Cette hypothèse expliquerait les similitudes avec les TSS et l'assez bonne réponse aux immunoglobulines, qui semblent également efficaces dans les TSS à streptocoque.

Prise en charge d'adultes dans les unités de réanimations pédiatriques

Lors de cette pandémie sans précédent durant laquelle les unités de réanimation adultes (URA) ont été submergées par le nombre exponentiel de patients atteints de SDRA lié au SARS-CoV-2 [81], les unités de réanimation pédiatrique (URP) ont quant à elles vu chuter leur nombre de patients hospitalisés. Ceci a résulté du très faible nombre de patients pédiatriques atteints du SARS-CoV-2 relevant d'une hospitalisation en réanimation mais également des effets conjoints du confinement et de la déprogrammation massive des blocs opératoires [82-83]. Face à cette situation inédite, le Groupe Français de Réanimation et d'Urgence Pédiatrique (GFRUP) s'est très rapidement positionné pour aider à gérer le flux de patients [84]. De nombreux centres ont envoyé du matériel et du personnel pour prêter main forte dans les URA tandis que neuf URP ont accueilli 94 patients adultes avec SDRA à SARS-CoV-2 dans les régions les plus touchées (*Données d'enquête GFRUP, Guilbert AS*). L'accueil de ces patients a nécessité une adaptation des locaux et du personnel qui a été possible en moins d'une semaine dans plus de 80 % des centres. Nous rapportons ici l'expérience de l'URP de Robert-Debré (APHP) qui a accueilli 31 patients adultes pendant une période de cinq semaines au plus fort du pic épidémique en Ile de France.

Dans la semaine précédant l'ouverture de l'unité, une évaluation des besoins a été faite dans deux URA s'occupant de patients adultes avec SDRA à SARS-CoV-2. Ceci a permis la rédaction de protocoles de prise en charge basés également sur les recommandations d'expert [85] et de procédures (intubation, prélèvement

distal protégé...), de réaliser des vidéos tutorielles à destination du personnel (mise en décubitus ventral, mesures d'hygiène...) et enfin de se doter du matériel indispensable. L'une de ces réanimations est devenue un interlocuteur privilégié qui a été consulté régulièrement au cours de cette période pour les dossiers difficiles et le suivi de l'évolution des recommandations a été assuré via la participation aux réunions téléphoniques inter-réanimation tri-hebdomadaires.

D'un point de vue logistique, l'URP a été relocalisée aux urgences pédiatriques avec une capacité de 15 lits (au lieu des 20 habituels) et l'unité de 20 lits de réanimation adulte a été implémentée dans les locaux de notre URP. Toutes les chambres ont été mises en pression négative, équipées d'un ventilateur et de matériel dédié à l'adulte. En collaboration avec les pharmaciens, un référentiel ainsi qu'une dotation en médicaments spécifiques à l'adulte ont été créés, approvisionnés et mis à disposition de même qu'un circuit de décontamination des équipements.

L'organisation d'une telle unité a été possible grâce à une coopération multidisciplinaire exceptionnelle de tout l'hôpital (médical, paramédical, pharmaciens, kinésithérapeutes, psychologues, biologistes, personnel administratif...). Pour assurer la prise en charge des secteurs adultes et pédiatriques, l'équipe de réanimateurs pédiatriques (dix titulaires) a été renforcée par quatre anesthésistes pédiatres et une anesthésiste adulte permettant d'associer des compétences complémentaires. Le nombre d'interne a pu passer de 9 à 22 et l'effectif des infirmières comme des aides-soignantes de réanimation a été multiplié par deux avec le renfort d'infirmières d'autres services permettant d'assurer 1,2 à 1,6 infirmière par patient et par période de 12 heures. La présence de quatre kinésithérapeutes tous les jours ainsi que d'une « brigade de retournement » composée de personnels volontaires de l'hôpital a permis d'assurer un positionnement adéquat et régulier des patients sans complication majeure de décubitus. Pour optimiser la prise en charge, un service local d'aval géré par du personnel de plusieurs spécialités de l'hôpital a également été implémenté. Par ailleurs, les équipes ont bénéficié du soutien de quatre psychologues qui ont également élaboré des carnets de bord pour les patients. Enfin, l'équipe mobile d'accompagnement et de soins palliatifs transmettait les informations aux familles et recueillait des messages à transmettre au patient via la création d'un site internet. Les familles ont également été reçues dans un espace dédié et des nouvelles téléphoniques étaient données une fois par jour.

Ainsi, 31 patients ont pu être pris en charge et les principales données des adultes admis dans notre service sont résumées dans le [tableau 3](#). Une des spécificités de l'unité était l'accueil des femmes enceintes (n = 4) du

Tableau 3 - Caractéristiques des adultes atteints de forme grave pris en charge dans un service de réanimation pédiatrique

Population, n = 31	Valeurs, n (%), médiane (extrêmes)
Sexe masculin	22 (71)
Âge, années	54.1 (15.3 – 79.2)
Poids, kg	85.0 (60 – 135)
Indice de masse corporelle, kg/m ²	27.7 (21.4 - 45.1)
Co-morbidités	
Hypertension	15 (48)
Diabète	4 (13)
Obésité	10 (32)
Asthme	5 (16)
Bronchopathie chronique obstructive	1 (3)
Coronaropathie	1 (3)
Péri-partum	4/9 (44)
Score SOFA	8 (2-13)
Score SAPS II	35 (13-62)
Support ventilatoire	
Ventilation non-invasive	2 (6)
Oxygénothérapie haut débit	1 (3)
Ventilation mécanique	28 (90)
<i>Durée de la ventilation mécanique, jours</i>	10 (1 – 25)
Intubation dans l'unité	12/28 (42)
Décubitus ventral	18/28 (64)
<i>Nombre de procédure</i>	2 (0 - 10)
Hémodynamique	
Epinephrine	1 (10)
Norépinephrine	26 (84)
Dobutamine	3 (10)
Traitements anti-hypertenseurs	13 (42)
Épuration extra-rénale (EER)	4 (13)
<i>Durée de l'EER, jours</i>	6.5 (3 – 11)
Insuline	18 (58)
Traitement antiviral	30 (97)
Lopinavir/Ritonavir	23 (74)
Hydroxychloroquine	6 (19)
Remdesivir	1 (3)
Corticothérapie	19 (61)
Durée de séjour en réanimation, jours	11 (2 – 25)
Mortalité	
En réanimation	0 (0)
J 28*	3 (10)
Transfert dans une autre unité	17 (55)
Pour ECMO	2 (6)
Pour poursuite des soins**	15 (48)

* 28 jours après l'admission, dont 17 patients transférés dans un centre ECMO, un établissement de soins de longue durée ou une réanimation adulte

** Dans un établissement de soins de longue durée ou une réanimation adulte pour permettre le retour à l'activité pédiatrique

fait de la présence sur place d'une maternité de niveau 3 dont deux ont nécessité une césarienne en urgence.

En conclusion, cette expérience restera une expérience très enrichissante tant du fait de l'entraide globale au niveau de l'hôpital, de l'adaptation rapide nécessaire que de la coopération de personnels d'origines différentes. Dans ce contexte de pandémie, la prise en charge de patients adultes dans une URP semble une alternative raisonnable pour augmenter les capacités d'accueil bien qu'il existe des caractéristiques spécifiques (comorbidités, difficultés techniques, spécificité liée à l'âge...) qui doivent être connues et qui nécessitent l'appui d'une équipe adulte [86].

Place des familles en réanimation pédiatrique durant la pandémie

Dans les services de pédiatrie, les parents jouent désormais un rôle prépondérant auprès de leur enfant hospitalisé et ce y compris en réanimation. À l'heure actuelle, personne ne pourrait imaginer soigner un enfant sans ce partenariat de soins établi avec la famille. D'ailleurs la Charte Européenne de l'enfant hospitalisé et la législation française indiquent que l'enfant a le droit à la présence de ses parents ou de leur substitut, jour et nuit, quel que soit son âge ou son état [87–89].

La pandémie virale à SARS-CoV-2 qui a frappé la France à partir du mois de mars 2020, a été moins sévère pour les enfants que pour les adultes, et ce malgré des antécédents parfois lourds. Une grande majorité des diagnostics hospitaliers a été faite durant cette période chez des enfants asymptomatiques à la suite d'un cas dans leur famille. Par ailleurs, très peu d'enfants sont décédés d'une infection SARS-CoV-2 [11].

Cette pandémie a cependant mis à mal le système sanitaire français et entraîné des mesures sociétales inédites et un confinement total. À l'hôpital, à la demande des hautes autorités, pour limiter les risques de transmission, dans tous les services, les visites ont été restreintes voire interdites. Le risque de contamination des soignants, des parents et des enfants, le peu de connaissances initiales sur ce nouveau virus et les spécificités inhérentes à la prise en charge de l'enfant gravement malade, ont obligé les services de réanimation pédiatrique à repenser la présence des parents dans leurs unités.

Malgré l'interdiction de visites, il a, d'emblée, été impensable de laisser un enfant gravement malade sans un parent à ses côtés. À la différence de la majorité des services de réanimation adulte, les services de réanimation pédiatrique ont donc décidé d'autoriser la présence d'un seul parent 24h/24h pour tout enfant hospitalisé ; le parent présent s'engageait alors à ne pas

sortir de la chambre. Si les parents voulaient procéder à un échange, ils devaient le réaliser à l'extérieur de l'hôpital. Le port permanent du masque était obligatoire pour le parent présent avec la nécessité de le changer toutes les quatre heures ainsi que le respect des mesures barrières (friction hydro alcoolique et port d'une blouse). Au fil du temps, les règles se sont assouplies et les parents ont pu se relayer sur le palier du service. La salle d'attente et les différentes pièces (salle à manger, douche) habituellement mises à disposition des parents ont été cependant condamnées. En revanche la visite des frères et sœurs ont été interdites, excepté dans le cas de fin de vie. Dans les très rares cas de décès, la présence d'autres membres de la famille a été autorisée moyennant un port de masque permanent. Ces règles ont été appliquées pour tous les enfants hospitalisés avec ou sans infection à SARS-CoV-2. Les parents étaient informés dès l'arrivée de l'enfant des nouvelles modalités de fonctionnement et leurs raisons. Certains services ont en plus rédigé une note explicative avec les coordonnées des psychologues à leur intention.

Cette attitude adoptée dans le contexte particulier de confinement total ne semble pas avoir augmenté le risque de transmission croisée entre les enfants et les soignants et a certainement été bénéfique pour la prise en charge des enfants hospitalisés en réanimation.

Les réunions de délibération pluridisciplinaire ont été maintenues bien qu'un peu plus difficiles à organiser, compte tenu du confinement. Les intervenants extérieurs ont été sollicités via les plateformes numériques. Les entretiens formalisés avec les deux parents ont toujours été réalisés en présentiel avec port du masque obligatoire. Le bien-fondé du transfert en réanimation d'un enfant avec de lourds antécédents ou avec une infection à SARS-CoV-2 a pu être discuté de la même manière et sans pression puisqu'aucune réanimation pédiatrique française n'a été saturée en termes de places pour accueillir les enfants gravement malades durant cette période.

Les services de réanimation pédiatrique ont pu s'adapter aux contraintes institutionnelles pour pouvoir garantir aux enfants en situation critique et à leur famille les meilleurs soins. Le partenariat habituel avec les parents a été maintenu tout en garantissant le mieux possible la sécurité du personnel travaillant durant cette période.

Conclusion

Les formes graves liées au SARS-CoV-2 chez l'enfant sont différentes de celles décrites chez l'adulte. Ainsi, il existe beaucoup moins de formes sévères à la phase initiale avec des facteurs prédisposants différents, et des manifestations inflammatoires sévères et hémody-

namiques post-infectieuses propres à l'enfant (tableau 4). Ces différences suggèrent fortement une réaction immunitaire spécifique et particulière de l'enfant dont l'étude est utile et nécessaire pour ajuster les traitements de la primo-infection et améliorer ceux des manifestations inflammatoires. Aussi, la compréhension de ces différences peut donner des informations précieuses dans la recherche des thérapeutiques efficaces des formes graves de l'adulte.

L'expérience positive de certains services de réanimation pédiatrique dans la prise en charge d'adultes sévèrement atteints du SARS-CoV-2 est un exemple remarquable de solidarité et d'une capacité d'adaptation du système de soins français en période de crise sanitaire ; c'est aussi l'occasion de souligner une certaine continuité dans l'exercice de la réanimation de l'enfant à l'adulte et il nous faut encourager et renforcer le partenariat entre la réanimation pédiatrique et la réanimation adulte.

Tableau 4 - Différences entre les primo-infections et les atteintes inflammatoires multi systémiques liées au SARS-CoV-2

	Primo infection	Atteinte inflammatoire multi-systémique post infectieuse
Nombre d'admission en réanimation (France)	81*	72**
Age	Variable, nourrisson	Grand enfant
Terrain	Comorbidités	Sans antécédents
Fièvre	Variable	Elevée
Signes digestifs	Possibles	Fréquents
Signes cutanéomuqueux	Très rares	Fréquents
Atteinte respiratoire	Très fréquente	Très rare
Atteinte hémodynamique	Rare	Fréquente
Atteinte rénale	Très rare	Fréquente
Atteinte neurologique	Très rare	Rare
Atteinte multiviscérale	Rare	Fréquente
Syndrome inflammatoire	Modéré, variable	Très élevé
Hyper coagulabilité	Possible	Fréquente
PCR SARS-CoV-2	Positive dans > 90 %	Positive dans < 30 %
Sérologie SARS-CoV-2	Négative	Positive dans > 70 %
Durée de séjour en réanimation	> 7 jours	< 7 jours
Nombre de décès (France)	7	1
Mortalité	1 à 18 % des formes graves	Très rare (< 1 %)

* à la date du 1er juin 2020 (étude PANDOR, communication aux journées de pédiatrie d'Urgence 21 septembre 2020)

** à la date du 17 mai 2020 (référence 53)

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts.

Affiliations

¹Réanimation et Surveillance Continue Médico-Chirurgicale Pédiatriques
Hôpital Universitaire Necker, APHP

Centre-Université de Paris. Paris, France

²Réanimation Pédiatrique Spécialisée, Hôpital d'enfants
CHRU Nancy, INSERM U1256, Nancy, France

³Réanimation et Surveillance continue Pédiatriques
Hôpital Universitaire Robert-Debré, APHP

Nord-Université de Paris, Paris, France

⁴Service de Réanimation pédiatrique
APHM Hôpital Timone 2, Marseille, France

⁵Réanimation Pédiatrique Polyvalente Spécialisée
Hôpitaux Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France

⁶Urgences et Réanimation Pédiatrique, Groupement Hospitalier Est
Hôpital Femme Mère Enfant, Hôpitaux Civils de Lyon
Université Claude Bernard Lyon 1 - IFSTTAR
Bron, France

Références

- Ludvigsson JF, (2020) Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 109: 1088–1095. DOI : [10.1111/apa.15270](https://doi.org/10.1111/apa.15270)
- Bunyavanich S, Do A, Vicencio A, (2020) Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA* 323: 2427–2429. DOI : [10.1001/jama.2020.8707](https://doi.org/10.1001/jama.2020.8707)
- Schuler BA, Habermann AC, Plosa EJ et al (2020) Age-related expression of SARS-CoV-2 priming protease TMPRSS2 in the developing lung. *bioRxiv*. 2020.05.22.111187. DOI : [10.1101/2020.05.22.111187](https://doi.org/10.1101/2020.05.22.111187)
- Cervia C, Nilsson J, Zurbuchen Y et al (2020) Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. S0091-6749(20)31623-7. DOI : [10.1016/j.jaci.2020.10.040](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.040)
- Cristiani L, Mancino E, Matera L et al (2020) Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J*. 55: 2000749. DOI : [10.1183/13993003.00749-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.00749-2020)
- Fialkowski A, Gernez Y, Arya P et al (2020) Insight into the pediatric and adult dichotomy of COVID-19: Age-related differences in the immune response to SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Pulmonol*. 55: 2556–2564. DOI : [10.1002/ppul.24981](https://doi.org/10.1002/ppul.24981)
- Buonsenso D, Sali M, Pata D et al (2020) Children and COVID-19: Microbiological and immunological insights. *Pediatr Pulmonol*. 55: 2547–2555. DOI : [10.1002/ppul.24978](https://doi.org/10.1002/ppul.24978)
- Sola AM, David AP, Rosbe KW et al (2020) Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Children Without Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *JAMA Pediatr*. DOI : [10.1001/jamapediatrics.2020.4095](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.4095)
- Pathak EB, Salemi JL, Sobers N et al (2020) COVID-19 in Children in the United States: Intensive Care Admissions, Estimated Total Infected, and Projected Numbers of Severe Pediatric Cases in 2020. *J Public Health Manag Pract*. 26: 325–333. DOI : [10.1097/phh.0000000000001190](https://doi.org/10.1097/phh.0000000000001190)
- Virtual Pediatric Systems, VPS COVID-19 Dashboard. Consulté le 13/01/2021. En ligne : <https://covid19.myvps.org/>
- Oualha M, Bendavid M, Berteloot L et al (2020) Severe and fatal forms of COVID-19 in children. *Arch Pediatr* 27: 235–238. DOI : [10.1016/j.arcped.2020.05.010](https://doi.org/10.1016/j.arcped.2020.05.010)
- Bhumra S, Malin S, Kirkpatrick L et al (2020) Clinical Features of Critical Coronavirus Disease 2019 in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 21: e948–e953. DOI : [10.1097/pcc.0000000000002511](https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000002511)
- Derespina KR, Kaushik S, Plichta A et al (2020) Clinical Manifestations and Outcomes of Critically Ill Children and Adolescents with COVID-19 in New York City. *J Pediatr*. 226: 55–63.e2. DOI : [10.1016/j.jpeds.2020.07.039](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.07.039)
- Dong Y, Mo X, Hu Y et al (2020) Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 145: e20200702. DOI : [10.1542/peds.2020-0702](https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702)
- Chao JY, Derespina KR, Herold BC et al (2020) 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* 223: 14–19.e2 DOI : [10.1016/j.jpeds.2020.05.006](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.006)
- Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A et al (2020) COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 4: 653–661. DOI : [10.1016/s2352-4642\(20\)30177-2](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30177-2)
- Sanna G, Serrau G, Bassareo PP et al (2020) Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr* 179: 1079–1087. DOI : [10.1007/s00431-020-03699-0](https://doi.org/10.1007/s00431-020-03699-0)
- Song X, Delaney M, Shah RK et al (2020) Comparison of Clinical Features of COVID-19 vs Seasonal Influenza A and B in US Children. *JAMA Netw Open* 3: e2020495. DOI : [10.1001/jamanetworkopen.2020.20495](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.20495)
- Nicastro E, Di Giorgio A, Zambelli M et al (2020) Impact of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Outbreak on Pediatric Liver Transplant Recipients in Lombardy, Northern Italy. *Liver Transpl* 26: 1359–1362. DOI : [10.1002/lt.25840](https://doi.org/10.1002/lt.25840)
- de Rojas T, Pérez-Martínez A, Cela E et al (2020) COVID-19 infection in children and adolescents with cancer in Madrid. *Pediatr Blood Cancer* 67: e28397. DOI : [10.1002/pbc.28397](https://doi.org/10.1002/pbc.28397)
- Turner D, Huang Y, Martín-de-Carpi J et al (2020) Corona Virus Disease 2019 and Paediatric Inflammatory Bowel Diseases: Global Experience and Provisional Guidance (March 2020) from the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 70: 727–733. DOI : [10.1097/mpg.0000000000002729](https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000002729)
- Poli P, Timpano S, Goffredo M et al (2020) Asymptomatic case of Covid-19 in an infant with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 19: e18. DOI : [10.1016/j.jcf.2020.03.017](https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.03.017)
- Melgosa M, Madrid A, Álvarez O et al (2020) SARS-CoV-2 infection in Spanish children with chronic kidney pathologies. *Pediatr Nephrol* 35: 1521–1524. DOI : [10.1007/s00467-020-04597-1](https://doi.org/10.1007/s00467-020-04597-1)
- Marlais M, Wlodkowski T, Vivarelli M et al (2020) The severity of COVID-19 in children on immunosuppressive medication. *Lancet Child Adolesc Health*. 4: e17–e18. DOI : [10.1016/s2352-4642\(20\)30145-0](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30145-0)
- Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC et al (2020) 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* 174: e202430. DOI : [10.1001/jamapediatrics.2020.2430](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2430)

26. Katal S, Johnston SK, Johnston JH, Gholamrezanezhad A, (2020) Imaging findings of SARS-CoV-2 infection in pediatrics: A systematic review of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in 850 patients. *Acad Radiol.* 27: 1608-1621. DOI : [10.1016/j.acra.2020.07.031](https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.07.031)
27. Koh JWJC, Wong JJ-M, Sultana R et al (2017) Risk factors for mortality in children with pneumonia admitted to the pediatric intensive care unit. *Pediatr Pulmonol* 52: 1076–1084. DOI : [10.1002/ppul.23702](https://doi.org/10.1002/ppul.23702)
28. DeBiasi RL, Song X, Delaney M et al (2020) Severe Coronavirus Disease-2019 in Children and Young Adults in the Washington, DC, Metropolitan Region. *J Pediatr* 223: 199-203.e1. DOI : [10.1016/j.jpeds.2020.05.007](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.007)
29. Di Nardo M, Hoskote A, Thiruchelvam T et al (2020) Extracorporeal membrane oxygenation in children with COVID-19: Preliminary report from the collaborative EuroELSO prospective survey. *ASAIO J.* DOI : [10.1097/mat.0000000000001309](https://doi.org/10.1097/mat.0000000000001309)
30. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al (2020) Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 191: 145–147. DOI : [10.1016/j.thromres.2020.04.013](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013)
31. Patel PA, Chandrakasan S, Mickells GE et al (2020) Severe Pediatric COVID-19 Presenting With Respiratory Failure and Severe Thrombocytopenia. *Pediatrics.* 146: e20201437. DOI : [10.1542/peds.2020-1437](https://doi.org/10.1542/peds.2020-1437)
32. Christy A (2020) COVID-19: A Review for the Pediatric Neurologist. *J Child Neurol.* 35: 934-939. DOI : [10.1177/0883073820939387](https://doi.org/10.1177/0883073820939387)
33. Mirzaee SMM, Gonçalves FG, Mohammadifard M et al (2020) Focal Cerebral Arteriopathy in a COVID-19 Pediatric Patient. *Radiology.* 297: E274-E275
34. Gefen AM, Palumbo N, Nathan SK et al (2020) Pediatric COVID-19-associated rhabdomyolysis: a case report. *Pediatr Nephrol.* 35: 1517-1520. DOI : [10.1007/s00467-020-04617-0](https://doi.org/10.1007/s00467-020-04617-0)
35. Kanburoglu MK, Tayman C, Oncel MY et al (2020) A Multicentered Study on Epidemiologic and Clinical Characteristics of 37 Neonates With Community-acquired COVID-19. *Pediatr Infect Dis J.* 39: e297-e302
36. Taffarel P, Jorro Barón F, (2020) Critically-ill pediatric patients with COVID-19. An update. *Arch Argent Pediatr.* 118: e454–e462. DOI : [10.5546/aap.2020.eng.e454](https://doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e454)
37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) (2020) COVID-19 and Special Populations. PDF en ligne consulté le 13/01/2021. PDF : https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/section/section_45.pdf
38. World Health Organization (2020) Clinical management of COVID-19. PDF en ligne consulté le 13/01/2021. PDF : <https://www.who.int/publications-detail-redirect/clinical-management-of-covid-19>
39. Rimensberger PC, Kneyber MCJ, Deep A et al (2020) Caring for Critically Ill Children With Suspected or Proven Coronavirus Disease 2019 Infection: Recommendations by the Scientific Sections' Collaborative of the European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care. *Pediatr Crit Care Med.* 22: 56-67. DOI : [10.1097/pcc.0000000000002599](https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000002599)
40. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW et al (2020) Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. *J Pediatric Infect Dis Soc.* p1aa045. DOI : [10.1093/jpids/p1aa045](https://doi.org/10.1093/jpids/p1aa045)
41. Dulek DE, Fuhlbrigge RC, Tribble AC et al (2020) Multidisciplinary Guidance Regarding the Use of Immunomodulatory Therapies for Acute COVID-19 in Pediatric Patients. *J Pediatric Infect Dis Soc.* p1aa098. DOI : [10.1093/jpids/p1aa098](https://doi.org/10.1093/jpids/p1aa098)
42. Otto WR, Geoghegan S, Posch LC et al (2020) The Epidemiology of SARS-CoV-2 in a Pediatric Healthcare Network in the United States. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 9: 523-529. DOI : [10.1093/jpids/p1aa074](https://doi.org/10.1093/jpids/p1aa074)
43. González Cortés R, García-Salido A, Roca Pascual D et al (2020) A multicenter national survey of children with SARS-CoV-2 infection admitted to Spanish Pediatric Intensive Care Units. *Intensive Care Med.* 46: 1774-1776. DOI : [10.1007/s00134-020-06146-8](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06146-8)
44. González-Dambrauskas S, Vásquez-Hoyos P, Camporesi A et al (2020) Pediatric Critical Care and COVID-19. *Pediatrics.* 146: e20201766. DOI : [10.1542/peds.2020-1766](https://doi.org/10.1542/peds.2020-1766)
45. Lanyon N, du Pré P, Thiruchelvam T et al (2020) Critical paediatric COVID-19: varied presentations but good outcomes. *Arch Dis Child.* archdischild-2020-319602. DOI : [10.1136/archdischild-2020-319602](https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319602)
46. Swann OV, Holden KA, Turtle L et al (2020) Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ.* 370: m3249. DOI : [10.1136/bmj.m3249](https://doi.org/10.1136/bmj.m3249)
47. Derespina KR, Kaushik S, Plichta A et al (2020) Clinical Manifestations and Outcomes of Critically Ill Children and Adolescents with COVID-19 in New York City. *J Pediatr.* 226: 55-63.e2. DOI : [10.1016/j.jpeds.2020.07.039](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.07.039)
48. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK et al (2020) Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr.* 174: 868-873. DOI : [10.1001/jamapediatrics.2020.1948](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948)
49. Chao JY, Derespina KR, Herold BC et al (2020) 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.* 223: 14-19.e2. DOI : [10.1016/j.jpeds.2020.05.006](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.006)
50. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C et al (2020) Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 395: 1607-1608. DOI : [10.1016/s0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31094-1)
51. Grimaud M, Starck J, Levy M et al (2020) Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care.* 10: 69. DOI : [10.1186/s13613-020-00690-8](https://doi.org/10.1186/s13613-020-00690-8)
52. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A et al (2020) An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. 395: 1771-1778. DOI : [10.1016/s0140-6736\(20\)31103-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31103-x)
53. Belot A, Antona D, Renolleau S et al (2020) SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill.* 25: 2001010. DOI : [10.2807/1560-7917.es.2020.25.22.2001010](https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2020.25.22.2001010)
54. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), (2020) Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Consulté le 13/01/2021. En ligne : <https://www.cdc.gov/mis-c/>
55. World Health Organization (2020) Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Consulté le 13/01/2021. En

- ligne : <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
56. Royal College of Paediatrics and Child Health (2020) Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS) - guidance for clinicians. Consulté le 13/01/2021. En ligne : <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims>
 57. Toubiana J, Poirault C, Corsia A et al (2020) Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 369: m2094. DOI : [10.1136/bmj.m2094](https://doi.org/10.1136/bmj.m2094)
 58. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N et al (2020) Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis* 79: 999–1006. DOI : [10.1136/annrheumdis-2020-217960](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217960)
 59. Whittaker E, Bamford A, Kenny J et al (2020) Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 324: 259–269. DOI : [10.1001/jama.2020.10369](https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369)
 60. Gatterre P, Oualha M, Dupic L et al (2012) Kawasaki disease: an unexpected etiology of shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 38: 872–878. DOI : [10.1007/s00134-012-2473-8](https://doi.org/10.1007/s00134-012-2473-8)
 61. Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME et al (2020) Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2: A Systematic Review. *The Journal of Pediatrics*. 226: 45–54. e1. DOI : [10.1016/j.jpeds.2020.08.003](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.003)
 62. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ et al (2020) Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 383: 347–358
 63. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM et al (2020) Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 383: 334–346. DOI : [10.1056/nejmoa2021680](https://doi.org/10.1056/nejmoa2021680)
 64. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D et al (2009) Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics* 123: e783–789. DOI : [10.1542/peds.2008-1871](https://doi.org/10.1542/peds.2008-1871)
 65. Gamez-Gonzalez LB, Moribe-Quintero I, Cisneros-Castolo M et al (2018) Kawasaki disease shock syndrome: Unique and severe subtype of Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 60: 781–790. DOI : [10.1111/ped.13614](https://doi.org/10.1111/ped.13614)
 66. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW et al (2017) Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 135: e927–e999. DOI : [10.1161/cir.0000000000000484](https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000484)
 67. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F et al (2020) Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 142: 429–436. DOI : [10.1161/circulationaha.120.048360](https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.048360)
 68. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK et al (2020) Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 4: 669–677. DOI : [10.1016/s2352-4642\(20\)30215-7](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30215-7)
 69. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY et al (2020) Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 41: 1391–1401. DOI : [10.1007/s00246-020-02391-2](https://doi.org/10.1007/s00246-020-02391-2)
 70. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF et al (2020) Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr*. 1–16. DOI : [10.1007/s00431-020-03766-6](https://doi.org/10.1007/s00431-020-03766-6)
 71. Levin M, (2020) Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome — A New Challenge in the Pandemic. *N Engl J Med*. 383: 393–395. DOI : [10.1056/nejme2023158](https://doi.org/10.1056/nejme2023158)
 72. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR et al (2020) Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr*. 224: 24–29. DOI : [10.1016/j.jpeds.2020.06.045](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.045)
 73. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG et al (2020) American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 72: 1791–1805. DOI : [10.1002/art.41454](https://doi.org/10.1002/art.41454)
 74. Kobayashi T, Saji T, Otani T et al (2012) Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 379: 1613–1620. DOI : [10.1016/s0140-6736\(11\)61930-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61930-2)
 75. Rowley AH, (2020) Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 20: 453–454. DOI : [10.1038/s41577-020-0367-5](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0367-5)
 76. Weisberg SP, Connors T, Zhu Y et al (2020) Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with COVID-19. *medRxiv*. 2020.07.12.20151068. DOI : [10.1101/2020.07.12.20151068](https://doi.org/10.1101/2020.07.12.20151068)
 77. Zhang Q, Bastard P, Liu Z et al (2020) Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 370: eabd4570. DOI : [10.1126/science.abd4570](https://doi.org/10.1126/science.abd4570)
 78. Carter MJ, Fish M, Jennings A et al (2020) Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 26: 1701–1707. DOI : [10.1038/s41591-020-1054-6](https://doi.org/10.1038/s41591-020-1054-6)
 79. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F et al (2020) The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 183: 968–981.e7. DOI : [10.1016/j.cell.2020.09.016](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.016)
 80. Cheng MH, Zhang S, Porritt RA et al (2020) An insertion unique to SARS-CoV-2 exhibits superantigenic character strengthened by recent mutations. *bioRxiv*. 2020.05.21.109272. DOI : [10.1101/2020.05.21.109272](https://doi.org/10.1101/2020.05.21.109272)
 81. Ceylan Z, (2020) Estimation of COVID-19 prevalence in Italy, Spain, and France. *Sci Total Environ*. 729: 138817. DOI : [10.1016/j.scitotenv.2020.138817](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138817)
 82. Nelson B, (2020) The positive effects of covid-19. *BMJ*. 369: m1785. DOI : [10.1136/bmj.m1785](https://doi.org/10.1136/bmj.m1785)
 83. Lu X, Zhang L, Du H et al (2020) SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 382: 1663–1665. DOI : [10.1056/nejmc2005073](https://doi.org/10.1056/nejmc2005073)
 84. Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatrique (GFRUP) (2020) Mesures exceptionnelles suite à la pandémie à COVID-19. Consulté le 13/01/2021. En ligne : <http://gfrup.sfpediatricie.com/actualites/covid-19mesures-exceptionnelles>

85. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM et al (2020) Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Crit Care Med 48: e440–e469. DOI : [10.1097/ccm.0000000000004363](https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004363)
86. Remy KE, Verhoef PA, Malone JR et al (2020) Caring for Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019 in a PICU: Recommendations by Dual Trained Intensivists. Pediatr Crit Care Med 21: 607–619. DOI : [10.1097/pcc.0000000000002429](https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000002429)
87. Charte de l'enfant hospitalisé (1988) - APHP DAJ.
88. Circulaire n° 83-24 du 1er août 1983 relative à l'hospitalisation des enfants - APHP DAJ.
89. Circulaire DH/EO 3 n° 98-688 du 23 novembre 1998 relative au régime de visite des enfants hospitalisés en pédiatrie - APHP DAJ.

