

Quelles différences entre les vagues PréDelta, Delta et Omicron chez l'enfant

What are the differences between the Pre Delta, Delta and Omicron waves in children

Tilouche. S^(1,2), Khenissi. S^(1,2), Soyah . N^(1,2), Abdelbari. M^(1,2),
Ghorbel.S^(1,2), Tej. A^(1,2), Kebaili. R^(1,2), Benbelgacem H, Hannachi . N^(1,3),
Bouguila. J^(1,2), Boughamoura. L^(1,2)

⁽¹⁾ Université de Sousse, Faculté de Medecine Sousse, 4000, Sousse. Tunisie:

⁽²⁾ Hôpital Farhat Hached, Service de Pédiatrie , 4002, Sousse, Tunisia

⁽³⁾ Hôpital Farhat Hached, Service de Microbiologie , 4002, Sousse, Tunisia

RESUME :

Introduction : Depuis Mars 2020, le pays avait connu 5 vagues épidémiques les variantes Delta et Omicron étaient considérés dominants respectivement pendant la quatrième et la cinquième vague

Les objectifs : Comparer les caractéristiques cliniques et évolutives chez les enfants infectés par Coronavirus-2 du Syndrome Respiratoire aigu Sévère avant , pendant l'émergence de Delta et quand l'Omicron prédominait .

Matériels et méthodes : Notre étude est rétrospective descriptive et analytique, menée au service de pédiatrie Farhat Hached Sousse du 2 Mars 2020 au 28 février 2022. Nous avons colligé tous les patients atteints par une infection récente au SARS-CoV-2 confirmée soit par une RT-PCR, soit par un TDR-Ag ou soit par une sérologie positive à Ig M.

Résultats : Nous avons inclus 125 patients, 26 au cours de la période pré-Delta, 62 au cours de la période Delta et 37 au cours de la période Omicron. L'âge médian était de 6 mois [2-44]. Pendant la période pré-Delta, les malades présentaient plus de comorbidités soit 50% des enfants. Les signes otorhino laryngés (ORL) et les signes neurologiques étaient plus fréquents pendant la période Omicron que pendant la période Delta ($p=0,004$, $p=0,015$ respectivement). La forme clinique la plus dominante pendant la période pré-Delta était la forme critique (38,5%) et pendant la période Delta et Omicron, les enfants avaient une forme bénigne dans 75% et 59,4% des cas respectivement. La durée médiane d'hospitalisation, le nombre des patients transférés à l'USIP et le nombre des malades sévères ou critiques étaient plus élevées dans la période pré-Delta que dans les deux autres périodes.

Conclusion : A notre connaissance, notre étude est la première étude comparant les vagues de COVID-19 chez l'enfant en Tunisie. Nos résultats corroborent les données scientifiques de la littérature que la période pré-Delta était la période la plus critique durant la pandémie.

Mots clés : Coronavirus Disease 2019 - Enfant-. Coronavirus-2 du Syndrome Respiratoire aigu Sévère - Vague-Delta-Omicron

ABSTRACT :

Introduction : Since March 2020, the country had experienced 5 epidemic waves : the Delta and Omicron variants were considered dominant respectively during the fourth and fifth waves

Objectives: To compare the clinical and evolutionary characteristics in children infected with Coronavirus-2 of Severe Acute Respiratory Syndrome before , during the emergence of Delta and when Omicron predominated

Auteur Correspondant :

Samia Tilouche : Service de Pédiatrie, Hôpital Farhat Hached Sousse

Email: samiatilouche@yahoo.fr

N° Téléphone : 00216 25 33 48 58

Methodology : Our study is retrospective descriptive and analytical, conducted at the Farhat Hached Sousse pediatric department from March 2, 2020 to February 28, 2022. We had collected all patients with recent SARS-CoV-2 infection confirmed by either RT-PCR, TDR-Ag or M Ig positive serology.

Results : We included 125 patients, 26 in the pre-Delta period, 62 in the Delta period and 37 in the Omicron period. The median age was 6 months [2-44]. During the pre-Delta period, patients had more comorbidities, : 50% of children. Otolaryngological and neurological signs were more common during the Omicron period than during the Delta period ($p=0.004$, $p=0.015$ respectively). The most dominant clinical form during the pre-Delta period was the critical form (38.5%) and during the Delta and Omicron period, children had a mild form in 75% and 59.4% of cases respectively. The median length of hospitalization, the number of patients transferred to the PICU, and the number of severe or critical patients were higher in the pre-Delta period than in the other two periods.

Conclusion : To our knowledge, our study is the first study comparing the waves of COVID-19 in children in Tunisia. Our results corroborate the scientific data in the literature that the pre-Delta period was the most critical period during the pandemic.

Key words : Coronavirus Disease 2019 - Child-. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 - Wave-Delta-Omicron

Liste Des Abreviations :

ACE2 : Récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II

ARN : acide ribonucléique

COVID-19 : Coronavirus Disease 2019

MIS-C : Multisystem Inflammatory Syndrome in Children

NFS : Numération formule sanguine complète

OMS : Organisation mondiale de la santé

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PCT : Procalcitonine

PEEP : Pression expiratoire positive.

PRO-BNP : Peptide natriurétique de type pro-B

RT-PCR : Amplification en chaîne par polymérase en temps réel

SARS-CoV-2: Coronavirus-2 du Syndrome Respiratoire aigu Sévère

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigue

RR : Risque relatif

TDR-Ag : Test de diagnostic antigénique rapide pour l'infection par le SARS-CoV-2

TDM : Tomodensitométrie

VM : Ventilation mécanique invasive

VS-AI-PEEP : Ventilation spontanée avec aide inspiratoire et pression expiratoire positive

USIP : Unité de soins intensifs pédiatrique

INTRODUCTION :

Depuis l'émergence de la « Coronavirus Disease 2019 » ou (COVID-19) en chine puis sa propagation dans le monde entier, cette nouvelle pandémie est devenue la préoccupation majeure des professionnels de santé du fait de sa contagiosité et surtout de sa morbidité et de mortalité sans précédents (1). Au début de la pandémie (2020), l'incidence de la COVID 19 en pédiatrie était sous-estimée en raison de la nature paucisymptomatique de l'infection chez de nombreux enfants et de la rareté des tests diagnostiques pratiqués à cette population. Il est maintenant admis que les enfants sont infectés et transmettent la maladie de la même manière que les adultes.

Des mutations du génome viral peuvent modifier le potentiel pathogène du virus. Le Coronavirus-2 du Syndrome Respiratoire aigu Sévère (SARS-CoV-2), comme les autres virus à acide ribonucléique (ARN), est susceptible d'évoluer génétiquement, entraînant l'émergence de multiples variants qui peuvent avoir des caractéristiques différentes par rapport aux premières souches (2). Depuis l'introduction du SARS-CoV-2 en Tunisie en mars 2020, le pays a connu cinq vagues épidémiques, les variants Delta et Omicron étaient considérés dominants respectivement pendant la quatrième et la cinquième vague.

En Tunisie, les données concernant l'infection à la COVID -19 chez l'enfant demeurent incomplètes et limitées. L'identification des facteurs de gravité pourrait avoir un réel impact pratique dans l'identification des enfants à risque. La comparaison des caractéristiques cliniques et évolutives entre les vagues et les variants pourrait aider les praticiens à planifier la gestion des nouvelles vagues. Pour ces raisons, nous avons conduit notre étude afin d'essayer de répondre à une série de questions qui sont posées quotidiennement, non seulement par les professionnels de santé, mais aussi par la population en général.

l'objectif de notre étude est de comparer l'évolution et la gravité des enfants hospitalisés, infectés par le SARS-CoV-2 avant, pendant l'émergence de Delta et pendant la vague de prédominance Omicron.

METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique menée dans le service de pédiatrie de Farhat Hached de Sousse en Tunisie durant une période de 2 ans, allant du 1er mars 2020 au 28 février 2022. Nous avons inclus tous les enfants hospitalisés avec une infection au SARS-CoV-2 confirmée.

Nous avons inclus les enfants :

- Agés entre 15 jours et 15 ans.
- Ayant une infection par le SARS-CoV-2 confirmée.
- Qui étaient hospitalisés pour prise en charge de la COVID-19 ou une autre pathologie avec une infection par le SARS-CoV-2 identifiée à l'admission ou

au cours de l'hospitalisation.

Une infection par le SARS-CoV-2 était confirmée :

1. Soit par amplification en chaîne par polymérase en temps réel (RT-PCR).
2. Soit par un test de diagnostic antigénique rapide pour l'infection par le SARS-CoV-2 (TDR-Ag).
3. Soit par une sérologie COVID-19 avec IgM positive

Les critères d'hospitalisation pour un malade suspect de COVID-19 étaient évolutives dans le temps. L'hospitalisation était indiquée pour les patients ayant une forme légère avec comorbidités, modéré, sévère ou critique selon la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) (3,4).

Nous avons analysé de façon rétrospective les dossiers colligés durant la période d'étude et nous avons recueilli les données épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives.

Dans notre étude, nous avons repartis les patients selon cinq vagues épidémiques selon les données statistiques déclarées par l'observatoire national des maladies nouvelles et émergentes (5) :

La période d'étude s'étend du 2 Mars 2020 au 28 février 2022 et elle inclut les cinq vagues épidémiques :

- La première vague : entre le 2 mars et le 30 avril 2020 ;
- La deuxième vague : entre le 11 août 2020 et le 31 décembre 2020 ;
- La troisième vague : entre le 1er janvier 2021 et le 31 mai 2021 ;
- La quatrième vague : entre le 1er juin 2021 et le 31 octobre 2021 ;
- La cinquième vague : entre le 15 décembre 2021 et 28 février 2022.

Notre étude était répartie en trois périodes selon le variant qui avait été estimé prédominant sur le plan mondial (6, 7) :

- Période pré-Delta (2 mars 2020 - 31 mai 2021 : 2ème et 3ème vagues) ;
- Période à prédominance Delta (1er juin - 31 octobre 2021 : 4ème vague) et
- Période à prédominance Omicron (15 décembre 2021 - 28 février 2022 : 5ème vague).

Les données étaient saisies et analysées sur le logiciel IBM SPSS dans sa 20ème version. Les statistiques descriptives étaient utilisées pour les données démographiques : les moyennes et les écart-types ou les médianes pour les variables quantitatives continues et l'effectif (n) et les pourcentages pour les variables qualitatives ou dichotomiques. Les associations entre les variables ont été testées par des tests d'hypothèse en particulier le test de Chi-deux (χ^2) pour la comparaison des variables qualitatives ou la comparaison des fréquences et le test de U Mann-whitney pour la comparaison des médianes. Le seuil de signification était fixé à 5%. (minimum et maximum).

RESULTATS :

Pendant les deux années d'étude, 125 enfants étaient hospitalisés. Durant cette période, 4522 enfants étaient admis dans le service de pédiatrie Farhat Hached Sousse, ainsi la prévalence hospitalière était de 2,8%.

Notre étude s'étalait sur les cinq premières vagues. Le premier cas hospitalisé dans notre service était le 19 septembre 2020.

La 4ème vague comportait le plus grand nombre d'enfants hospitalisés (n=62, 49,6%). Pendant cette vague, la souche la plus dominante dans le monde était la Delta (Figure 1).

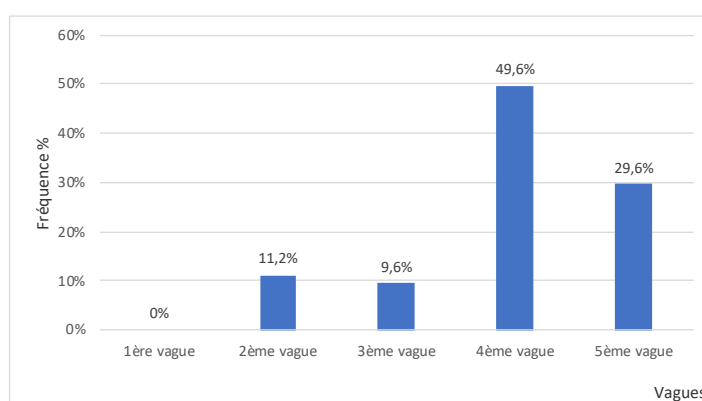


Figure 1 : Répartition des patients selon les vagues.

Pendant la période pré-Delta, 26 enfants étaient inclus dans notre série (20,8%) et 37 dans la période Omicron (29,6%).

Pendant la période Omicron le nombre d'hospitalisations hebdomadaires associées à la COVID-19 atteignait un pic de 8 (semaine se terminant le 6 février 2022), alors que le pic pendant la période Delta était à 12 (semaine se terminant le 11 juillet 2021) (Figure 2).

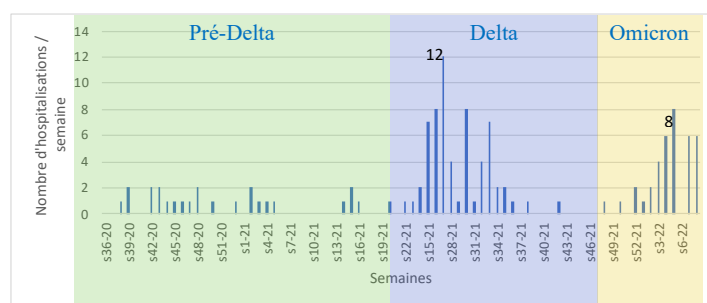


Figure 2 : Nombres d'hospitalisations hebdomadaires associées à la COVID-19 selon la période.

L'âge médian de notre série était de 6 mois [2-44] avec des extrêmes allant de 16 jours à 15 ans. La tranche d'âge la plus touchée pendant la période Omicron était celle entre 3 mois et 1 an (32,4%) et pendant la période Delta et pré-Delta, les nourrissons âgés de 1-3 mois étaient de 33,9% et 34,6% respectivement. Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les différentes périodes dans chaque tranche d'âge (Tableau I).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et évolutives chez les enfants par période de prédominance du variant.

Caractéristique	Nombre d'enfant Période de prédominance du variant :				Valeur de p (pré-Delta vs Delta)	Valeur de p (Delta vs Omicron)	Valeur de p (pré-Delta vs omicron)
	Total	Pré-Delta	Delta	Omicron			
Nombre d'enfants hospitalisés	125	26	62	37	NA	NA	NA
Age (mois, médian [IQR])	6 (2-44)	5 [1,75-71,75]	5 [1-40,25]	9 [2-39]	0,848	0,153	0,685
Tranche d'âge							
<1 mois	10 (8%)	1 (3,8%)	6 (9,7%)	3 (8,1%)	0,669	0,999	0,637
1-3 mois	37 (29,6%)	9 (34,6%)	20 (32,3%)	8 (21,6%)	0,830	0,256	0,253
3-12 mois	30 (24%)	5 (19,2%)	13 (21%)	12 (32,4%)	0,854	0,204	0,245
1-2 ans	7 (5,6%)	2 (7,7%)	2 (3,2%)	3 (8,1%)	0,578	0,359	0,999
2-5 ans	13 (10,4%)	2 (7,7%)	9 (14,5%)	2 (5,4%)	0,596	0,287	0,999
5-10 ans	16 (12,8%)	4 (15,4%)	6 (9,7%)	6 (16,2%)	0,473	0,518	0,999
10-15 ans	12 (9,6%)	3 (11,5%)	6 (9,7%)	3 (8,1%)	0,999	0,999	0,684
Genre							
Féminin	41 (32,8%)	5 (19,2%)	20 (32,3%)	16 (43,2%)	0,216	0,272	0,046
Masculin	84 (67,2%)	21 (80,8%)	42 (67,7%)	21 (56,8%)			
Comorbidités	36 (28,8%)	13 (50%)	14 (22,6%)	9 (24,3%)	0,011	0,842	0,035
Obésité	12 (9,6%)	6 (23,1%)	5 (8,1%)	1 (2,7%)	0,076	0,406	0,017
Pathologie respiratoire chronique	8 (6,4%)	2 (7,7%)	3 (4,8%)	3 (8,1%)	0,630	0,668	0,999
Trouble neurologique	6 (4,8%)	1 (3,8%)	3 (4,8%)	2 (5,4%)	0,999	0,999	0,999
Contage COVID-19 confirmé	52 (41,6%)	6 (23,1%)	36 (58,1%)	10 (27%)	0,003	0,003	0,723
Signes fonctionnels							
Signes d'infection respiratoire basse	58 (46,4%)	15 (57,7%)	25 (40,3%)	18 (48,6%)	0,163	0,419	0,479
Signes ORL	45 (36%)	10 (38,5%)	15 (24,2%)	20 (54%)	0,201	0,004	0,222
Signes digestifs	44 (35,2%)	9 (34,6%)	25 (40,3%)	10 (27%)	0,616	0,200	0,518
Signes neurologiques	30 (24%)	6 (23,1%)	10 (16,1%)	14 (37,8%)	0,546	0,015	0,215
Signes dermatologiques	9 (7,2%)	3 (11,5%)	6 (9,7%)	0 (0%)	0,999	0,081	0,065
Exploration							
Hyperleucocytose	44 (35,2%)	11(42,3%)	18 (29%)	15 (40,5%)	0,548	0,294	0,728
Neutropénie	24 (19,2%)	5 (19,2%)	10 (16,1%)	9 (24,3%)	0,828	0,577	0,479
CRP >20 mg/l	27 (21,6%)	12 (46,1%)	8 (12,9%)	7 (18,9%)	0,002	0,580	0,020
TDM thoracique pathologique	25 (20%)	13 (50%)	10 (16,1%)	2 (5,4%)	0,999	0,999	0,530
Support respiratoire							
Oxygénothérapie	30 (24%)	9 (34,6%)	13 (21%)	8 (21,6%)	0,177	0,939	0,253
LNHD	13 (10,4%)	6 (23,1%)	4 (6,5%)	3 (8,1%)	0,058	0,999	0,192
VM	6 (4,8%)	1 (3,8%)	4 (6,5%)	1 (2,7%)	0,999	0,648	0,999
Traitement							
Drogues vasoactives	11 (8,8%)	5 (19,2%)	5 (8,1%)	1 (2,7%)	0,153	0,406	0,073
Antibiotiques empiriques	47 (37,6%)	20 (76,9%)	17 (27,4%)	10 (27%)	<0,001	0,966	<0,001
Corticoïdes	18 (14,4%)	9 (34,6%)	7 (11,3%)	2 (5,4%)	0,022	0,533	0,008
Evolution							
Transfert en USIP	27 (21,6%)	13 (50%)	9 (14,5%)	5 (13,5%)	<0,001	0,890	0,002
SDRA	4 (3,2%)	2 (7,7%)	2 (3,2%)	0 (0%)	0,578	0,527	0,166
Décès	6 (4,8%)	1 (3,8%)	4 (6,5%)	1 (2,7%)	0,999	0,648	0,999
Durée d'hospitalisation (jours, médiane [IQR])	3 [2-7]	6,5 [4-11,25]	3 [1-6]	2 [1-4,5]	<0,001	0,722	<0,001
Formes sévères et critiques	27 (21,6%)	13 (50%)	9 (14,5%)	5 (13,5%)	<0,001	0,890	0,002

COVID-19 : Coronavirus Disease 2019 , **CRP :** Protéine C-réactive, **ORL :** Oto-rhino laryngologie, **SARS-CoV-2 :** Coronavirus-2 du Syndrome Respiratoire aigu Sévère) , **SDRA :** Syndrome de détresse respiratoire aiguë , **TDM :** Tomodensitométrie , **VM :** Ventilation mécanique invasive , **LNHD :** lunettes nasale à haut débit, **USIP :** Unité de soins intensifs pédiatrique

Parmi les 125 enfants de notre série, 36 patients présentaient des comorbidités antérieures (28,8%). Douze patients étaient obèses (9,6%), huit enfants avaient des pathologies respiratoires chroniques (6,4%) et six enfants avaient des troubles neurologiques (4,8%).

Pendant la période pré-Delta, la moitié des enfants avaient des comorbidités alors que pendant les périodes Delta et Omicron les enfants avaient des comorbidités que dans 22,6% et 24,3% des cas. La durée médiane de la symptomatologie avant l'admission était d'un jour [1-4] avec un intervalle allant de 1 jours à 15 jours.

À l'admission, les symptômes les plus fréquents de notre série étaient la fièvre (n=105 ; 84%) suivie par les signes d'infection respiratoire basse : la toux (n= 52 ; 41,6%) et la dyspnée (n=38 ; 30,4%).

Sur le plan clinique, les signes respiratoires sont les plus prédominants pendant les différentes vagues. Pendant la période où le variant Delta était prédominant, les signes digestifs étaient au premier plan avec les signes respiratoires (40,3%). Les signes ORL et les signes neurologiques étaient plus fréquents pendant la période Omicron (Tableau I).

Dans notre analyse, une hyperleucocytose était présente dans 44 cas (35,2%), une neutropénie était notée dans 24 cas, une leucopénie dans 21 cas et une lymphopénie dans 9 cas.

La Protéine C-réactive (CRP) était positive chez 71,2% des enfants de notre série. La CRP était significativement plus élevée dans la période pré-Delta que dans les autres périodes.

Dans notre étude, une forme bénigne était observée dans 60,8 % des cas (n=76), une forme modérée dans 17,6 % des cas (n=22), une forme sévère dans 8 % des cas (n=10) et 13,6 % des patients présentaient une forme critique (n=17). Durant la pandémie, la période pré-Delta était la période la plus grave et la durée d'hospitalisation était par conséquent la plus prolongée.

Pendant la période Delta et Omicron les enfants avaient surtout une forme bénigne dans 75% et 59,4% des cas respectivement, alors que pendant la période pré-Delta la forme critique (38,5%) était plus fréquente que la forme bénigne (26,9%) (Figure 3).

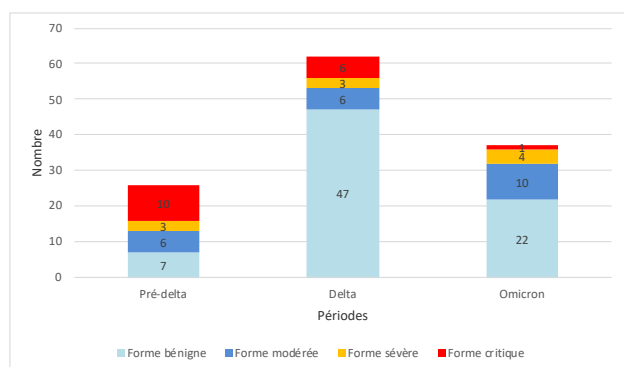


Figure 3 : Gravité de la maladie selon les périodes.

L'oxygénothérapie était nécessaire pour 30 patients (24%) du nombre total des enfants de notre série. Une assistance respiratoire était nécessaire chez 17 enfants (13,6%). L'oxygénothérapie avec des lunettes nasales à haut débit (LNHD) était le support ventilatoire maximal utilisé pour 10 patients (8%) et la Ventilation spontanée avec aide inspiratoire et pression expiratoire positive (VS-AI-PEEP) était instaurée pour un patient. La ventilation mécanique (VM) était indiquée pour 6 enfants (4,8%). Quatre enfants parmi ces 6 patients ventilés étaient hospitalisés pendant la vague où Delta prédominait.

La durée médiane de la VM était de 4 jours avec un intervalle allant de 1 à 27 jours.

Quatre enfants de notre série avaient présenté un Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), deux patients étaient hospitalisés avant la vague de prédominance du variant Delta et deux enfants étaient admis pendant la quatrième vague (prédominance du Delta).

Quatre enfants parmi les six patients décédés étaient hospitalisés pendant la 4^{ème} vague (Tableau I).

DISCUSSION :

L'épidémiologie de la pandémie du SARS-CoV-2 est en constante évolution, avec l'émergence régulière de nouveaux variants préoccupants, chaque variant étant associé à une transmission, à un tropisme tissulaire et à des caractéristiques de virulence particulières et uniques pour chaque variant (8-12).

Au début de la pandémie, la fermeture des écoles, le port du masque et la distanciation sociale avaient contribué à l'atténuation de l'infection au sein de la population pédiatrique (13). A partir de mi-juin 2021, nous avons noté une ascension du nombre d'hospitalisations associées à la COVID-19. Pendant la période Delta le pic d'hospitalisations hebdomadaires atteignait un 12 (semaine se terminant le 11 juillet 2021) alors pendant la période de la prédominance d'Omicron le pic est de 8 (semaine se terminant le 6 février 2022).

Des études épidémiologiques suggéraient que le variant Delta était plus transmissible que le variant Alpha, qui lui-même était plus transmissible que les souches virales antérieures (14,15). Li et al. (16) avaient démontré que les pseudovirus exprimant la protéine spike de Delta avaient une plus grande capacité à infecter les cellules épithéliales bronchiques humaines pauvres en ACE2 par rapport aux variants précédents. En outre, la protéine spike de Delta était dans la majorité des cas en état de clivage, ce qui favorisait la réplication dans les voies respiratoires humaines (17).

Plusieurs études avaient montré que le risque de transmission par Omicron était plus élevé que par Delta (18-20), mais ce variant est moins susceptible d'être associé à une forme sévère ou critique ce qui pourrait expliquer le nombre d'hospitalisation moins important par rapport à la période où Delta prédominait dans notre série. Des études

basées sur des séquences génomiques en Afrique du Sud, en Angleterre et en Écosse avaient montré une baisse des taux d'hospitalisations des patients atteints par le variant Omicron par rapport à ceux par Delta (21-23).

Pendant la période pré-Delta, la moitié des enfants avaient des comorbidités alors que pendant les périodes Delta et Omicron, les enfants avec des comorbidités ne représentaient que 22,6% et 24,3% des cas respectivement. L'existence d'une comorbidité augmentait le risque de gravité de la COVID-19 (24,25). En effet, la proportion des formes sévères et critiques pendant la période pré-Delta était plus élevée que dans les deux autres périodes.

Dans notre étude, les enfants présentaient plus de signes Oto-rhino-laryngologique (ORL) et de signes neurologiques pendant la vague Omicron que pendant la période Delta ($p=0,004$, $p=0,015$ respectivement). En effet, Peacock et al. (26) suggéraient que le variant Omicron présentait une répllication virale plus rapide par rapport au variant Delta dans les cellules épithéliales nasales humaines in vitro.

Dans l'étude publiée par Cloete et al. (27), les enfants infectés par le variant Omicron étaient hospitalisés essentiellement dans 20% des cas pour des convulsions et dans 15% des cas pour des infections respiratoires hautes et des broncho-pneumonies.

Les enfants présentaient plus d'infection des voies respiratoires supérieures, mais moins de pneumonie au cours de la vague Omicron (28). En effet, les chercheurs avaient constaté que le variant Omicron se répliquait dans le tissu bronchique humain environ 70 fois plus que le variant Delta après 24 heures. Cependant, le variant Omicron se répliquait dans le tissu alvéolaire 10 fois plus lentement que le variant ancestral du SARS-CoV-2 (29).

Dans notre série, nous n'avons pas retrouvé de différence significative dans la fréquence des signes digestifs entre les vagues et variants. Dans l'étude menée à Madrid (28), les auteurs constataient que les diarrhées étaient plus fréquentes pendant la vague Omicron comparativement aux vagues précédentes.

Dans notre analyse, la CRP était significativement plus élevée dans la période pré-Delta que dans les autres périodes. Une CRP élevée était un facteur de risque de gravité de COVID-19 (30), ce qui explique le taux élevé de formes graves pendant la période pré-Delta.

Nous avons adopté des changements dans les protocoles de prise en charge des enfants atteints de la COVID-19. Au début de la pandémie nous prescrivions l'azithromycine systématiquement pour tout enfant infecté par le SARS-CoV-2 mais ultérieurement il n'était indiqué que si nous suspicions une co-infection bactérienne aux germes atypiques. Devant la proportion élevée de cas critiques pendant la période pré-Delta, les corticoïdes et les antibiotiques étaient plus fréquemment prescrits par rapports aux autres périodes avec des diffé-

rences significatives. Dans une étude portée sur les enfants âgés de moins de 5 ans atteints de COVID-19, mes auteurs n'avait retrouvé aucune différence dans la prescription de corticoïdes entre les deux périodes Delta et Omicron (31).

Dans nos résultats, l'atteinte liée au variant Omicron était moins grave que celle de la période pré-Delta, toutefois il n'existait pas de différence significative entre la période Delta et Omicron. Ces résultats ne pourraient être liés à une augmentation du nombre des patients vaccinés, puisque la couverture vaccinale chez les enfants est très faible dans notre pays. La plupart des études suggéraient que même si les hospitalisations et les infections avaient augmenté durant la période Omicron, les formes étaient moins sévères par rapport aux périodes précédentes.

Une étude réalisée par Wang et al. (31) suggérait que le variant Omicron était moins grave que le variant Delta chez les enfants infectés de moins de 5 ans, les probabilités de consultations aux urgences (18,83 % contre 26,67 % ; RR=0,71 ; IC 95% : 0,66-0,75), d'hospitalisations (1,04 % contre 3,14 % ; RR=0,33 ; IC 95% : 0,26-0,43), d'admissions en USIP (0,14% vs. 0,43% ; RR=0,32 ; IC 95% : 0,16-0,66) et de ventilation mécanique dans les 3 jours suivant l'infection (0,33 % contre 1,15 % ; RR=0,29 ; IC 95% : 0,18-0,46) étaient significativement plus faibles chez les enfants de la cohorte Omicron que ceux de la cohorte Delta. Une étude menée aux États-Unis avait signalé un taux d'hospitalisation plus élevé chez les enfants et les adolescents atteints du variant Omicron par rapport au variant Delta, avec une proportion plus faible des admissions en USIP (32).

Les résultats des études centrée sur le variant Omicron du SARS-CoV-2 étaient rassurants, cependant des études supplémentaires sont nécessaires pour étudier les effets secondaires à long terme du variant Omicron, la tendance à développer un long Covid, la rapidité de la propagation, le potentiel de mutation et l'impact du vaccin et des infections antérieures sur le tableau clinique.

Limites de notre étude : Cette étude a plusieurs limites, pendant les périodes de prédominance d'un variant, d'autres variants pourraient circuler de façon concomitante mais vu la non-disponibilité des résultats de séquençage dans notre pays, nous nous sommes basés sur les prédominances de variant à échelle mondiale. Deuxième limite, le statut vaccinal des enfants et des parents n'avait été vérifié pour tous les parents d'où nous n'avions pas évalué le retentissement de la vaccination sur l'évolution de la pandémie à COVID-19.

A notre connaissance, notre étude est la première étude comparant les vagues de COVID-19 chez l'enfant en Tunisie, elle nous a permis de comparer les signes cliniques, l'évolution et le pronostic des enfants hospitalisés, infectés par le SARS-CoV-2 avant et après l'émergence de Delta et d'Omicron et de déterminer les facteurs de risque de gravité de la COVID-19.

CONCLUSION :

Au terme de notre travail, et à la lumière de la revue de la littérature, les leçons apprises sont que les enfants étaient plus fréquemment hospitalisés pendant la 4^{ème} vague, pendant laquelle le variant Delta prédominait. Nous avons constaté que la période pré-Delta était la période la plus grave comparativement aux autres périodes. La 5^{ème} vague ou Omicron était prédominant n'était pas la plus inquiétante et elle était caractérisée par la fréquence de signes ORL et neurologiques.

Conflit d'intérêt : aucun

REFERENCES :

- [1] WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cité 2 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- [2] Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 15 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570580/>
- [3] Clinical management of COVID-19 patients: living guideline, 23 November 2021.
- [4] Agarwal A, Rochweg B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 4 sept 2020;370:m3379.
- [5] Tunisie: Les derniers chiffres, graphiques et cartes sur l'évolution du coronavirus. Reuters [Internet]. [cité 15 sept 2022]; Disponible sur: <https://graphics.reuters.com/world-coronavirus-tracker-and-maps/fr/countries-and-territories/tunisia/>
- [6] Marks KJ. Hospitalization of Infants and Children Aged 0-4 Years with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 2020-February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2022 [cité 29 mai 2022];71. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7111e2.htm>
- [7] Jassat W, Karim SSA, Mudara C, Welch R, Ozougwu L, Groome MJ, et al. Clinical severity of COVID-19 in patients admitted to hospital during the omicron wave in South Africa: a retrospective observational study. *Lancet Glob Health*. 1 juill 2022;10(7):e961-9.
- [8] Butt AA, Dargham SR, Loka S, Shaik RM, Chemaitelly H, Tang P, et al. Coronavirus Disease 2019 Disease Severity in Children Infected With the Omicron Variant. *Clin Infect Dis*. 11 avr 2022;ciac275.
- [9] Herlihy R. Rapid Increase in Circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant - Mesa County, Colorado, April-June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 [cité 15 sept 2022];70. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7032e2.htm>
- [10] Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, Thelwall S, Sinnathamby MA, Aliabadi S, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. janv 2022;22(1):35.
- [11] Y L, J R. The reproductive number of the Delta variant of SARS-CoV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-CoV-2 virus. *J Travel Med* [Internet]. 10 nov 2021 [cité 15 sept 2022];28(7). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34369565/>
- [12] Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, Mak TM, Cui L, Toh MPHS, et al. Clinical and Virological Features of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants of Concern: A Retrospective Cohort Study Comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *Clin Infect Dis*. 1 juill 2022;75(1):e1128-36.
- [13] Zhou L, Ayeh SK, Chidambaram V, Karakousis PC. Modes of transmission of SARS-CoV-2 and evidence for preventive behavioral interventions. *BMC Infect Dis*. 28 mai 2021;21:496.
- [14] Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*. 9 avr 2021;372(6538):eabg3055.
- [15] Allen H, Vusirikala A, Flannagan J, Twohig KA, Zaidi A, Chudasama D, et al. Household transmission of COVID-19 cases associated with SARS-CoV-2 delta variant (B.1.617.2): national case-control study. *Lancet Reg Health Eur*. janv 2022;12:100252.
- [16] Li H, Liu T, Wang L, Wang M, Wang S. SARS-CoV-2 Delta variant infects ACE2low primary human bronchial epithelial cells more efficiently than other variants. *J Med Virol*. 2022;94(3):821-2.
- [17] Mlcochova P, Kemp SA, Dhar MS, Papa G, Meng B, Ferreira IATM, et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature*. nov 2021;599(7883):114-9.
- [18] Lyngse FP, Mortensen LH, Denwood MJ, Christiansen LE, Møller CH, Skov RL, et al. SARS-CoV-2 Omicron VOC Transmission in Danish Households [Internet]. medRxiv; 2021 [cité 12 sept 2022]. p. 2021.12.27.21268278. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.27.21268278v1>

- [19] Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Halloran ME, Dean NE. Household Secondary Attack Rates of SARS-CoV-2 by Variant and Vaccination Status: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 1 avr 2022;5(4):e229317.
- [20] Allen H, Tessier E, Turner C, Anderson C, Blomquist P, Simons D, et al. Comparative transmission of SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) variants and the impact of vaccination: national cohort study, England [Internet]. medRxiv; 2022 [cité 12 sept 2022]. p. 2022.02.15.22271001. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.15.22271001v1>
- [21] Sheikh A, Kerr S, Woolhouse M, McMenemy J, Robertson C. Severity of Omicron variant of concern and vaccine effectiveness against symptomatic disease: national cohort with nested test negative design study in Scotland. 22 déc 2021 [cité 21 août 2022]; Disponible sur: <https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/severity-of-omicron-variant-of-concern-and-vaccine-effectiveness->
- [22] Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H, Groome M, et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *Lancet Lond Engl*. 29 janv 2022;399(10323):437-46.
- [23] Report 50 - Hospitalisation risk for Omicron cases in England [Internet]. Imperial College London. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.imperial.ac.uk/medicine/departments/school-public-health/infectious-disease-epidemiology/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-50-severity-omicron>
- [24] Shi Q, Wang Z, Liu J, Wang X, Zhou Q, Li Q, et al. Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 19 oct 2021;41:101155.
- [25] Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, Lopez AA, Sauv e LJ, Vallance BA, et al. Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Infect Dis*.  evr 2021;103:246-56.
- [26] Peacock TP, Brown JC, Zhou J, Thakur N, Sukhova K, Newman J, et al. The altered entry pathway and antigenic distance of the SARS-CoV-2 Omicron variant map to separate domains of spike protein [Internet]. bioRxiv; 2022 [cité 13 sept 2022]. p. 2021.12.31.474653. Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.31.474653v2>
- [27] Cloete J, Kruger A, Masha M, Plessis N, Mawela D, Tshukudu M, et al. Rapid rise in paediatric COVID-19 hospitalisations during the early stages of the Omicron wave, Tshwane District, South Africa. 2021.
- [28] Tagarro A, Coya ON, P erez-Villena A, Iglesias B, Navas A, Aguilera-Alonso D, et al. Features of COVID-19 in Children During the Omicron Wave Compared With Previous Waves in Madrid, Spain. *Pediatr Infect Dis J*. mai 2022;41(5):e249-51.
- [29] Hui KPY, Ho JCW, Cheung MC, Ng KC, Ching RHH, Lai KL, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human bronchus and lung ex vivo. *Nature*. mars 2022;603(7902):715-20
- [30] Graff K, Smith C, Silveira L, Jung S, Curran-Hays S, Jarjour J, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 1 avr 2021;40(4):e137-45.
- [31] Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. COVID infection severity in children under 5 years old before and after Omicron emergence in the US. medRxiv. 13 janv 2022;2022.01.12.22269179.
- [32] Marks KJ, Whitaker M, Anglin O, Milucky J, Patel K, Pham H, et al. Hospitalizations of Children and Adolescents with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, July 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 18  evr 2022;71(7):271-8.