

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prévalence du SARS-Cov2 et des autres virus respiratoires chez les
enfants admis aux urgences pédiatriques au printemps 2020.**

Présentée et soutenue publiquement le 15 Octobre à 16h
au Pôle Recherche
par **Juliette VIART**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Alain MARTINOT

Assesseurs :

Madame le Docteur Stéphanie COOPMAN

Madame le Docteur Marion LAGREE

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur François DUBOS

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Abréviations

| | |
|-------------------|--|
| ACE2 | <i>Angiotensin Conversion Enzyme 2</i> |
| ARN | Acide Ribonucléique |
| CHU | Centre Hospitalier et Universitaire |
| CI | Intervalle de Confiance |
| COVID-19 | <i>Coronavirus Disease 2019</i> |
| CPP | Comité de Protection des Personnes |
| HCoV | Coronavirus Humains |
| IQR | <i>Interquartile Range</i> |
| MERS | Syndrome respiratoire du Moyen Orient |
| OMS | Organisation Mondiale de la Santé |
| PED | Paediatric Emergency Departments |
| RT-PCR | <i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i> |
| SDRA | Syndrome de détresse respiratoire aigue |
| SARS | Syndrome respiratoire aigu sévère |
| SARS-CoV-1 | Severe acute respiratory syndrome coronavirus 1 |
| SARS-CoV-2 | Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 |
| VRS | Virus Respiratoire Syncytial |

Sommaire

| | |
|--|----|
| Avertissement | 2 |
| Abréviations | 4 |
| Sommaire..... | 5 |
| Préambule..... | 6 |
| Résumé..... | 7 |
| Introduction | 8 |
| 1- Introduction générale : | 8 |
| 2- Les coronavirus : qu'est-ce que c'est ? | 8 |
| 3- SARS-CoV-2 | 10 |
| a) Epidémiologie..... | 10 |
| b) Transmissions et contagiosité..... | 10 |
| c) Maladie du Covid 19..... | 12 |
| d) Etat des connaissances chez les enfants | 14 |
| 4- Objectifs de l'étude | 16 |
| Article en anglais..... | 17 |
| 1- Abstract | 19 |
| 2- Key Notes (max 70 words)..... | 20 |
| 3- Introduction..... | 21 |
| 4- Methods..... | 22 |
| a) Design and objectives..... | 22 |
| b) Inclusion criteria | 22 |
| c) Outcomes and required study sample size..... | 23 |
| d) Study procedure..... | 23 |
| e) Laboratory tests | 24 |
| f) Statistics | 24 |
| 5- Results | 25 |
| 6- Discussion | 32 |
| 7- Conclusion..... | 34 |
| Discussion en Français | 35 |
| 1- Principaux résultats de l'étude | 35 |
| 2- Forces et limites de l'étude | 37 |
| 3- Perspectives | 38 |
| a) Pour le SARS-CoV-2 | 38 |
| b) Pour les autres virus respiratoires..... | 40 |
| Conclusion | 42 |
| Liste des Tables | 43 |
| Liste des Figures..... | 44 |
| Références..... | 45 |
| Annexes | 52 |
| Annexe 1: PCR assays for the detection of SARS-CoV-2 RNA | 52 |
| Annexe 2 : Synopsis de l'étude..... | 53 |
| Annexe 3: Accord du CPP | 57 |
| Annexe 4 : Accord de la CNIL | 59 |
| Annexe 5 : Soumission dans la revue « Acta Paediatrica » | 60 |

Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une soumission pour publication d'article international en anglais. Il suit le plan suivant :

-une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs : présenter d'une part, le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et d'autre part, le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais.

-l'abstract en anglais, tel qu'il sera soumis en complément de l'article reproduit juste après.

-l'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion).

-une discussion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article.

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon¹.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

¹ Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

Résumé

Contexte : Le SARS-CoV-2 a été à l'origine d'une pandémie mondiale début 2020. Bien que peu touchés, les enfants ont été suspectés d'être vecteurs de la maladie, en étant pauci ou asymptomatiques. L'objectif principal de cette étude était d'étudier la prévalence du SARS-CoV-2 et des autres virus respiratoires dans la population pédiatrique.

Matériels et Méthodes : Il s'agissait d'une étude de cohorte prospective, multicentrique, se déroulant au sein des urgences pédiatriques de 8 CHU de France d'Avril à Juillet 2020. Chaque enfant inclus, quel que soit son motif d'admission, bénéficiait d'un prélèvement nasopharyngé pour analyse de la PCR SARS-CoV-2 et d'une PCR Multiplex pour les autres virus respiratoires. Les prévalences du SARS-CoV-2 et des autres virus respiratoires, que l'enfant ait ou non des symptômes évocateurs, étaient déterminées ainsi que les facteurs de risque associés à un test positif.

Résultats : Sur les 924 enfants inclus (médiane d'âge 4 ans [1-9], 55% de garçons), 908 PCR SARS-CoV-2 (98,3%) ont été réalisées. Seules 3 étaient positives (0.3% ; 95% CI : 0.01-0.1). Ces 3 enfants n'avaient aucun symptôme évocateur de Covid. 836 (90%) PCR Multiplex ont pu être effectuées : 129 étaient positives (15.4% ; 95% CI : 13.1-18.0). Le virus principalement retrouvé était le rhinovirus. Les virus respiratoires étaient significativement plus retrouvés chez les jeunes enfants, et chez ceux présentant des symptômes respiratoires avec fièvre.

Conclusion : L'étude retrouvait un taux faible de détection du SARS-CoV-2 chez l'enfant. A l'inverse, et malgré des mesures de distanciation importantes et les gestes barrières sur la période d'étude, la détection par PCR Multiplex des autres virus respiratoires restait importante

Introduction

1- Introduction générale :

La maladie Covid 19, causée par le virus SARS-CoV-2 a été responsable d'une pandémie mondiale à partir de Mars 2020, avec plus de 210 millions de personnes infectées et 4,7 millions de décès dans le monde au 29 Septembre 2021 (1).

Elle a constitué l'un des principaux enjeux de santé publique sur cette période compte tenu de sa morbi-mortalité élevée.

La prévalence du SARS-CoV-2 a été bien étudiée en population générale et plus particulièrement chez les adultes mais peu de données ont été publiées en population pédiatrique.

2- Les coronavirus : qu'est-ce que c'est ?

Les coronavirus sont des virus à ARN, enveloppés, mono brin, appartenant à la famille des Coronaviridae. Les animaux sont les réservoirs habituels de ces virus. Ces virus sont classés en alphacoronavirus, betacoronavirus (souvent retrouvés chez les mammifères), gammacoronavirus et deltacoronavirus (retrouvés principalement chez les oiseaux) (2).

Quatre coronavirus circulent de manière saisonnière chez les humains : HCoV 229E, HKU1, NL63 et OC43 qui proviennent à l'origine d'une transmission d'un animal-aux humains. Les coronavirus habituels sont responsables de signes respiratoires ou digestifs généralement bénins. Ils sont retrouvés principalement entre Décembre et Mai et peuvent être isolés chez 4 à 6% des enfants hospitalisés pour infection

respiratoire et chez 6 à 8% des enfants en ambulatoire (3,4). En population pédiatrique, les formes asymptomatiques ont été estimées à 13% (5).

Les coronavirus sont en perpétuelle modification. Au fur et à mesure des différentes vagues, par erreur au niveau de l'ARN polymérase et parce qu'il ne possède pas de système de correction d'erreur de synthèse de son ARN, le code génétique du SARS-CoV-2 mute en permanence. La plupart des mutations sont silencieuses et ne changent que très peu la structure protidique du virus. Si une mutation change la structure tridimensionnelle de protéines essentielles telles que la protéine S, le nouveau type de coronavirus est appelé « variant » et acquiert une pathogénicité et une contagiosité différente (6).

Au début du 21^e siècle, deux nouveaux coronavirus ont ainsi émergé et ont été à l'origine de deux épidémies de syndromes respiratoires aigus sévères (SARS).

La première a été l'épidémie de SARS-CoV apparue en Chine en 2002. Elle a été responsable d'infections respiratoires avec plus de 8 000 cas dont 774 décès (10%) dans 29 pays, principalement d'Asie du Sud-Est. (7). Le taux de mortalité globale a été estimé à 10% et à 50% chez les plus de 60 ans. Aucune donnée de prévalence n'a été publiée chez l'enfant et les formes asymptomatiques ont été estimées à 2% (8–10).

La seconde a été l'épidémie de coronavirus du Moyen-Orient (MERS-CoV). Apparue en 2012 en Arabie Saoudite, elle a été la cause de 2 468 infections dont 851 décès dans 27 pays soit une mortalité allant de 20 à 40%. Sur cette même période, aucun

enfant avec infection respiratoire n'a été positif sur les 2235 testés (11), et les formes asymptomatiques ont été estimées à 42% (12,13).

3- SARS-CoV-2

a) Épidémiologie

Le coronavirus actuel, appelé SARS-CoV-2, appartient au groupe des bêtacoronavirus, responsable de la maladie Covid-19. Cette épidémie est apparue dans la province de Wuhan en Chine, en Décembre 2019 (14). Son génome est à 80% similaire à celui du SARS-CoV et à 50% similaire à celui du MERS-CoV (15). Le taux de mortalité du SARS-CoV-2 a été moindre par rapport aux deux autres épidémies, de l'ordre de 1 et 3%. Mais sa contagiosité, c'est à dire le taux de personnes contaminées, a été beaucoup plus élevée. Ainsi, la propagation a été très rapide à travers le monde. En Janvier 2020 le premier cas a été détecté en France. En Mars 2020 l'état de pandémie a été déclaré par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Pour rappel, l'OMS définit une pandémie comme la propagation mondiale d'une nouvelle maladie alors qu'une épidémie correspond à la propagation d'une maladie infectieuse dans une région donnée durant une période donnée.

b) Transmissions et contagiosité

Comme pour les épidémies de SARS-CoV et de MERS-CoV, la transmission du SARS-CoV-2 est essentiellement inter humaine. La diffusion du virus s'effectue principalement par inhalation de gouttelettes ou d'aérosols (16) mais aussi par contact

direct avec des surfaces contaminées (17). Pour devenir pathogène, le SARS-CoV-2, comme tous les autres virus doit ensuite pénétrer à l'intérieur de la cellule hôte pour pouvoir se répliquer.

L'enveloppe virale des coronavirus et notamment du SARS-CoV-2 est composée de glycoprotéines appelées protéines Spike ou protéines S. Cette protéine est activée par une protéase puis se lie au récepteur ACE2, présent à la surface de la cellule cible (18,19).

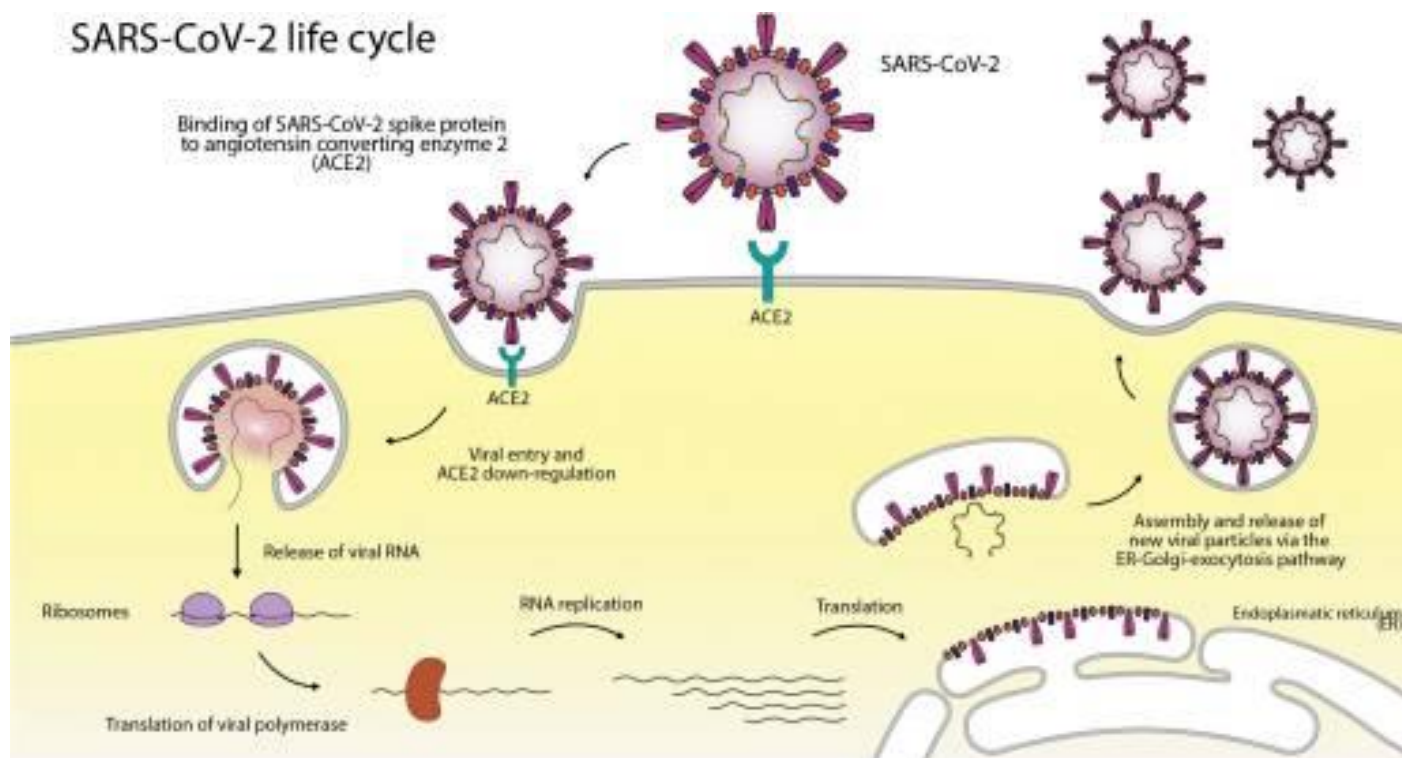


Figure 1: Cycle de vie du SARS-CoV-2 : de la fixation sur le récepteur ACE2 à la réplication. D'après : Beyerstedt S. et al. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(5):905-919

Ce récepteur est impliqué dans la régulation de la pression artérielle et est présent sur les cellules du tractus respiratoire, digestif et cardiaque ce qui explique la grande diversité des symptômes rencontrés. Le récepteur ACE2 est très présent dans l'oropharynx et le rhinopharynx, site de réplication primaire du virus et moins présent dans le bas de l'arbre respiratoire. Il serait également moins exprimé chez l'enfant (20).

Pour limiter cette propagation, et réduire les contacts entre les personnes, des mesures ont été prises dans de nombreux pays comme en France. Parmi celles-ci, on peut citer : les mesures de distanciation sociale avec les confinements et l'incitation au télétravail, les fermetures d'écoles et de tous les lieux de loisir et de commerce dits non essentiels ainsi que la mise en place de gestes barrières tels que le port du masque obligatoire et le lavage des mains et des surfaces.

c) Maladie du Covid 19

Après une période d'incubation du SARS-CoV-2 d'environ 5 à 7 jours, (21) l'infection peut s'exprimer de différentes façons allant d'une simple rhinopharyngite à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). D'autres atteintes notamment,

digestives, neurologiques ont également été décrites (Figure 2).

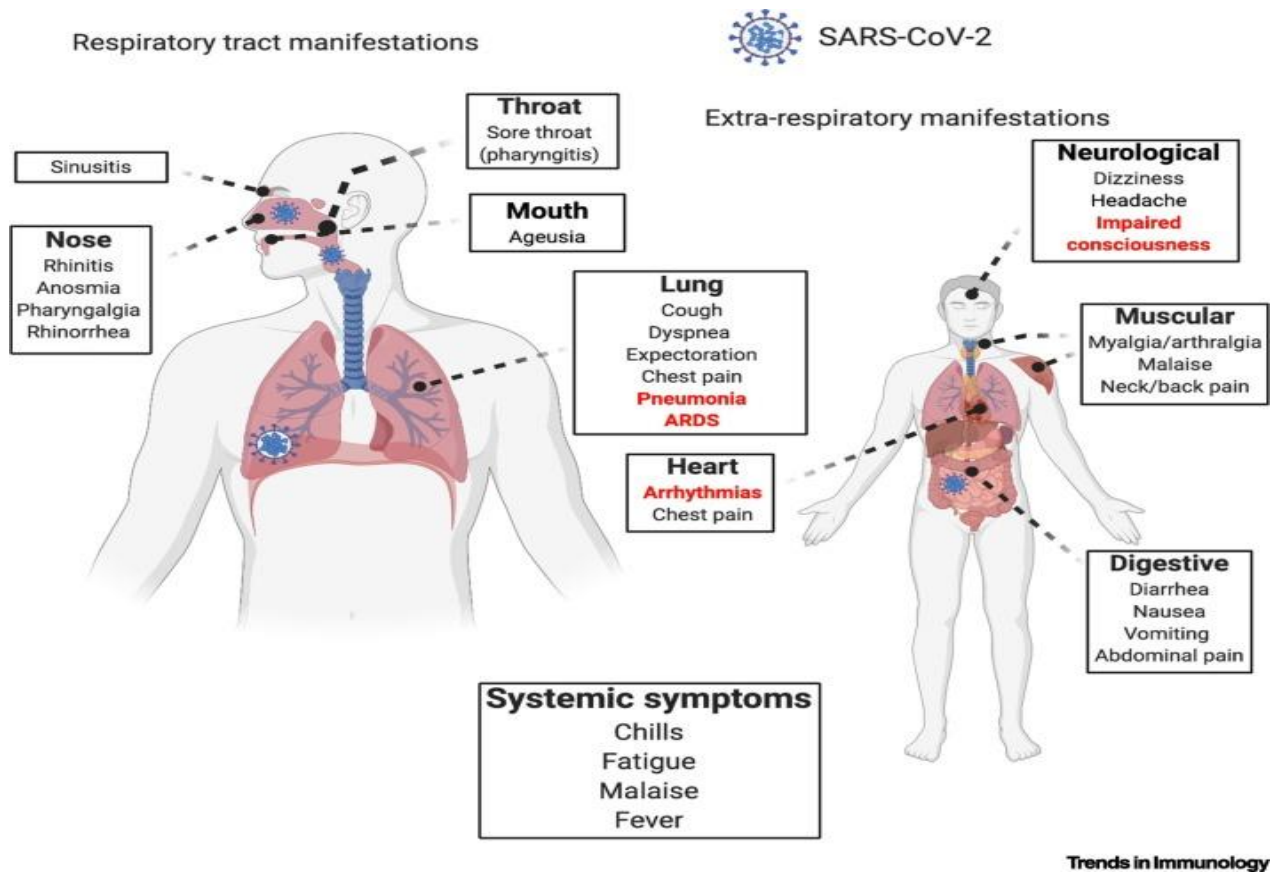


Figure 2: Symptômes cliniques du COVID-19. D'après Harrison A.G et al. *Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. Trends Immunol, 2020, 41(12):1100-1115.*

L'infection est plus sévère quand elle atteint les personnes âgées (22) ou présentant des comorbidités telles qu'une hypertension artérielle, un diabète, un cancer ou une obésité.

Les symptômes grippaux tels que la toux et la fièvre sont les plus fréquemment retrouvés dans la population générale. Les troubles digestifs sont plus fréquents chez les enfants ; 40 à 45 % des patients sont pauci voir asymptomatiques au moment du dépistage (23,24), ce qui a rendu difficile le diagnostic et l'isolement précoce et a

accentué la diffusion rapide du virus.

d) Etat des connaissances chez les enfants

Les virus respiratoires retrouvés de manière saisonnière sont responsables tous les ans d'épidémies de rhinopharyngite, de bronchiolite et d'infections respiratoires aiguës.

On retrouve notamment (25):

- En hiver : les virus de la grippe A et B, le VRS et les coronavirus saisonniers
- Au printemps : les rhinovirus, les métapneumovirus et les parainfluenzae
- En été : l'entérovirus
- A l'automne : l'entérovirus et le rhinovirus
- Toute l'année : les adénovirus et bocavirus

Les co-infections sont possibles avec une fréquence mal appréciée dans la littérature, avec parfois 2 voire 3 virus retrouvés chez un patient donné. Ces épidémies saisonnières sont le plus souvent retrouvées chez le nourrisson et le petit enfant lors du début de la collectivité. Les enfants sont les principaux vecteurs de ces virus qui se transmettent également par inhalation de gouttelettes ou par contact avec des surfaces souillées.

Concernant le SARS-CoV-2, les premières études de prévalence se sont intéressées au taux de positivité au sein de patients symptomatiques ou à risque d'être positifs. Il y a eu peu d'études réalisées en population générale.

Contrairement aux virus saisonniers, les enfants ont semblé être moins contaminés que les adultes par le SARS-CoV-2. Des études réalisées en Chine, aux Etats-Unis et en Europe, ont été dans ce sens et ont retrouvé une proportion d'environ 2% d'enfants positifs parmi les patients testés (26–28). Les données françaises ont concordé avec ces données, avec très peu de cas pédiatriques recensés et hospitalisés.

Les premières études réalisées lors du premier confinement ont montré que les enfants avaient eu des formes moins graves que les adultes (29) et ont suggéré que 9 à 16% des enfants étaient pauci ou asymptomatiques. (30) Il a donc été supposé que les enfants avaient pu être moins testés et sous diagnostiqués et ainsi être de potentiels vecteurs et source de dissémination du SARS-CoV-2(31,32).

Le rôle de l'enfant dans la dissémination de l'infection au COVID-19 est ainsi resté incertain.

Les conditions de poursuite des activités des établissements scolaires, ont été associées au taux de prévalence du Covid 19 chez les enfants symptomatiques ou asymptomatiques et à leur rôle supposé dans la dissémination de l'infection. Ainsi, le 18 Mars 2020, 107 pays dans le monde ont fermé leurs écoles, affectant 862 millions d'enfants scolarisés. En France, la fermeture des écoles a été complète pendant 2 mois au printemps 2020. La moyenne de la durée de fermeture des établissements scolaires était d'environ 10 semaines en Europe et de 14 semaines dans le monde.

C'est devant l'incertitude épidémiologique de cette infection chez l'enfant que nous avons proposé une étude de prévalence globale du SARS-CoV-2 en population pédiatrique.

4- Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude a été d'évaluer la prévalence du SARS-CoV-2 chez les enfants admis aux urgences pédiatriques de CHU de France pendant la période pandémique.

Les objectifs secondaires ont été :

- L'évaluation de la prévalence du COVID-19 dans les sous-populations suivantes d'enfants admis aux urgences :
 - les enfants admis pour signes respiratoires en période pandémique,
 - les enfants nécessitant une hospitalisation au décours de leur passage aux urgences pédiatriques pour signes respiratoires en période pandémique,
 - les enfants asymptomatiques au niveau respiratoire, consultant aux urgences pédiatriques pour un autre motif, tel que de la traumatologie par exemple.
- L'évaluation de la fréquence des autres virus respiratoires chez les enfants admis aux urgences
- Le lien entre la présence de signes respiratoires et l'identification de virus respiratoires.

Article en anglais

A very low prevalence of SARS-CoV-2 infection but a high prevalence of other respiratory virus infections in children admitted to paediatric emergency departments

Juliette Viart,^a Ilka Engelmann,^b Flora Joannes,^c Christèle Gras-Le Guen,^d Hervé Haas,^e Marie Chinazzo,^f Aymeric Cantais,^g Amélie Gatin,^h Camille Brehin,ⁱ Ilyes Benhalima,^b Mahdi Ouafi,^b Alain Martinot,^{a,j} François Dubos^{a,j*}

Affiliations

- 1- Univ. Lille, CHU Lille, Paediatric Emergency Unit & Infectious Diseases, Lille, France
- 2- Univ. Lille, CHU Lille, Laboratory of virology, ULR3610, Lille, France
- 3- Service de Pédiatrie-Urgences, Hôpital Louis-Mourier, AP-HP, Colombes, France
- 4- CHU de Nantes, Department of Paediatric Emergency, Nantes, France
- 5- Paediatric Emergency Department, Hôpitaux pédiatriques de Nice CHU-Lenval, Nice, France
- 6- University Hospital Center of Tours, Department of Paediatrics, Tours, France
- 7- Paediatric Emergency Department, University Hospital of Saint-Etienne, France; Laboratory Group on Mucosal Immunity and Pathogens (GIMAP EA3064), Faculty of Medicine of Saint-Etienne, University of Lyon, France.
- 8- Paediatric Emergency Department, CHU Nancy, Nancy, France
- 9- Paediatric Emergency Department, Children's Hospital, Toulouse University Hospital (CHU), France.

10-Univ. Lille, ULR2694 - METRICS: Évaluation des technologies de santé et des pratiques médicales, F-59000 Lille, France

***Correspondence to:** François Dubos, MD, PhD

Urgences pédiatriques & maladies infectieuses,

Hôpital R. Salengro, Avenue Emile Laine, 59000 Lille, France

E-mail: francois.dubos@chu-lille.fr; Phone: +33-320-444-664

Fax : +33-320-444-719

Short title: Prevalence of SARS-CoV-2 and other respiratory virus infections

Funding: This study was funded by the French government through the Programme Investissement d'Avenir (grant reference: I-SITE ULNE/ANR-16-IDEX-0004 ULNE) and by the Fondation de Lille.

Conflict of interest: The authors have no conflicts of interest to declare with regard to this research.

1- Abstract

Aim: To investigate the prevalence of infections by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and other respiratory viruses among children admitted to paediatric emergency departments.

Methods: From April to July 2020, a prospective, multicentre cohort study was conducted in the paediatric emergency departments of eight French university hospitals. Regardless of the reason for admission, a nasopharyngeal swab sample from each child was screened using RT-PCR tests for SARS-CoV-2 and other respiratory viruses. We determined the prevalence of SARS-CoV-2 and other respiratory viruses, and identified risk factors associated with a positive test.

Results: Of the 924 included children (median [interquartile range] age: 4 years [1-9]; boys: 55%), 908 (98.3%) were tested for SARS-CoV-2. Only 3 samples were positive (0.03%; 95%CI: 0.01-0.1) and none of these children had symptoms of coronavirus disease 2019. Of the 836 samples (90%) tested for other viruses, 129 (15.4%) were positive (primarily human rhinovirus). Respiratory viruses were significantly more common in young children and in children with respiratory tract symptoms and fever.

Conclusion: The prevalence of SARS-CoV-2 among children admitted to emergency departments was low. In contrast, and despite social distancing and other protective measures, the prevalence of other respiratory viral infections was high.

Key words: Children; COVID-19; prevalence; respiratory virus; SARS-CoV-2

2- Key Notes (max 70 words)

- Children infected by SARS-CoV-2 often have only mild symptoms or no symptoms. However, children are considered as possible significant SARS-CoV-2 vectors.
- Of 924 included children, 20% with suggestive symptoms of possible SARS-CoV-2 infection, the SARS-CoV-2 prevalence was 0.03%.
- Despite distancing, the prevalence of other respiratory viruses was high (15.6%). The detection of other respiratory virus was significantly correlated with respiratory symptoms.

3- Introduction

Since its initial detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in China in December 2019, the ensuing coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has led to hundreds of millions of cases and millions of deaths worldwide.(1) The estimated prevalence of human coronavirus infection among children with respiratory signs is between 2% and 22%, depending on the country and the age group.(5,33) As is the case for other viral respiratory diseases, children have been considered as possible vectors for the dissemination of this new respiratory virus.(34,35) Indeed, these data prompted most governments to close schools during periods of lockdown in 2020.(36)

It was reported that children were less likely to be infected by the SARS-CoV-2 during the first epidemic waves in China, Europe, and the United-States.(26,27,37) However, these data mainly concerned children with suspected SARS-CoV-2 infections.(38) The estimated proportion of asymptomatic cases of COVID-19 in initial reports ranged from 9% to 16%.(39,30,40) Children with mild or asymptomatic disease were suspected to be vectors for SARS-CoV-2. Data on paediatric SARS-CoV-2 infection and transmission rates are often pooled and thus do not take account of the children's specific features and differences between age groups. The true prevalence of SARS-CoV-2 infection among children is therefore still subject to debate.(32) In order to generate new data and to clarify this issue, we assessed this prevalence among in children admitted to paediatric emergency departments (PEDs). The prevalence of infections with other respiratory viruses was assessed for comparative data.

4- Methods

a) Design and objectives

We conducted a prospective, multicentre cohort study in the PEDs at eight university hospitals in France (in the cities of Lille, Nancy, Nantes, Nice, Paris-Colombes, Saint-Etienne, Toulouse, and Tours). The study ran from April 15th to July 13th, 2020. It complied with good clinical practice and the tenets of the Declaration of Helsinki. Furthermore, the study was approved by an independent ethics committee (*CPP Sud Ouest et Outre-Mer II*, Toulouse, France; reference: RCB-2020-A00811-38) and registered with the French National Data Protection Commission (*Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*, Paris, France; reference: DEC20-092). The study's primary objective was to determine the prevalence of SARS-CoV-2, detected using a reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) test in nasopharyngeal samples of children. The secondary objectives were to determine (i) the prevalence of infection by SARS-CoV-2 and other viruses detected by RT-PCR in nasopharyngeal samples from children with respiratory tract symptoms, (ii) the prevalence of SARS-CoV-2 infection in children without symptoms suggestive of a SARS-CoV-2 infection, and (iii) the outcomes for children with respiratory tract symptoms suggestive of a SARS-CoV-2 infection.

b) Inclusion criteria

The main inclusion criteria were age under 18, admission to one of the eight PEDs during office hours (regardless of the reason), and the provision of written informed assent (for children over the age of 6). Furthermore, at least one parent had to give his/her written, informed consent to the child's participation in the study. Children were

not included if at least one parent or the child objected to participation. The main exclusion criteria were admission outside office hours (i.e., at night or at the weekend), clotting disorders, the absence of social security coverage, or inability to communicate easily in French. The children or parents could withdraw their assent or consent at any time in the study; in such an event, the children in question were excluded from our analysis.

c) Outcomes and required study sample size

The primary endpoint was a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in the child's nasopharyngeal swab. The secondary endpoints were (i) a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 or other respiratory viruses among children with respiratory tract symptoms, (ii) a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in children without symptoms suggestive of SARS-CoV-2 infection, and (iii) hospital admission or death of the patient within 28 days of the PED visit.

Our sample size calculation was based on the precision of the estimated prevalence and its 95% confidence interval (CI), using the Clopper-Pearson exact method. We chose an absolute precision (half the CI) of 2%. Considering an estimated prevalence of SARS-CoV-2 infection of between 5% and 10% in children (5,33,38) and using the highest reported prevalence [95%CI] of 10% [8.1-12.1], we calculated that a study population of 914 was required. It should be borne in mind that consideration of a lower prevalence would have required the inclusion of fewer patients.

d) Study procedure

Upon admission to one of the eight PEDs, children meeting all the inclusion criteria were invited to participate in the study. After the provision of written, informed consent,

we filled out a standardized questionnaire. A nasopharyngeal sample was collected using flocked swabs in 3 mL of viral transport medium (Yocon, Beijing, China), and sent to the laboratory. The sample was either stored at -80°C until the final inclusion (when the patient was asymptomatic) or tested immediately (i.e., in cases with symptoms suggestive of SARS-CoV-2 infection or in children due to undergo surgery). A follow-up phone-call was made on days 7, 14 and 28 post-admission, in order to determine the children's outcomes.

e) Laboratory tests

Immediately before RT-PCR, the specimens were thawed and heat-inactivated for 30 minutes at 60°C. The Institut Pasteur Paris protocol (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) was used with various commercial RT-PCR assays to detect SARS-CoV-2 RNA (Supplementary Table 1). For the detection of other respiratory viruses, RNA was extracted with the StarMag 96 Extraction Kit (Seegene Inc., Seoul, Korea) on a Microlab Nimbus instrument. The Allplex™ RP1, RP2, RP3 assays (Seegene Inc.) were used according to the manufacturer's instructions to detect RNA from influenza viruses A and B, respiratory syncytial viruses (RSVs) A and B, human adenovirus, enterovirus, parainfluenza viruses 1, 2, 3 and 4, human metapneumovirus, bocavirus, human rhinovirus, and coronaviruses NL63, 229E and OC43.

f) Statistics

Categorical variables were expressed as the frequency (percentage). Prevalence data were expressed as a percentage [95% CI]. Quantitative variables were expressed as

median and interquartile range. A chi-squared test was used for intergroup comparisons of categorical variables, with calculation of the odds ratio (OR) and its 95% CI. A nonparametric Mann-Whitney test was used to compare values of continuous variables. The threshold for statistical significance was set to $p < 0.05$. All statistical analyses were performed with Epi-Info 6.04 software (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA).

5- Results

Of the 924 patients included, 913 provided a nasopharyngeal sample. 908 of the 913 samples (98%) were tested for SARS-CoV-2 and 836 (90%) were tested for other respiratory viruses (Fig. 1). The characteristics of the study population (median [IQR] age: 4 years [1-9]; boys: 55%) are summarized in Table 1.

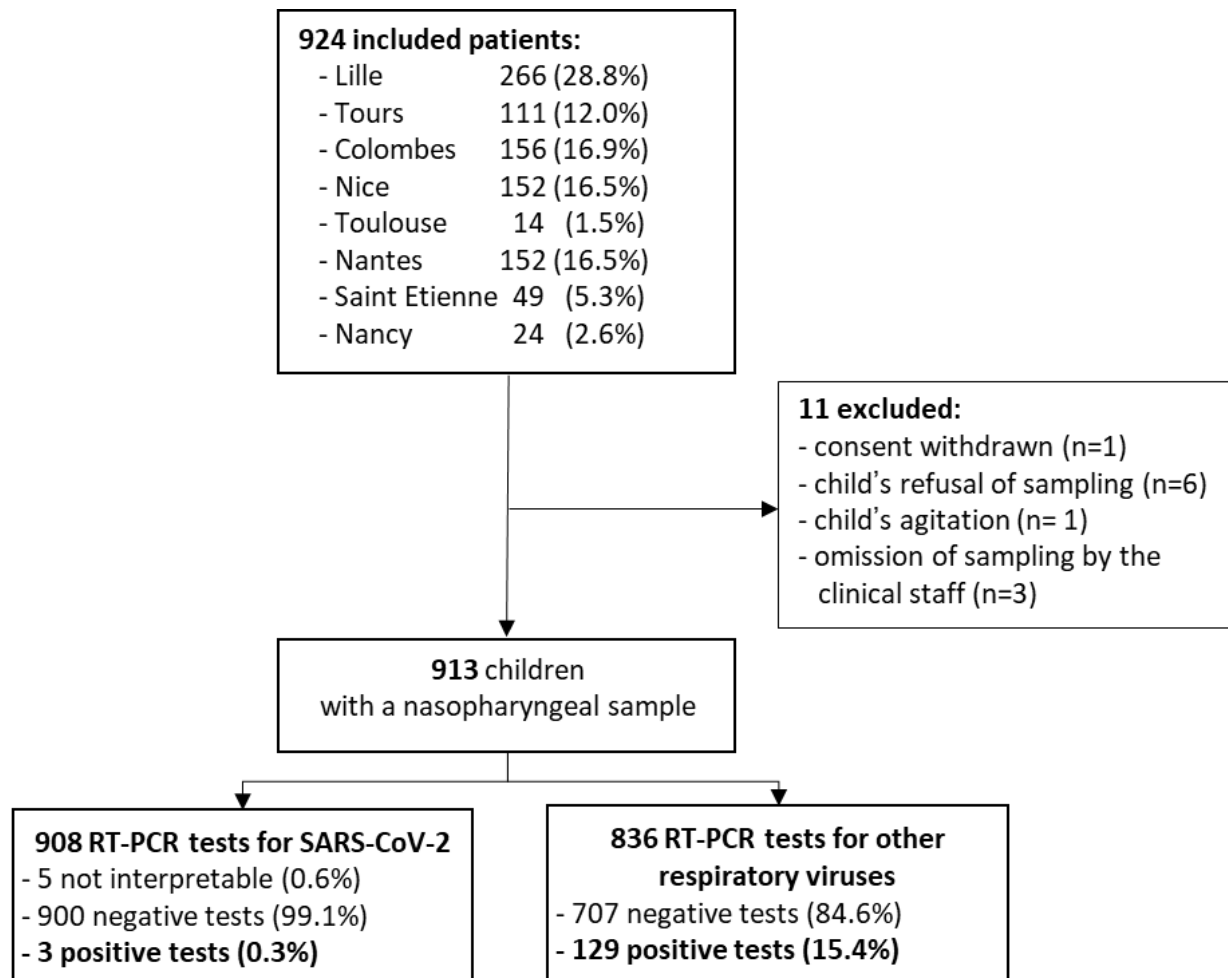


Figure 3: Study flow chart

Table 1. Characteristics of the study population (n=924)

| Characteristics | n data available | n or median | (%) or [IQR] |
|--|------------------|-------------|---------------|
| Age, median [IQR] | 924 | 4 | [1-9] |
| <5 years | | 492 | (53.2) |
| 5-10 years | | 207 | (22.4) |
| 10-18 years | | 225 | (24.4) |
| Male sex | 924 | 511 | (55.3) |
| Personal medical history | | 238 | (25.9) |
| diabetes | 924 | 3 | (0.3) |
| cancer | 924 | 3 | (0.3) |
| other notable conditions | 918 | 232 | (25.3) |
| Medication | | 110 | (12.0) |
| immunosuppressant medication | 922 | 11 | (1.2) |
| other medications | 919 | 99 | (10.8) |
| Travel in the previous month | 907 | 18 | (2.0) |
| in France | | 15 | (1.7) |
| outside France | | 3 | (0.3) |
| Contact with a case of COVID-19 in the previous 14 days | | 51 | (6.1) |
| contact with a confirmed case | 836 | 20 | (2.4) |
| contact with a suspected case | 833 | 31 | (3.7) |
| Reason for visiting the paediatric emergency department | | | |
| fever | 923 | 275 | (29.8) |
| digestive tract symptoms | 923 | 247 | (26.7) |
| respiratory tract symptoms | 922 | 103 | (11.2) |
| other | 911 | 491 | (53.7) |
| injury or surgery | | 263 | (53.6) |
| cutaneous or genital symptoms | | 62 | (12.6) |
| infection symptoms and tumefaction | | 58 | (11.8) |
| miscellaneous (pain, neurological symptoms...) | | 108 | (22.0) |
| Clinical symptoms | | | |
| fever | 921 | 292 | (31.7) |
| cough | 924 | 108 | (11.7) |
| anorexia | 924 | 127 | (13.7) |
| rhinorrhoea/sneezing/blocked nose | 924 | 229 | (24.8) |
| anosmia and/or ageusia | 391 | 9 | (2.3) |
| headache | 391 | 69 | (17.6) |
| dyspnoea | 880 | 19 | (2.2) |
| digestive tract symptoms | 923 | 282 | (30.6) |
| vomiting | 282 | 136 | (48.2) |
| diarrhoea | 282 | 105 | (37.2) |
| others | 278 | 122 | (43.9) |
| Examination | | | |
| temperature, median [IQR] | 828 | 36.9 | [36.5-37.4] |
| heart rate, median [IQR] | 784 | 111 | [96-131] |
| oxygen saturation (Spo2), median [IQR] | 613 | 99 | [98-100] |
| impaired consciousness | 920 | 20 | (2.2) |
| altered general condition | 920 | 39 | (4.2) |
| retraction signs | 871 | 17 | (2.0) |
| ear, nose and throat symptoms | 826 | 133 | (16.1) |
| Suspected SARS-CoV-2 infection after examination | 924 | 185 | (20.0) |

The main reasons for the PED visit were possible COVID-19 symptoms (in 47% of the patients), fever (in 30%), respiratory tract symptoms (in 11%) and digestive tract symptoms (in 27%). After a clinical examination, 185 children were classified by the examining physician as suspected cases of COVID-19 (20%). Of the 908 children with a SARS-CoV-2 RT-PCR test, 900 were negative, three were positive (0.3%; 95% CI: 0.01-0.1), and five had a technically uninterpretable result. The three children positive for SARS-CoV-2 did not have any symptoms of COVID-19 on admission (Table 2) and did not develop any symptoms or require hospital admission during the following 28 days.

Table 2: Description of the three patients with a positive RT-PCR for SARS-CoV-2

| Variables | Patient 1 | Patient 2 | Patient 3 |
|---|---------------|-------------|-----------------------|
| Date of diagnosis (dd/mm/yyyy) | 26/06/2020 | 30/04/2020 | 18/06/2020 |
| Age (y) | 3 | 8 | 14 |
| Sex (M/F) | F | M | M |
| Reason for PED visit | Cervical cyst | Constipatio | Vaso-occlusive crisis |
| Personal medical history | none | none | sickle cell disease |
| Travel outside France within the previous 14 days | no | no | no |
| COVID-19 case contact | unknown | no | no |
| Fever | no | no | no |
| Respiratory tract symptoms | none | none | none |
| Digestive tract symptoms | no | Presence | no |
| Clinical symptoms | | | |
| Temperature | 36.7 | 36.0 | 36.7 |
| Heart rate (/min) | 102 | 103 | 100 |
| SpO ₂ | 99% | 97% | 100% |
| Cough | none | none | none |
| Dyspnoea | none | none | none |
| Anorexia | none | none | none |
| Runny nose | none | none | none |
| Anosmia/ageusia | none | none | none |
| Headache | none | none | none |
| Digestive tract symptoms | none | constipatio | none |
| PCR test for other viruses | negative | negative | negative |
| Hospital admission | none | none | none |
| Outcome at D7, D14, D28 | No events | No events | No events |

PED, Paediatric emergency department; M, male; F, female; PCR, polymerase chain reaction

Of the 836 PCR tests for other respiratory viruses, 129 (15.4%; 95% CI: 13.1-18.0) were positive: 104 for one virus, 20 for two viruses, and five for three viruses (Table 3). The most frequently detected virus was human rhinovirus.

Table 3: Viruses (n=159) identified in the 129 children with a positive multiplex RT-PCR

| Virus | n | % |
|----------------------------------|------------|---------------|
| Rhinovirus | 68 | 42.8% |
| Adenovirus | 31 | 19.5% |
| Bocavirus | 30 | 18.9% |
| Enterovirus | 12 | 7.5% |
| Rhinovirus/Enterovirus | 7 | 4.4% |
| Myxovirus parainfluenzae 1, 2, 4 | 5 | 3.1% |
| Coronavirus N229 or NL63 | 4 | 2.5% |
| Respiratory syncytial virus A/B | 2 | 1.3% |
| Total | 159 | 100.0% |

When comparing the characteristics of children with and without a positive RT-PCR test for other respiratory viruses, those with a positive test were significantly younger and significantly more likely to have a history of fever and respiratory tract symptoms (Table 4).

Table 4: Comparison between children with positive vs. negative multiplex RT-PCR tests to other respiratory viruses.

| Variables | Positive RT-PCR for other respiratory viruses | | | | | | p |
|--------------------------------------|--|-------|------------|--------|-----|---------|-------------------|
| | Yes (n=129) | | No (n=707) | | | | |
| Continuous variables | Median | IQR | Median | IQR | | | |
| Age | 2 | [1-5] | 5 | [1-10] | | | <10 ⁻³ |
| Categorical variables | n | (%) | n | (%) | OR | 95%CI | p |
| Male | 73 | (57) | 385 | (55) | 1.1 | 0.7-1.6 | 0.65 |
| History of fever | 48 | (37) | 192 | (27) | 1.6 | 1.1-2.4 | 0.02 |
| Respiratory tract symptoms | 20 | (16) | 63 | (9) | 1.9 | 1.0-3.3 | 0.02 |
| Fever and respiratory tract symptoms | 14 | (11) | 34 | (5) | 2.4 | 1.2-4.8 | 0.007 |
| Digestive tract symptoms | 27 | (21) | 184 | (26) | 0.8 | 0.5-1.2 | 0.22 |
| Fever on admission | 48 | (37) | 209 | (30) | 1.4 | 0.9-2.2 | 0.08 |
| Cough | 21 | (16) | 70 | (10) | 1.8 | 1.0-3.1 | 0.03 |
| Runny nose | 30 | (23) | 58 | (8) | 3.4 | 2.0-5.7 | <10 ⁻³ |
| Blocked nose | 20 | (16) | 42 | (6) | 2.9 | 1.6-5.3 | <10 ⁻³ |
| Sneezing | 16 | (12) | 34 | (5) | 2.8 | 1.4-5.5 | <10 ⁻³ |
| Dyspnoea | 3 | (2) | 14 | (2) | 1.2 | 0.3-4.8 | 0.47 |
| Anorexia | 22 | (17) | 88 | (12) | 1.5 | 0.8-2.5 | 0.15 |
| Vomiting | 19 | (15) | 103 | (15) | 1.7 | 0.8-4.1 | 0.16 |
| Diarrhoea | 15 | (12) | 76 | (10) | 1.7 | 0.8-4.0 | 0.15 |
| Sore throat | 8 | (6) | 29 | (4) | 1.4 | 0.6-3.4 | 0.40 |
| Rhinopharyngitis | 20 | (16) | 48 | (8) | 2.3 | 1.3-4.2 | 0.003 |
| Otitis | 4 | (3) | 11 | (2) | 1.9 | 0.5-6.6 | 0.28 |
| Suspected COVID-19 | 29 | (23) | 116 | (16) | 1.5 | 0.9-2.4 | 0.09 |
| Hospital admission after PED visit | 23 | (18) | 95 | (13) | | | 0.18 |

6- Discussion

Only three of the 908 tested children were positive for SARS-CoV-2 (0.3%; 95%CI: 0.01-0.1), and all were asymptomatic. Other respiratory viruses were found in 15.4% (95% CI: 13.1-18.0) of the study participants. These children were significantly younger and significantly more likely to present with fever and respiratory tract symptoms than children with a negative RT-PCR for other respiratory viruses.

A number of studies have found a low prevalence of SARS-CoV-2 among children. In a study performed in the United States, asymptomatic children (0-18 years) attending 28 different hospitals were tested for SARS-CoV-2. The prevalence of SARS-CoV-2 infection varied from 0% to 2.2% (depending on the hospital), and the pooled prevalence was 0.65% (95%CI: 0.47%-0.83%).(41) In a German study of children aged 0 to 10 years recruited through public announcements, 1 out of 2482 (0.04%) had a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2.(42) In Iceland, none of the 848 under-10 children in a screening population were positive.(43) Lastly, in a study of children in Poland from March to May 2020, 15 of the 459 symptomatic individuals (3.3%) and none of the 445 asymptomatic children were positive for SARS-CoV-2. (48) Our study results are in line with these literature data and confirm the particularly low prevalence of SARS-CoV-2 infection in children. It might be interesting to compare the prevalence during periods of lockdown with that outside these periods.

Of the 145 children in study with suspected COVID-19 after a clinical examination (missing data: n=40), 29 (23%) had a positive RT-PCR test for another virus – mainly the human rhinovirus. We detected only 2 cases of RSV infection and no cases of influenza virus infection; this contrast with the RT-PCR results of the Polish study,

where 16% of 37 symptomatic children tested positive for RSV and 10% of 49 symptomatic children tested positive for influenza A/B. (50) The prevalence of infection with other respiratory viruses appears to be lower in adults. One study reported a prevalence of 10.3% (226 out of 2188) for other respiratory pathogens in a population of symptomatic patients with a suspected SARS-CoV-2 infection.²⁰ As in our study, the human rhinovirus was predominant (n=71; 31%). SARS-CoV-2 co-infections with other respiratory viruses are rare; they occur in less than 3% of patients.^(45–47)

One of the strengths of the present study was its prospective, multicentre design; this enabled us to screen children for both SARS-CoV-2 and other respiratory viruses, which has rarely been done before. The study was performed during and just after France's first period of lockdown in 2020. Interpersonal contact was dramatically reduced; at the end of the study, the circulation of SARS-CoV-2 was low and falling.⁽⁴⁸⁾ The small number of paediatric emergency visits during this period⁽⁴⁹⁾ and the inclusion of children attending during office hours only explain why we needed a three-month period to include 914 patients at eight centres. Technical issues in the laboratory and systematically poor-quality sampling were unlikely because (i) the RT-PCR techniques were validated and standardized, and (ii) the clinical teams had extensive experience of collecting nasopharyngeal samples in children. Although the proportion of missing data was high for some clinical variables, it was low (<10%) for the required primary and secondary endpoints. Unfortunately, the target sample size was not achieved. However, the sample size calculation was based on a SARS-CoV-2 prevalence of 10%. Given the lower prevalence actually measured, our sample size was sufficient.

The prevalence data in children suggest that SARS-CoV-2 is less contagious for children. The low surface level of ACE2 receptors for SARS-CoV-2 on the child's respiratory mucosa is probably one explication for the low infection and dissemination rates.(20) In contrast, other respiratory viruses can easily colonize the respiratory tract in children. However, the transmission of all these viruses was reduced by social distancing measures.(49,50) Although the presence of influenza and human coronavirus in respiratory droplets was dramatically reduced by the use of a surgical mask, rhinovirus could still be detected.(51) The social distancing measures might explain why the influenza epidemic was reduced in the northern hemisphere and did not occur in the southern hemispheres in 2020,(52,53) whereas epidemics of rhinovirus infections and RSV bronchiolitis did occur. (54) The absence of effective protective measures in young children is likely to result in the persistent circulation of seasonal respiratory viruses in this population. We expect the prevalence of these infections to vary with the extent and intensity of the protective measures that adults and older children will continue to apply.

7- Conclusion

Our study has shown a low prevalence of SARS-CoV-2 among children admitted to emergency departments during and after the first lockdown in France. In contrast, and despite high social distancing and other protective measures, the prevalence of other respiratory viral infections was high especially in young children.

Discussion en Français

1- Principaux résultats de l'étude

Dans notre étude, seuls trois des 908 enfants testés étaient positifs pour le SARS-CoV-2, soit 0,3% (IC95 % : [0,01-0,1]) de notre population, et tous étaient asymptomatiques.

Les autres virus respiratoires ont été retrouvés chez 15,4 % (IC95 % [13,1-18,0]) des enfants participants à l'étude. Ceux-ci étaient significativement plus jeunes et beaucoup plus susceptibles de présenter de la fièvre et des symptômes respiratoires que les enfants dont la PCR Multiplex (RT PCR pour les autres virus respiratoires) était négative.

D'autres données de la littérature sont en accord avec notre étude en retrouvant une prévalence faible du SARS-CoV-2 en population pédiatrique :

- Aux États-Unis, des enfants asymptomatiques (0-18 ans) de 28 hôpitaux différents étaient soumis à un test de dépistage. La prévalence du SARS-CoV-2 retrouvée variait de 0 à 2,2 % selon l'hôpital. La prévalence globale était de 0,65% (IC 95% : [0,47 %-0,83 %]) (41).
- En Allemagne, des enfants âgés de 0 à 10 ans étaient recrutés par le biais d'annonces publiques. 1 enfant sur 2 482 (0,04 %) présentait un test RT-PCR positif pour le SARS-CoV-2 (42).
- En Islande, aucun des 848 enfants de moins de 10 ans participant à une campagne de dépistage n'était positif (43).

-
- Enfin, en Pologne, 15 des 459 sujets symptomatiques (3,3%) et aucun des 445 enfants asymptomatiques n'étaient positifs pour le SARS-CoV-2 (44).

Dans notre étude, parmi les 145 enfants classés comme suspects COVID après l'examen clinique (données manquantes : n=40), 29 (23%) avaient une RT-PCR Multiplex positive. Le virus majoritairement retrouvé était le rhinovirus.

Une étude réalisée en Turquie, chez des patients symptomatiques (enfants et adultes) retrouvait une prévalence des autres virus respiratoires à 31,7%, principalement des rhino/entérovirus. Un seul patient était atteint de grippe A (55).

Aucun cas de grippe n'a été retrouvé dans notre étude. D'autres études, dans de nombreux pays, vont dans ce sens en rapportant un taux de détection des virus de la grippe très fortement diminué à partir de Mars 2020 par rapport aux années précédentes (56,57). Une étude réalisée aux Etats-Unis montrait une diminution de 93% de l'activité du virus de la grippe après le début de la pandémie par rapport aux années précédentes (58).

L'impact du SARS-CoV-2 a également été étudié sur les autres virus : le VRS semble également beaucoup moins présent (59). Nous n'avons détecté que 2 cas d'infection par le VRS dans notre étude. Ces résultats contrastent avec ceux de l'étude polonaise, où 16% des 37 enfants symptomatiques étaient testés positifs pour le VRS et 10% des 49 enfants symptomatiques étaient testés positifs pour la grippe A/B (44).

2- Forces et limites de l'étude

L'un des points forts de notre étude est qu'elle soit prospective et multicentrique. Cela nous a permis de dépister chez les enfants, grâce à un unique prélèvement naso pharyngé, à la fois le SARS-CoV-2 et les autres virus respiratoires, ce qui avait rarement été étudié auparavant.

L'étude a été réalisée pendant et juste après la première période de confinement en France en 2020. A cette époque, les contacts entre personnes étaient considérablement réduits et les gestes barrières mis en place étaient importants. La circulation du SARS-CoV-2 diminuait au cours de la période d'inclusion. En Juillet, le taux de positivité était inférieur à 5%.

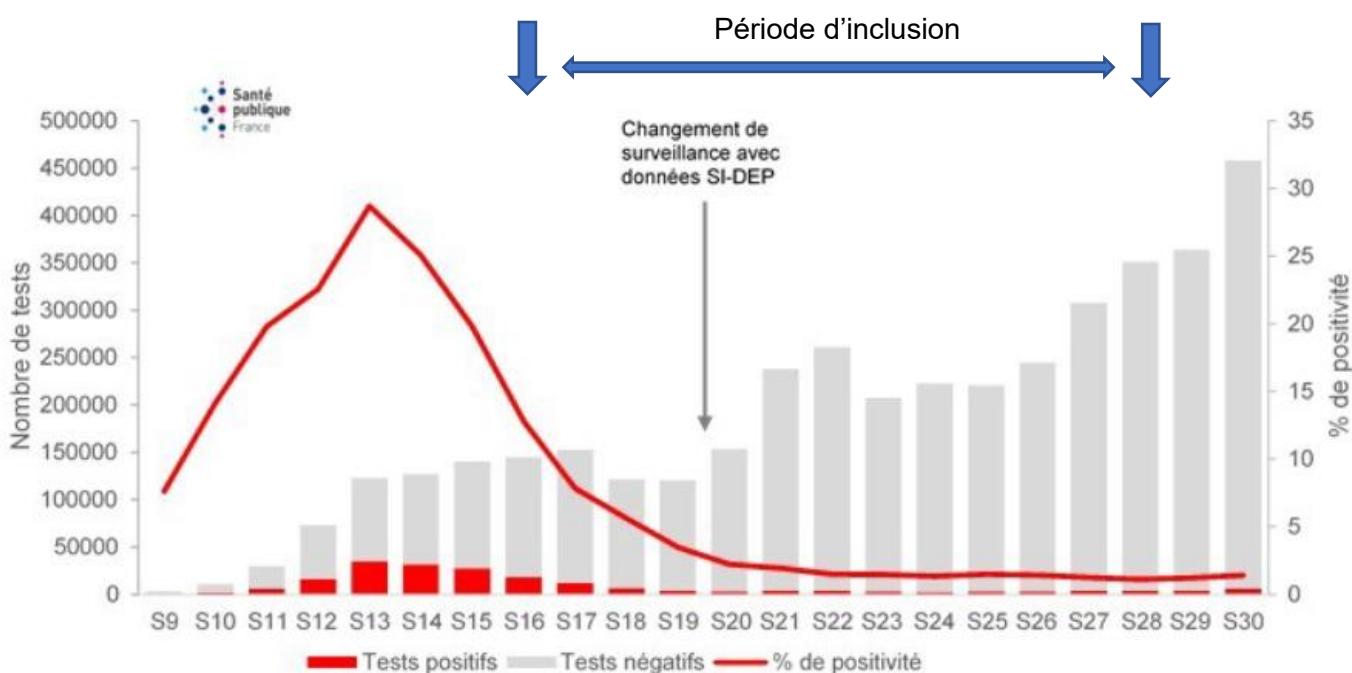


Figure 4: Nombre de tests réalisés en France, nombre de tests positifs pour le SARS-CoV-2 et taux de positivité au printemps 2020 (Données Santé Publique France)

Le faible nombre de visites aux urgences pédiatriques au cours de cette période (60), et l'inclusion des enfants uniquement aux heures et jours ouvrables expliquent que la période d'inclusion a été longue, de trois mois.

Les équipes des urgences pédiatriques, réalisant les prélèvements naso pharyngés étaient expérimentées et les techniques d'analyse des RT-PCR validées et standardisées. Cela a permis de limiter un maximum les échantillonnages de mauvaise qualité.

Certaines limites existent dans l'étude :

La proportion de données manquantes était élevée pour certaines variables cliniques, mais restait faible (<10%) pour les critères d'évaluation primaires et secondaires.

La taille cible de l'échantillon n'a pas été atteinte. Cependant, le calcul de la taille de l'échantillon était basé sur une prévalence du SARS-CoV-2 de 10 %. Étant donné la prévalence inférieure effectivement mesurée (0,3%), la taille de notre échantillon était suffisante.

3- Perspectives

a) Pour le SARS-CoV-2

La prévalence du SARS-CoV-2 était donc faible chez les enfants, en France, au printemps 2020, par rapport aux données publiées chez les adultes, ce qui suggère que le virus contaminait moins les enfants. Le faible taux de récepteurs ACE2 à la surface du tractus respiratoire de l'enfant pourrait être l'une des explications des faibles taux d'infection et de dissémination du virus chez l'enfant (20). L'expression croissante avec l'âge de ce

récepteur à la surface de l'arbre respiratoire peut être un facteur explicatif de l'atteinte plus grave chez les personnes âgées. Même si certains suggèrent que l'émergence de nouveaux variants plus contagieux pourrait modifier l'épidémiologie chez l'enfant (61), l'expression différentielle du récepteur du SARS-CoV-2 n'est pas en faveur de cette hypothèse. L'évolution actuelle de l'épidémie dans la population pédiatrique non vaccinée n'a d'ailleurs pas montré une explosion des cas chez les enfants à cause des nouveaux variants, 1 mois après la rentrée scolaire.

La fermeture des écoles lors de périodes de confinement, les mesures de distanciation sociale, le stress généré par la pandémie ont eu des répercussions sur la santé physique et mentale des enfants (62,63). Afin d'adapter les mesures gouvernementales, notamment suite à la survenue de nouveaux variants suspectés d'être plus contagieux notamment pour les enfants, il pourrait être intéressant de suivre la prévalence du SARS-CoV-2 en population pédiatrique au fil du temps. En effet, les caractéristiques épidémiologiques et la prévalence du virus ont varié en fonction des classes d'âge mais également des types de mutations et des « variants » (64,65).

La vaccination a été essentielle pour protéger les adultes des formes graves, et diminuer la propagation du virus. Chez les mineurs, en France, la vaccination a été également recommandée pour les enfants de 12 ans et plus. Bien que les formes pédiatriques soient le plus souvent légères, les symptômes du COVID peuvent être longs chez certains patients. La société européenne des pédiatres a encouragé la vaccination des mineurs pour protéger certains des formes graves et pour protéger également les nombreux contacts des enfants entre eux et avec les adultes (66).

b) Pour les autres virus respiratoires

Les hospitalisations pour infections respiratoires causées par les virus respiratoires saisonniers ont nettement diminué depuis le début du 1^{er} confinement (67). Les épidémies de grippe sont habituellement rencontrées en hiver. Depuis l'émergence du SARS-CoV-2, le taux de détection des cas de grippe, ainsi que de la majorité des autres virus respiratoires a très fortement chuté (68). Ceci est, en partie, expliqué par l'utilisation du masque chirurgical qui a considérablement réduit la propagation du virus par les gouttelettes respiratoires, tout comme les autres gestes barrières.

Malgré ces mesures, des épidémies d'infections causées par les rhinovirus et le VRS se sont produites. L'épidémie de VRS survenant habituellement entre Octobre et Janvier avec un pic en Décembre, a été décalée en France, en 2021 avec un pic en Mars 2021 (69). En Europe, cette épidémie décalée d'infections à VRS n'a presque été observée qu'en France. Les taux d'infections à VRS sont restés très faibles pendant l'hiver dans le reste de l'Europe (70).

Le rhinovirus, le bocavirus et l'adénovirus sont les virus majoritairement retrouvés dans l'étude. Ce sont des virus non enveloppés. Des données de la littérature suggèrent que cette particularité rende ces virus plus résistants, sur les surfaces et lors du lavage des mains. Une étude réalisée en Corée, compare 52 684 prélèvements naso pharyngés de 2016 à 2020 et retrouvait un taux de détection du rhinovirus augmenté en 2020 par rapport aux autres années. Ce taux était inversement corrélé avec le nombre de patients atteints de COVID-19 (71).

L'absence de mesures de protection efficaces chez les jeunes nourrissons et enfants de moins de 6 ans par l'absence de masque chirurgical et le lavage des mains difficile,

entraîne une circulation persistante des virus respiratoires saisonniers. Nous nous attendons à ce que la prévalence de ces infections varie en fonction de l'étendue et de l'intensité des mesures de protection que les adultes et les enfants plus âgés continueront d'appliquer.

Malgré tout, étant donné que les co-infections du SARS-CoV-2 avec d'autres virus respiratoires sont rares (moins de 3% des patients) (72,73), l'utilisation plus large de la PCR Multiplex, pourrait permettre d'alléger les mesures d'isolement des enfants. En cas de suspicion clinique de COVID-19 et en supposant qu'un virus respiratoire autre que le SARS-CoV-2 soit détecté, le patient pourrait par exemple retourner plus vite à l'école.

Conclusion

Notre étude a montré une faible prévalence du SARS-CoV-2 chez les enfants admis aux urgences pendant et après le premier confinement en France. En revanche, malgré les mesures de distanciation sociale et des gestes barrières mis en place à cette période, la prévalence des autres virus respiratoires restait élevée, en particulier chez les jeunes enfants et les enfants fébriles présentant des signes respiratoires. Des études similaires seront nécessaires pour suivre l'évolution de la prévalence du SARS-CoV-2 chez les enfants avec l'émergence des nouveaux variants.

Liste des Tables

| | |
|--|----|
| Table 1. Characteristics of the study population (n=924)..... | 27 |
| Table 2: Description of the three patients with a positive RT-PCR for SARS-CoV-2..... | 29 |
| Table 3: Viruses (n=159) identified in the 129 children with a positive multiplex RT-PCR. | 30 |
| Table 4: Comparison between children with positive vs. negative multiplex RT-PCR tests to other respiratory viruses. | 31 |

Liste des Figures

| | |
|--|----|
| Figure 1: Cycle de vie du SARS-CoV-2 : de la fixation sur le récepteur ACE2 à la réplication. D'après : Beyersstedt S. et al COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection, Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2021, 40(5):905-919 | 11 |
| Figure 2: Symptômes cliniques du COVID-19. D'après Harrison A.G et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. Trends Immunol, 2020, 41(12):1100-1115..... | 13 |
| Figure 3: Study flow chart | 26 |
| Figure 4: Nombre de tests réalisés en France, nombre de tests positifs pour le SARS-CoV-2 et taux de positivité au printemps 2020 (Données Santé Publique France) | 37 |

Références

1. WHO (cité le 30 septembre 2021). Coronavirus (COVID-19) Dashboard [cité le 30 septembre 2021]. [En ligne]. <https://covid19.who.int>
2. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23.
3. Uddin SMI, Englund JA, Kuypers JY, Chu HY, Steinhoff MC, Khatry SK, et al. Burden and risk factors for coronavirus infections in infants in rural Nepal. *Clin Infect Dis.* 2018;67(10):1507-14.
4. Taylor S, Lopez P, Weckx L, Borja-Tabora C, Ulloa-Gutierrez R, Lazcano-Ponce E, et al. Respiratory viruses and influenza-like illness: Epidemiology and outcomes in children aged 6 months to 10 years in a multi-country population sample. *J Infect.* 2017;74(1):29-41.
5. Davis BM, Foxman B, Monto AS, Baric RS, Martin ET, Uzicanin A, et al. Human coronaviruses and other respiratory infections in young adults on a university campus: Prevalence, symptoms, and shedding. *Influenza Other Resp.* 2018;12(5):582-90.
6. McCormick KD, Jacobs JL, Mellors JW. The emerging plasticity of SARS-CoV-2. *Science.* 2021;371(6536):1306-8.
7. WHO (cité le 4 avril 2021). Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. [En ligne]. <https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003>
8. Hon K, Leung C, Cheng W, Chan P, Chu W, Kwan Y, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet.* 2003;361(9370):1701-3.
9. Chiu W, Cheung PCH, Ng KL, Ip PLS, Sugunan VK, Luk DCK, et al. Severe acute respiratory syndrome in children: Experience in a regional hospital in Hong Kong. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4(3):279-83.
10. Bitnun A, Allen U, Heurter H, King SM, Opavsky MA, Ford-Jones EL, et al. Children hospitalized with severe acute respiratory syndrome-related illness in Toronto. *Pediatrics.* 2003;112(4):e261.
11. Fagbo SF, Garbati MA, Hasan R, AlShahrani D, Al-Shehri M, AlFawaz T, et al. Acute viral respiratory infections among children in MERS-endemic Riyadh, Saudi Arabia, 2012-2013. *J Med Virol.* 2017;89(2):195-201.

12. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Altuwaijri TA, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus in pediatrics: a report of seven cases from Saudi Arabia. *Front Med.* 2019;13(1):126-30.
13. Al-Tawfiq JA, Kattan RF, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus disease is rare in children: An update from Saudi Arabia. *World J Clin Pediatr.* 2016;5(4):391-6.
14. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-3.
15. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74.
16. Jarvis MC. Aerosol transmission of SARS-CoV-2: Physical principles and implications. *Front Public Health.* 2020;8:590041.
17. 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(16):1564-7.
18. Williams PCM, Howard-Jones AR, Hsu P, Palasanthiran P, Gray PE, McMullan BJ, et al. SARS-CoV-2 in children: spectrum of disease, transmission and immunopathological underpinnings. *Pathology.* 2020;52(7):801-8.
19. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;1-15.
20. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA.* 2020;323(23):2427-9.
21. Xin H, Wong JY, Murphy C, Yeung A, Ali ST, Wu P, et al. The incubation period distribution of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2021;ciab501.
22. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):669-77.
23. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A narrative review. *Ann Intern Med.* 2020;173(5):362-7.
24. Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM, et al. COVID-19 in health-care workers: A living systematic review and meta-

- analysis of prevalence, risk factors, clinical characteristics, and outcomes. *Am J Epidemiol.* 2021;190(1):161-75.
25. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of respiratory viral infections. *Annu Rev Virol.* 2020;7(1):83-101.
 26. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239.
 27. 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):422-6.
 28. Livingston E, Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA.* 2020;323(14):1335.
 29. Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, Fowler TA, Falconer CL, Murphy OB, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): What do we know about children? A systematic review. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):2469-79.
 30. 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. 23;382(17):1663-1665.
 31. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: A systematic review. *JAMA Pediatr.* 2020;174(9):882.
 32. Kelvin AA, Halperin S. COVID-19 in children: the link in the transmission chain. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):633-4.
 33. Geller C, Varbanov M, Duval RE. Human coronaviruses: insights into environmental resistance and its influence on the development of new antiseptic strategies. *Viruses.* 2012;4(11):3044-68.
 34. Cauchemez S, Valleron A-J, Boëlle P-Y, Flahault A, Ferguson NM. Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data. *Nature.* 2008;452(7188):750-4.
 35. Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med.* 2008;5(3):e74.
 36. Viner RM, Russell SJ, Croker H, Packer J, Ward J, Stansfield C, et al. School closure and management practices during coronavirus outbreaks including COVID-19: a rapid systematic review. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(5):397-404.
 37. Levy C, Basmaci R, Bensaid P, Bru CB, Coinde E, Dessieux E, et al. Changes in reverse transcription polymerase chain reaction–positive severe acute respiratory

- syndrome coronavirus 2 rates in adults and children according to the epidemic stages. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(11):e369-e372.
38. Bailey LC, Razzaghi H, Burrows EK, Bunnell HT, Camacho PEF, Christakis DA, et al. Assessment of 135 794 pediatric patients tested for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 across the United States. *JAMA Pediatr.* 2021;175(2):176-84.
 39. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang Z-J. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 Year of age in China. *JAMA.* 2020;323(13):1313-4.
 40. De Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandão MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(8):1892-1899.
 41. Sola AM, David AP, Rosbe KW, Baba A, Ramirez-Avila L, Chan DK. Prevalence of SARS-CoV-2 infection in children without symptoms of coronavirus disease 2019. *JAMA Pediatr.* 2020;175(2):198-201.
 42. Tönshoff B, Müller B, Elling R, Renk H, Meissner P, Hengel H, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Children and Their Parents in Southwest Germany. *JAMA Pediatr.* 2021;175(6):586-593.
 43. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the icelandic population. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2302-15.
 44. Kuchar E, Załęski A, Wronowski M, Krankowska D, Podsiadły E, Brodaczewska K, et al. Children were less frequently infected with SARS-CoV-2 than adults during 2020 COVID-19 pandemic in Warsaw, Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(3):541-7.
 45. Si Y, Zhao Z, Chen R, Zhong H, Liu T, Wang M, et al. Epidemiological surveillance of common respiratory viruses in patients with suspected COVID-19 in southwest China. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):688.
 46. Burrell S, Hausfater P, Dres M, Pourcher V, Luyt C-E, Teyssou E, et al. Co-infection of SARS-CoV-2 with other respiratory viruses and performance of lower respiratory tract samples for the diagnosis of COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021;102:10-3.
 47. Peci A, Tran V, Guthrie JL, Li Y, Nelson P, Schwartz KL, et al. Prevalence of co-infections with respiratory viruses in individuals investigated for SARS-CoV-2 in Ontario, Canada. *Viruses.* 2021;13(1).
 48. Carrat F, Touvier M, Severi G, Meyer L, Jusot F, Lapidus N, et al. Incidence and risk factors of COVID-19-like symptoms in the French general population during the lockdown period: a multi-cohort study. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):169.
 49. Angoulvant F, Ouldali N, Yang DD, Filser M, Gajdos V, Rybak A, et al. COVID-19 pandemic: Impact caused by school closure and national lockdown on pediatric visits

- and admissions for viral and non-viral infections, a time series analysis. *Clin Infect Dis.* 2020;72(2):319-322.
50. Redlberger-Fritz M, Kundi M, Aberle SW, Puchhammer-Stöckl E. Significant impact of nationwide SARS-CoV-2 lockdown measures on the circulation of other respiratory virus infections in Austria. *J Clin Virol.* 2021;137:104795.
 51. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan K-H, McDevitt JJ, Hau BJP, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med.* 2020;26(5):676-80.
 52. Yeoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sikazwe CT, et al. The impact of COVID-19 public health measures on detections of influenza and respiratory syncytial virus in children during the 2020 Australian winter. *Clin Infect Dis.* 2020;72(12):2199-2202.
 53. Sullivan SG, Carlson S, Cheng AC, Chilver MB, Dwyer DE, Irwin M, et al. Where has all the influenza gone? The impact of COVID-19 on the circulation of influenza and other respiratory viruses, Australia, March to September 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(47).
 54. Foley DA, Yeoh DK, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sikazwe CT, et al. The interseasonal resurgence of respiratory syncytial virus in Australian children following the reduction of coronavirus disease 2019-related public health measures. *Clin Infect Dis.* 2021;ciaa1906
 55. Agca H, Akalin H, Saglik I, Hacimustafaoglu M, Celebi S, Ener B. Changing epidemiology of influenza and other respiratory viruses in the first year of COVID-19 pandemic. *J Infect Public Health.* 2021;14(9):1186-90.
 56. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, Brammer L, Sullivan S, Pineda RF, et al. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic - United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(37):1305-9.
 57. Lee H, Lee H, Song K-H, Kim ES, Park JS, Jung J, et al. Impact of public health interventions on seasonal influenza activity during the COVID-19 outbreak in Korea. *Clin Infect Dis.* 2021;73(1):e132-40.
 58. Partridge E, McCleery E, Cheema R, Nakra N, Lakshminrusimha S, Tancredi DJ, et al. Evaluation of seasonal respiratory virus activity before and after the Statewide COVID-19 shelter-in-place order in northern California. *JAMA Netw Open.* 2021;4(1):e2035281.
 59. Kuitunen I, Artama M, Mäkelä L, Backman K, Heiskanen-Kosma T, Renko M. Effect of social distancing due to the COVID-19 pandemic on the incidence of viral respiratory tract infections in children in Finland during early 2020. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(12):e423-7.

60. Pepper MP, Leva E, Trivedy P, Luckey J, Baker MD. Analysis of pediatric emergency department patient volume trends during the COVID-19 pandemic. *Medicine*. 2021;100(27):e26583.
61. Bosetti P, Kiem CT, Andronico A, Colizza V, Yazdanpanah Y, Fontanet A, et al. (cité le 30 septembre 2021). Epidemiology and control of SARS-CoV-2 epidemics in partially vaccinated populations: a modeling study applied to France. [En ligne] <https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-03272638v2>
62. Adegboye D, Williams F, Collishaw S, Shelton K, Langley K, Hobson C, et al. Understanding why the COVID-19 pandemic-related lockdown increases mental health difficulties in vulnerable young children. *JCPP Adv*. 2021;1(1):e12005.
63. Singh S, Roy D, Sinha K, Parveen S, Sharma G, Joshi G. Impact of COVID-19 and lockdown on mental health of children and adolescents: A narrative review with recommendations. *Psychiatry Res*. 2020;293:113429.
64. Somekh I, Stein M, Karakis I, Simões EAF, Somekh E. Characteristics of SARS-CoV-2 infections in Israeli children during the circulation of different SARS-CoV-2 variants. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):e2124343.
65. Lazarevic I, Pravica V, Miljanovic D, Cupic M. Immune evasion of SARS-CoV-2 emerging variants: What have we learnt so far? *Viruses*. 2021;13(7):1192.
66. Dembiński Ł, Vieira Martins M, Huss G, Grossman Z, Barak S, Magendie C, et al. SARS-CoV-2 vaccination in children and adolescents—A joint statement of the European Academy of Paediatrics and the European Confederation for primary care paediatricians. *Front Pediatr*. 2021;9:721257.
67. Huang QS, Wood T, Jelley L, Jennings T, Jefferies S, Daniells K, et al. Impact of the COVID-19 nonpharmaceutical interventions on influenza and other respiratory viral infections in New Zealand. *Nat Commun*. 2021;12:1001.
68. Groves HE, Piché-Renaud P-P, Peci A, Farrar DS, Buckrell S, Bancej C, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on influenza, respiratory syncytial virus, and other seasonal respiratory virus circulation in Canada: A population-based study. *Lancet Reg Health Am*. 2021;1:100015.
69. Delestrain C, Danis K, Hau I, Behillil S, Billard M-N, Krajten L, et al. Impact of COVID-19 social distancing on viral infection in France: A delayed outbreak of RSV. *Pediatr Pulmonol*. 2021.
70. van Summeren J, Meijer A, Aspelund G, Casalegno JS, Erna G, Hoang U, et al. Low levels of respiratory syncytial virus activity in Europe during the 2020/21 season: what can we expect in the coming summer and autumn/winter? *Euro Surveill*. 2021;26(29):2100639.

71. Kim HM, Lee EJ, Lee N-J, Woo SH, Kim J-M, Rhee JE, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on respiratory surveillance and explanation of high detection rate of human rhinovirus during the pandemic in the Republic of Korea. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;10.1111/irv.12894.
72. Nowak MD, Sordillo EM, Gitman MR, Paniz Mondolfi AE. Co-infection in SARS-CoV-2 infected patients: Where are influenza virus and rhinovirus/enterovirus? *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25953.
73. Hazra A, Collison M, Pisano J, Kumar M, Oehler C, Ridgway JP. Coinfections with SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol*. :1-2.

Annexes

Annexe 1: PCR assays for the detection of SARS-CoV-2 RNA

| | Commercial | Kit | Extraction | Targets | Cycler |
|-----------|--|--|--|--------------------|--|
| Altona | Altona Diagnostics France | RealStar SARS-CoV-2 RT-PCR Kit 1.0 | AltoStar Purification Kit 1.5 extraction kit on AltoStar automation system AM16 | E, S | CFX96 Touch Deep Well Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, USA) |
| Focus | DiaSorin Molecular, USA | Simplexa COVID-19 Direct | None | S, ORF1ab | LIAISON MDX |
| BD | BD, USA | BD SARS-CoV-2 Reagents for BD MAX System | BD MAX ExK TNA-3 | N1, N2 | BD MAX |
| Seegene | Seegene, Korea | AllPlex 2019-nCoV Assay | StarMag 96 Extraction Kit on Microlab Nimbus | E, N, RdRP | CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, USA) |
| GeneXpert | Cepheid, France | Xpert Xpress SARS-CoV-2 | Included automated RNA extraction | N2, E | GeneXpert Infinity |
| Viasure | Certest Biotec, Orgentec, France | VIASURE Real Time PCR Detection Kit by | MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I on MagNA Pure Compact instrument (Roche, France) | ORF1, N | CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, USA) |
| IP2/IP4 | Laboratory-developed assay, Institut Pasteur Paris, France | SuperScript III Platinum One-Step qRT-PCR (Invitrogen, Thermofisher) | MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I on MagNA Pure Compact instrument (Roche, France) | RdRp (two targets) | Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Thermofisher, USA) |

Annexe 2 : Synopsis de l'étude

| | |
|---|---|
| PROMOTEUR | Centre Hospitalier Universitaire de Lille |
| TITRE LONG | <i>Prévalence du Covid-19 chez les enfants admis aux urgences pédiatriques pendant la période pandémique en France</i> |
| TITRE COURT | <i>Prévalence du Covid-19 chez les enfants aux urgences pédiatriques</i> |
| ACRONYME | <i>INCOVPED</i> |
| COORDONNATEUR | Pr François DUBOS |
| CONDITION MEDICALE | Covid-19 |
| MOTS CLES | <i>Covid ; enfant ; prévalence ; urgences pédiatriques ; épidémie</i> |
| NOMBRE DE CENTRES | 7 |
| RATIONNEL | Arrivée en décembre 2019, l'infection au Coronavirus COVID-19 est à l'origine d'une pandémie mondiale avec une morbidité et une mortalité élevées chez les adultes et principalement les personnes âgées. L'enfant semble peu ou pas touché par cette infection. Il est estimé que l'enfant pourrait être porteur asymptomatique ou pauci-symptomatique et être ainsi vecteur de la maladie. C'est pourquoi des mesures de fermeture des écoles et de confinement des populations ont été décrétées dans un grand nombre de pays dont la France. Cependant aucune donnée concernant la prévalence du portage et de la maladie COVID19 n'existe chez l'enfant. |
| PLAN EXPERIMENTAL | Etude de cohorte prospective, multicentrique, hospitalière, française |
| OBJECTIF ET CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL | <i>Objectif principal</i> : Evaluer la prévalence du COVID-19 chez les enfants admis aux urgences pédiatriques des CH/CHU de France pendant la période pandémique. <i>Critère d'évaluation principal</i> : Prévalence de positivité du virus COVID-19 mesuré par rt-PCR |
| OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES | <i>Objectif secondaire n°1</i> : Evaluer la prévalence du COVID-19 dans des sous-populations d'enfants admis aux urgences : - les enfants admis pour signes respiratoires (hauts ou bas) en période pandémique |

| | |
|---------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - les enfants nécessitant une hospitalisation au décours de leur passage aux urgences pédiatriques pour signes respiratoires en période pandémique. - les enfants asymptomatiques au niveau respiratoire, consultant aux urgences pédiatriques pour un motif autre tel que de la traumatologie par exemple <p><i>Critère d'évaluation secondaire n°1</i> : Prévalence de positivité du virus COVID-19 mesuré par rt-PCR</p> <p><i>Objectif secondaire n°2</i> : Evaluer le devenir concernant les signes respiratoires et en termes d'hospitalisations secondaires de tous les patients testés à J7, J14, J28</p> <p><i>Objectif secondaire n°3</i> : Evaluer la fréquence des contacts des enfants testés</p> <p><i>Objectif secondaire n°4</i> : Evaluer la fréquence des autres virus respiratoires chez les enfants inclus avec signes respiratoires</p> <p><i>Objectif secondaire n°5</i> : Evaluer la séroprévalence de l'infection au COVID 19</p> |
| POPULATION ETUDIEE | <p><i>Critères d'inclusion :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tout âge pédiatrique : 0-18 ans - Consultation aux urgences pédiatriques du centre participant - Tous motifs de consultation aux heures ouvrables - Consentement éclairé et écrit d'un titulaire de l'autorité parentale (1 seul accompagnant autorisé) et de l'enfant en âge de comprendre <p><i>Critères de non inclusion :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Refus de participation de la part des parents/de l'enfant en âge de décider - Coagulopathie avec risque de saignement lors du prélèvement nasal - Non affiliation à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit) - Mauvaise compréhension du de l'information délivrée. |

| | |
|--|--|
| NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRE ET JUSTIFICATION | <p>914</p> <p>D'après les données de la littérature concernant les infections à coronavirus, on peut s'attendre à une prévalence comprise entre 5 et 10%. Le calcul de la taille de l'échantillon repose sur la précision de l'estimation de cette prévalence par intervalle de confiance (IC) à 95% (en utilisant la méthode exacte de Clopper-Pearson). Nous souhaitons que la précision absolue (demi-largeur de l'intervalle de confiance) soit de 2%. Sous l'hypothèse la plus défavorable d'une prévalence à 10%, il faut disposer de 914 patients pour obtenir cette précision.</p> |
| STRATEGIE D'ANALYSE STATISTIQUE | <p><i>Responsable des analyses : Pr Alain Duhamel</i></p> <p>La prévalence de positivité au COVID-19 sera estimée par la fréquence observée et son IC bilatéral à 95% en utilisant la méthode exacte de Clopper-Pearson.</p> |
| PLANNING DE L'ETUDE | <p>Durée prévisionnelle de recrutement : 2 mois</p> <p>Durée de la participation de chaque sujet : 1 mois</p> <p>Durée totale de la recherche : 6 mois</p> |
| PROCEDURE D'INVESTIGATION SPECIFIQUE A L'ETUDE | <p>Prélèvement nasopharyngé chez l'enfant et analyse virologique a posteriori (à la fin de l'épidémie) du portage de Covid-19 ou d'un autre virus respiratoire et sérologie Covid-19 sanguine à la recherche d'une immunisation.</p> <p>Visites téléphoniques de suivi à J7, J14 et J28.</p> |
| EVALUATION DES BENEFICES ET DES RISQUES LIES A LA RECHERCHE | <p>Bénéfices pour le patient : Contribution à la recherche contre cette pandémie et connaissance de son immunisation, ou non, vis-à-vis du Covid-19. Pas de risque direct lié au prélèvement nasopharyngé, au prélèvement sanguin micro-méthode ni aux visites téléphoniques.</p> |
| PARTICIPATION SIMULTANNEE A UNE AUTRE ETUDE | <p><i>Autorisé à participer à tout type de recherche</i></p> |
| PERIODE D'EXCLUSION A L'ISSUE DE LA RECHERCHE | <p><i>Il n'y a pas de période d'inclusion</i></p> |

| | |
|--|--|
| JUSTIFICATION DE LA CONSTITUTION OU NON D'UN COMITE DE SURVEILLANCE | Compte tenu de la catégorie de l'étude et il n'y aura pas de comité scientifique constitué pour cette étude. |
| SOURCE(S) DE FINANCEMENT | Dépôt d'une demande de 200 000 euros par l'ANR RA-Covid-19 le 17/04/2020 |
| NIVEAU DE MATURETE DE LA TECHNOLOGIE DE SANTE TRL | TRL : 7 |

Annexe 3: Accord du CPP

**COMITE de PROTECTION des PERSONNES
SUD-OUEST ET OUTRE-MER II**
Secrétariat : Mme REY
AGENCE REGIONALE de SANTE OCCITANIE – Bureau 1048
10 chemin du raisin - 31050 TOULOUSE CEDEX 9
Tél. : 05 34 30 27 56 - Fax 05 34 30 27 38 - Mail : cppsom2@ars.sante.fr

CHU de Lille
Mme Brigitte COURTOIS
6 Rue du Pr Laguesse
59037 LILLE Cedex

Toulouse, le 08 avril 2020

Madame,

Le comité de protection des personnes (C.P.P.) Sud-Ouest et Outre-Mer II a examiné les modifications apportées au projet de recherche intitulé :

Prévalence du Covid-19 chez les enfants admis aux urgences pédiatriques pendant la période pandémique en France - INCOVPED – protocole version 1.2 du 07/04/2020 – n° ID-RCB : 2020-A00811-38 (Dossier 2-20-026 id7589) 2°HPS

que vous lui avez soumis en qualité de promoteur et dont l'investigateur-coordonnateur est le Dr Dubos dans le service des Urgences Pédiatriques et Maladies Infectieuses du CHU de Lille.

Le projet a initialement été examiné lors de la séance du 02/04/2020.

Etaient présents en qualité de titulaires : Mme COUDERC, Mme AURIOL et M. BOULANOUAR personnes qualifiées en matière de recherche biomédicale ; M. TOLOU médecin généraliste; M. VIGUIER infirmier (1^{er} collègue) ; Mme BARRERE travailleur social ; Mme KOPP-LASSERRE et Mme SAMALENS-COURONNE personnes compétentes en matière juridique ; Mme BLANC représentante des associations de malades et usagers de la santé (2^{ème} collègue). Assistaient aussi à la séance en qualité de suppléants : M. BARBARAS, M. PEREIRA DE SOUZA NETO, M. LAMY, Mme MAUPAS-SCHWALM personnes qualifiées en matière de recherche biomédicale ; Mme JAMMES pharmacien hospitalier ; M. BOURROUILLOU personne compétente en matière d'éthique ; Mme REYNAUD personne compétente en matière juridique ; M. POIDEVIN représentant des associations de malades et usagers de la santé (2^{ème} collègue).

Après avoir étudié les modifications apportées aux documents suivants : le courrier de réponse daté du 06/04/2020, le formulaire de demande d'avis daté du 06/04/2020, la liste des documents transmis au CPP, le protocole version 1.2 du 07/04/2020, le résumé version 1.2 du 07/04/2020, la note d'information et le formulaire de consentement destinés aux parents version 1.2 du 07/04/2020, la note d'information destinée aux enfants âgés de 0 à 5 ans version 1.2 du 07/04/2020, la note d'information et le formulaire de consentement destinés aux enfants âgés de 6 à 8 ans version 1.2 du 07/04/2020, la note d'information et le formulaire de consentement destinés aux enfants âgés de 9 à 12 ans version 1.2 du 07/04/2020, la note d'information et le formulaire de consentement destiné aux enfants âgés de 13 à 17 ans version 1.2 du 07/04/2020, le tableau comparatif daté du 06/04/2020, le CV du Dr Cantais, l'attestation de déclaration du traitement informatique des données datée du 30/03/2020.

le comité estime que :

1. Sur la pertinence du projet :

Les raisons scientifiques qui justifient d'entreprendre la recherche sont pertinentes.
L'évaluation des bénéfices et des risques attendus est satisfaisante.
Les objectifs et la méthodologie sont bien définis.

2. Sur les moyens mis en œuvre :

La qualification des investigateurs est adaptée.
Les moyens mis en œuvre sont en adéquation avec les objectifs.

3. Sur la protection des personnes :

Les modalités de recrutement des sujets sont précisées.
Les critères d'inclusion et de non inclusion sont bien définis.

4. La notice d'information et le consentement sont clairement rédigés et contiennent toutes les mentions prévues.

En conséquence, le CPP Sud-Ouest et Outre-Mer II émet un

AVIS FAVORABLE

à la réalisation de votre recherche.

Je vous prie de croire, Madame, à l'assurance de toute notre considération.

La Présidente

Pr Bettina COUDERC



Annexe 4 : Accord de la CNIL

DIRECTION GENERALE

DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

N/Réf : DEC20-092

Philippe LECA
Directeur
Délégation du Système
d'Information

Guillaume DERAEDT
Data Protection Officer

Secrétariat
Tél. 03.20.44.44.26
Fax : 03.20.44.58.59

Attestation de déclaration d'un traitement informatique

Je soussigné, Monsieur Guillaume DERAEDT, en qualité de Data Protection Officer (Délégué à la Protection des Données) du GHT Lille métropole Flandre intérieure atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité : Prévalence du Covid-19 chez les enfants admis aux urgences pédiatriques pendant la période pandémique en France mis en œuvre en 2020, a bien été déclaré par Pr. François DUBOS.

La déclaration est intégrée dans le registre de déclaration normale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Fait à LILLE, le 30/03/2020



Toute correspondance devra être adressée à :
CHRU de Lille
Département Ressources Numériques
ex Clinique Fontan - 2^{ème} étage – rue du Professeur Laguesse
59037 LILLE Cedex

Annexe 5 : Soumission dans la revue Acta Paediatrica

Acta Paediatrica



A very low prevalence of SARS-CoV-2 infection but a high prevalence of other respiratory virus infections in children admitted to paediatric emergency departments

| | |
|-------------------------------|---|
| Journal: | Acta Paediatrica |
| Manuscript ID | Draft |
| Manuscript Type: | Regular Article |
| Date Submitted by the Author: | n/a |
| Complete List of Authors: | Viart, Juliette; CHU Lille Engelmann, Ilka; University of Lille, Laboratory of virology Joannes, Flora; APHP, Pediatric Emergency Department GRAS-LE GUEN, Christele; CHU Nantes, Pediatric Emergency Department Haas, Hervé; Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-LENVAL Service des Urgences Pédiatriques, Pediatric Emergency Department Chinazzo, Marie; CHRU Tours, Pediatric Emergency Department Cantais, Aymeric; CHU Saint-Etienne, Pediatric Emergency Department Gatin, Amélie; CHU de Nancy, Pediatric Emergency Department Brehin, Camille; CHU Toulouse, Pediatric Emergency Department Benhalima, Ilyes; CHU Lille, Laboratory of virology Ouafi, Madhi; CHU Lille, Laboratory of virology Martinot, Alain; CHU Lille Pôle Enfant, Pediatrics Dubos, François; CHU Lille, Paediatric emergency department |
| Keywords: | children, COVID-19, prevalence, respiratory virus, SARS-CoV-2 |

SCHOLARONE™
Manuscripts

<http://mc.manuscriptcentral.com/spae> Email: mail@actapaediatrica.se

02/10/2021

ScholarOne Manuscripts

 Acta Paediatrica Home Author Review

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to
Acta Paediatrica

Manuscript ID
SPAE-2021-0993

Title
A very low prevalence of SARS-CoV-2 infection but a high prevalence of other respiratory virus infections in children admitted to paediatric emergency departments

Authors
Viar, Juliette
Engelmann, Ilka
Joannes, Flora
GRAS-LE GUEN, Christele
Haas, Hervé
Chinazzo, Marie
Cantais, Aymeric
Gatin, Amélie
Brehin, Camille
Benhalima, Ilyes
Ouafi, Madhi
Marfinot, Alain
Dubos, François

Date Submitted
02-Oct-2021

AUTEUR : VIART

Juliette

Date de soutenance : 15 Octobre 2021

Titre de la thèse : Prévalence du SARS-CoV-2 et des autres virus respiratoires chez les enfants admis aux urgences pédiatriques au printemps 2020.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Pédiatrie

Mots-clés : SARS-Cov-2 ; enfants ; prévalence ; virus respiratoires ; COVID-19

Résumé :

Contexte : Le SARS-CoV-2 a été à l'origine d'une pandémie mondiale début 2020. Bien que peu touchés, les enfants ont été suspectés d'être vecteurs de la maladie, en étant pauci ou asymptomatiques. L'objectif principal de cette étude était d'étudier la prévalence du SARS-CoV-2 et des autres virus respiratoires dans la population pédiatrique.

Matériels et Méthodes : Il s'agissait d'une étude de cohorte prospective, multicentrique, se déroulant au sein des urgences pédiatriques de 8 CHU de France d'Avril à Juillet 2020. Chaque enfant inclus, quel que soit son motif d'admission, bénéficiait d'un prélèvement nasopharyngé pour analyse de la PCR SARS-CoV-2 et d'une PCR Multiplex pour les autres virus respiratoires. Les prévalences du SARS-CoV-2 et des autres virus respiratoires, que l'enfant ait ou non des symptômes évocateurs, étaient déterminées ainsi que les facteurs de risque associés à un test positif.

Résultats : Sur les 924 enfants inclus (médiane d'âge 4 ans [1-9], 55% de garçons), 908 PCR SARS-CoV-2 (98,3%) ont été réalisées. Seules 3 étaient positives (0.3% ; 95% CI : 0.01-0.1). Ces 3 enfants n'avaient aucun symptôme évocateur de Covid. 836 (90%) PCR Multiplex ont pu être effectuées : 129 étaient positives (15.4% ; 95% CI : 13.1-18.0). Le virus principalement retrouvé était le rhinovirus. Les virus respiratoires étaient significativement plus retrouvés chez les jeunes enfants, et chez ceux présentant des symptômes respiratoires avec fièvre.

Conclusion : L'étude retrouvait un taux faible de détection du SARS-CoV-2 chez l'enfant. A l'inverse, et malgré des mesures de distanciation importantes et les gestes barrières sur la période d'étude, la détection par PCR Multiplex des autres virus respiratoires restait importante.

Composition du Jury :

Président : Pr Alain Martinot

Assesseurs : Dr Stéphanie Coopman – Dr Marion Lagrée

Directeur de thèse : Pr François Dubos