



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

COVID-19 et enfants

Children and COVID-19

J.-C. Mercier^a
 A. Maroni^b
 I. Melki^c
 U. Meinzer^c
 J. Gaschignard^c
 C. Beyler^d
 A. Santos^e

^aUniversité de Paris, plateforme COVIDOM AP-HP, ARS Île-de-France, Millénaire 2, 35, rue de la Gare, 75019 Paris, France

^bService de réanimation générale, groupe hospitalier universitaire, hôpital universitaire Robert-Debré, AP-HP Nord, boulevard Serrurier, 75019 Paris, France

^cService de pédiatrie générale, groupe hospitalier universitaire, hôpital universitaire Robert-Debré, AP-HP Nord, boulevard Serrurier, 75019 Paris, France

^dService de cardiologie pédiatrique, groupe hospitalier universitaire, hôpital universitaire Robert-Debré, AP-HP Nord, boulevard Serrurier, 75019 Paris, France

^eService des urgences pédiatriques, groupe hospitalier universitaire, hôpital universitaire Robert-Debré, AP-HP Nord, boulevard Serrurier, 75019 Paris, France



J.-C. Mercier

Disponible en ligne sur ScienceDirect le 17 juillet 2020

UNE MOINDRE SUSCEPTIBILITÉ DES ENFANTS AU COVID-19

Au fur et à mesure que la pandémie à COVID-19 se développait dans les différentes régions du monde, il était constaté que les enfants ne constituaient qu'une faible proportion (~2 %) des patients infectés [1]. Souvent, ils ne développaient qu'une forme atténuée de pneumopathie virale avec une fièvre modérée, une toux sèche, une fatigue, des myalgies et des céphalées qui ne nécessitait dans les cas les plus sévères qu'une simple oxygénothérapie (~20 %) et en moyenne que quelques journées (14 [3–20]) d'hospitalisation [2].

Aux USA, parmi 149 000 cas de COVID-19, 1,7 % étaient des enfants et seulement 5,7 % étaient hospitalisés.

Différentes explications ont été avancées pour expliquer ce paradoxe qui va à l'encontre de ce qui est généralement observé dans différentes pathologies virales respiratoires, comme au cours des épidémies de grippe saisonnière

ou des pandémies grippales A H1N1 en 1918 ou en 2009 :

- une moindre exposition aux voyages notamment internationaux ;
- une moindre sévérité des infections virales chez les enfants ;
- une meilleure réponse immunitaire des enfants fréquemment exposés à divers virus respiratoires ;
- une distribution ou une maturation différente des récepteurs aux différents coronavirus qui utilisent tous le récepteur Angiotensin-Converting Enzyme-2 (ACE2) pour pénétrer dans les cellules épithéliales respiratoires [3].

Le rôle des enfants et des adolescents dans la transmission de SARS-CoV-2 dépend de leur susceptibilité au virus, de la charge virale, des comportements et des contacts sociaux. Cette question fondamentale dans la transmission virale et du rôle potentiel des enfants comme chaîne de transmission a été récemment évaluée par une analyse systématique des études épidémiologiques de traçage de cas et des études de tests systématiques dans des populations [4]. Parmi les 6327 études publiées sur COVID-19 au 16 mai 2020, 18 études répondaient aux critères d'inclusion : 9 études de traçage de cas à partir d'un cas index, 8 études de tests systématiques dans une population et une revue générale systématique. La

Auteur correspondant :

J.-C. Mercier,
 Université de Paris, plateforme COVIDOM AP-HP, ARS Île-de-France, Millénaire 2, 35, rue de la Gare, 75019 Paris, France.
 Adresse e-mail :
jean-christophe.mercier@sfr.fr

probabilité d'être infecté à partir d'un cas contact était de 0,44 [IC 95 % 0,29 ; 0,69] pour un enfant par rapport à un adulte, avec pourtant une grande hétérogénéité (63 %) entre les études. Une étude systématique des *clusters* familiaux de COVID-19 montrait que seulement 3/31 (10 %) portaient d'un cas index pédiatrique et que la transmission intra-scolaire était en fait assez minime. De larges études systématiques de populations mettaient en évidence une prévalence faible de cas pédiatriques en Islande, en Hollande, en Espagne et en France [5], tandis que d'autres études à Stockholm, en Angleterre et dans des municipalités en Suisse et en Allemagne ne montraient aucune différence de prévalence entre enfants et adultes.

ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES CORONAVIRUS ? LA PANDÉMIE SARS-COV-2 PAR RAPPORT À D'AUTRES ÉPIDÉMIES À CORONAVIRUS ?

Les coronavirus communautaires sont isolés dans 4 à 6 % des infections respiratoires aiguës de l'enfant et chez 8 % des enfants ambulatoires asymptomatiques [6]. En 2002, a émergé dans la province du Guangdong au sud de la Chine un nouveau bêta-coronavirus qui a rapidement disséminé de Hong Kong dans de nombreux autres pays. Parce que ce nouveau coronavirus était responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et d'une mortalité élevée proche de 50 %, il a été appelé « Severe Acute Respiratory Syndrome » ou SARS-CoV. Une contamination interhumaine était bien établie et SARS-CoV était responsable d'environ 8000 infections respiratoires dans 29 pays et de 774 décès. En 2012, un nouveau bêta-coronavirus émergeait en Arabie Saoudite, appelé « Middle East Respiratory Syndrome » ou MERS-CoV. Transmis par contact direct entre personnes, il était responsable d'une mortalité élevée entre 20 et 40 %, avec 2494 infections respiratoires et 858 décès recensés dans le monde.

La pandémie à SARS-CoV-2 (COVID-19) est d'une toute autre échelle. Le 10 juin 2020, il était recensé dans le monde environ 7,3 millions de cas et 412 000 décès (mortalité 5,6 %) [7], en Europe 1450 millions de cas et 170 000 décès (mortalité 11,7 %) [8], en France 155 000 cas et 29 296 décès (mortalité 18,9 %) dont 18 912 à l'hôpital et 10 384 en EPHAD et en Île-de-France 25 895 cas guéris et 7274 décès à l'hôpital (mortalité 18,7 %) avec 5288 patients toujours hospitalisés et 444 en réanimation [9]. Les chiffres discordants de mortalité proviennent principalement des incertitudes quant au dénominateur, c'est-à-dire du nombre de patients COVID-19 prouvés par PCR ou simplement suspectés cliniquement. Dans cette même région d'Île-de-France, la majorité des patients COVID-19 positifs ou suspects avec une forme clinique moins sévère étaient isolés à domicile et surveillés quotidiennement par une plateforme constituée de centaines d'étudiants en médecine encadrés par une centaine de médecins retraités volontaires via une application mobile appelée COVIDOM® [10]. Au pic de l'épidémie (14 avril 2020), 350 nouveaux patients y étaient enregistrés chaque heure et un total d'environ 60 000 patients ambulatoires ont été ainsi télésurveillés.

UNE MOINDRE SÉVÉRITÉ DE L'INFECTION COVID-19 CHEZ LES ENFANTS

Entre le 16 janvier et le 8 février 2020, 2143 patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans (âge médian 7 ans, EIQ 2–13) avec une infection COVID-19 (731 [34,1 %] cas confirmés par PCR et 1412 [65,9 %] cas suspects) étaient déclarés au « Chinese Center for Disease Control and Prevention » [11]. Plus de 90 % des cas étaient asymptomatiques (4 %) ou présentaient une symptomatologie mineure (51 %) à type d'infection des voies aériennes supérieures (rhinopharyngite, toux non fébrile, etc.) ou de sévérité moyenne (39 %) à type d'infection des voies aériennes inférieures (fièvre élevée, toux sèche ou productive, sans lésions radiologiques marquées de pneumonie). Un seul enfant était décédé. Parmi les hypothèses pouvant expliquer cette atypie, une moindre affinité et densité des récepteurs ACE2 était principalement incriminée. Cette moindre sévérité de l'infection COVID-19 chez les enfants était confirmée par des données épidémiologiques en provenance des USA. Ainsi, parmi les 149 000 cas confirmés de COVID-19 entre le 12 février et le 2 avril 2020, 2572 (1,7 %) étaient des enfants âgés de moins de 18 ans. Soixante-douze pour cent des enfants contre 93 % des adultes âgés de 18 à 64 ans présentaient des symptômes à type de fièvre, de toux ou de polypnée et seulement 5,7 % d'entre eux contre 20 % des adultes étaient hospitalisés [12]. Entre le 14 mars et le 3 avril 2020, 48 enfants étaient hospitalisés dans 14 seulement des 46 unités de réanimation pédiatrique participant à un réseau coopératif nord-américain : 40 enfants (83 %) présentaient des comorbidités significatives (majoritairement des malformations congénitales) ; 35 (73 %) avaient une insuffisance respiratoire aiguë et 18 (38 %) nécessitaient une ventilation mécanique. Onze (23 %) patients avaient une défaillance multiviscérale et 1 seul enfant nécessitait une assistance respiratoire extracorporelle (ECMO) [13]. Au 3 avril 2020, 2 (14 %) enfants étaient décédés et 15 (31 %) étaient toujours hospitalisés dont 3 ventilés et 1 sous ECMO. La durée médiane (extrêmes) de séjour en réanimation et d'hospitalisation était respectivement de 5 (3–9) et de 7 (4–13) jours.

ÉTATS DE CHOC ASSOCIÉ À UNE MYOCARDITE AIGUË ET/OU UN SYNDROME DE KAWASAKI DANS UN CONTEXTE « D'ORAGE CYTOKINIQUE »

Mi-avril 2020, le South Thames Retrieval Service, London (Samu pédiatrique couvrant environ 2 millions d'enfants au sud de Londres) transportait sur une période de 10 jours 8 enfants présentant un état de choc « hyper-inflammatoire », ayant les caractéristiques d'un syndrome de Kawasaki ou d'un « *toxic-shock syndrome* », alors que le nombre habituel est au maximum d'1 à 2 cas par semaine [14]. Six de ces enfants étaient d'origine afro-caribéenne et 7 d'entre eux étaient en surpoids ou obèses. La présentation clinique initiale était très semblable avec une fièvre supérieure à 39–40 °C prolongée, un rash cutané, une conjonctivite bilatérale, des douleurs des extrémités et des troubles digestifs. Tous progressaient vers un état de choc vasoplégique nécessitant un remplissage vasculaire et des vasopresseurs (noradrénaline et milrinone).

La plupart de ces enfants n'avaient pas de défaillance respiratoire prédominante, bien que 7 d'entre eux étaient ventilés du fait de leur état de choc. En outre, il était observé de discrets épanchements pleuraux, péricardiques et péritonéaux suggérant un processus inflammatoire. Aucun enfant n'était testé positif par PCR pour COVID-19 sur une aspiration nasopharyngée ou un lavage bronchoalvéolaire. Les marqueurs inflammatoires (CRP, PCT, ferritine, D-dimères et triglycérides) étaient très élevés. L'ECG était sans particularité, mais les échocardiographies successives mettaient en évidence des artères coronaires hyperéchogènes à leur origine avec progression vers un anévrysme coronaire géant chez un patient, une semaine après sa sortie de l'hôpital. L'atteinte myocardique primitive de ces patients était authentifiée par une élévation des enzymes cardiaques. Tous les enfants recevaient 2 g/kg d'immunoglobulines intraveineuses et 50 mg/kg d'acide acétylsalicylique. Tous les enfants sortaient de réanimation pédiatrique après 4 à 6 jours, sauf un qui développait un état de choc cardiogénique réfractaire avec des troubles du rythme et qui décédait sous ECMO d'une hémorragie cérébrale. Une sérologie COVID-19 positive était mise en évidence chez 2 des enfants, dont celui qui décédait sous ECMO.

Une nouvelle série anglaise de 58 enfants (âge médian 9 ans [EIQ 5,7–14], 33 [57 %] étaient des filles et 40 [60 %] étaient d'origine africaine ou asiatique) présentant un « Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 » (PIMS-TS) observée dans 8 hôpitaux anglais entre le 23 mars et le 16 mai 2020 était rapportée un peu plus tard [15]. Une PCR SARS-CoV-2 était positive chez 15/58 (26 %) patients et une sérologie IgG positive chez 40/46 (87 %). Tous les enfants se présentaient avec de la fièvre et des signes digestifs non spécifiques comme des vomissements (26/58 [45 %]), des douleurs abdominales (31/58 [53 %]) et de la diarrhée (30/58 [52 %]). Un rash était présent dans 30/58 (52 %) et une injection conjonctivale dans 26/58 (45 %) des cas. La biologie était compatible avec une réaction inflammatoire marquée (CRP 229 mg/L [EIQ 156–338] ; ferritine 610 µg/L [EIQ 359–1290]). Vingt-neuf d'entre eux développaient un état de choc (avec une élévation des biomarqueurs cardiaques) et nécessitaient un traitement inotrope et un remplissage vasculaire et 23/29 ventilés mécaniquement : 13 satisfaisaient les critères AHA d'un syndrome de Kawasaki [16] et 23 présentaient fièvre et inflammation sans signes de choc ni de syndrome de Kawasaki. Huit (14 %) développaient une dilatation ou un anévrysme de l'artère coronaire. La comparaison des enfants avec PIMS-TS et syndrome de Kawasaki ou syndrome de Kawasaki avec choc montrait des différences cliniques, notamment de l'âge médian 9 ans [EIQ 5,7–14] vs. 2,7 [1,4–4,7] et 3,8 [0,2–18] et biologiques, notamment des marqueurs de l'inflammation comme la CRP médiane 229 mg/L [EIQ 156–338] vs 67 [40–150] et 193 [EIQ 83–237].

En Italie, la région de Bergame a été la plus touchée par l'épidémie COVID-19. L'affection chez l'adulte comporte typiquement deux périodes successives d'environ 1 semaine chacune, la première caractérisée par une pneumonie virale (fièvre élevée, frissons, toux sèche, myalgies) suivie d'une deuxième phase caractérisée par un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) possible du fait d'une endothélite thrombogène [17] et un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) dans un contexte d'orage cytokinique avec une mortalité proche de 50 % malgré l'assistance ventilatoire, circulatoire et rénale [18]. Ainsi, tous les dossiers d'enfants

avec un diagnostic de syndrome de Kawasaki pris en charge à l'hôpital Jean XXIII de Bergame sur une période de 5 ans ont été revus, avant (groupe 1, $n = 19$) et après l'épidémie (groupe 2, $n = 10$ dont 8 avaient une sérologie IgM et/ou IgG positive pour COVID-19) [19]. Les deux groupes différaient par l'incidence (0,3 vs 10 par mois), l'âge moyen (3,0 vs 7,5 ans), l'atteinte myocardique (2/19 vs 5/10), les scores « Kawasaki Disease Shock Syndrome » (KDSS 0/19 vs 5/10) et « Macrophage Activation Syndrome » (MAS 0/19 vs 5/10) et la nécessité de compléter l'administration intraveineuse d'immunoglobulines par une corticothérapie systémique (3/19 vs 8/10) (pour tous les items $p < 0,01$). Ainsi, il était observé en un mois de pandémie une augmentation par 30 du nombre de cas de syndrome de Kawasaki, survenant chez des enfants plus âgés et associés à des marqueurs hyper-inflammatoires et à une atteinte cardiaque plus sévère [20].

En France, 35 enfants avec un choc cardiogénique, une dysfonction ventriculaire gauche et un syndrome inflammatoire sévère étaient rétrospectivement identifiés en 2 mois dans 14 unités de réanimation pédiatrique (dont celui de Genève) [21]. Leur âge médian à l'admission était de 10 ans (extrêmes 2–16). Des comorbidités (asthme, obésité) étaient présentes dans 28 % des cas. Les symptômes initiaux étaient fréquemment digestifs. La fraction d'éjection ventriculaire était inférieure à 30 % chez un tiers d'entre eux et un support inotrope nécessaire chez 80 % d'entre eux, tandis que 28 % nécessitaient une ECMO. Les marqueurs inflammatoires suggéraient fortement un « orage cytokinique » (IL-6 médian 135 pg/mL) et une activation macrophagique (D-dimères médians 5284 ng/mL). Trente et un enfants sur trente-cinq (88 %) étaient testés COVID-19 par PCR nasopharyngée ou par sérologie. Tous les patients ont reçu des immunoglobulines intraveineuses et une corticothérapie était adjointe dans un tiers des cas. La fonction ventriculaire gauche se normalisait chez 25/35 (71 %) de ceux qui sortaient de réanimation. Aucun patient n'est décédé et tous les patients supportés par ECMO ont pu être sevrés. Il était ainsi conclu que les enfants pouvaient présenter une dysfonction ventriculaire gauche aiguë associée à un syndrome hyper-inflammatoire sévère dans les suites d'une infection à COVID-19. Un traitement par immunoglobulines intraveineuses était associé à une récupération rapide de la fonction ventriculaire.

Entre le 27 avril et le 11 mai 2020, soit en l'espace de 11 jours, 17 enfants avec un syndrome de Kawasaki étaient admis à l'hôpital des Enfants malades à Paris, alors que la moyenne n'était que d'1 cas toutes les deux semaines au cours des deux années antérieures [22]. Leur âge médian était de 7,5 (extrêmes 3,7–16,6) ans. Cinquante-neuf pour cent des patients étaient originaires d'Afrique sub-saharienne ou des îles caraïbes. Onze patients présentaient un état de choc qui nécessitait un remplissage vasculaire et un traitement vasoactif et 12 avaient des signes de myocardite aiguë. Tous les enfants présentaient initialement des symptômes digestifs et des marqueurs inflammatoires élevés. Quatorze patients avaient des signes d'infection récente à COVID-19 (7/17 PCR positive et 14/16 des anticorps IgG spécifiques). Tous les patients recevaient des immunoglobulines (2 g/kg) par voie intraveineuse et 5/17 une corticothérapie. Le pronostic était favorable chez tous les enfants avec cependant la détection d'une dilatation coronaire modérée chez 5/17 (29 %) d'entre eux.

Ces observations peuvent être complétées par une série de 42 enfants testés COVID-19 par PCR pris en charge à l'hôpital Robert-Debré à Paris. Vingt-neuf (69 %) étaient hospitalisés

dont 8 (19 %) en réanimation pédiatrique. Cinq (17 %) enfants présentaient un syndrome de Kawasaki et 5 (17 %) autres enfants un tableau de myocardite avec défaillance cardiaque aiguë [23]. Un enfant est décédé mais il était traité par chimiothérapie pour une leucémie lymphoïde aiguë. L'analyse rétrospective de tous les cas de syndrome de Kawasaki confirmés et hospitalisés à l'hôpital Robert-Debré entre 2005 et 2020 apportait une donnée nouvelle. Si le nombre moyen d'hospitalisation mensuelle estimée par un modèle de Poisson au cours de ces 15 années était de 1,2 par mois, deux pics étaient constatés, le premier de 6 enfants (+497 % [IC 95 % +72 ; +1082], $p = 0,0011$) avec syndrome de Kawasaki entre le 15 et le 30 avril 2020 lié à SARS-CoV-2 et le deuxième (+365 % [IC 95 % +31 ; +719], $p = 0,0053$) au cours des semaines 48/49 de l'année 2009, soit environ 1–3 semaines après le pic de l'épidémie de grippe A H₁N₁ 2009pdm. Toutefois, la maladie de Kawasaki associée au SARS-Cov2 diffère de la maladie de Kawasaki classique, car elle se produit à un âge plus avancé et se présente avec une fréquence plus élevée de myocardite et/ou de péricardite graves [23]. Les caractéristiques pronostiques semblent être un âge supérieur à 5 ans et un taux de ferritine élevé sont des facteurs de gravité (> 1400 µg/L).

UN NOUVEAU CONCEPT ? LE PAEDIATRIC INFLAMMATORY MULTISYSTEM SYNDROME (PIMS) TEMPORALLY ASSOCIATED WITH EMERGING VIRAL DISEASES [24]

Ce nouveau syndrome PIMS-TS partage-t-il les mêmes étiologie et physiopathologie que le syndrome de Kawasaki [25] ? L'étiologie de ce dernier syndrome est resté mystérieuse pendant 50 ans après sa description. Une prédisposition génétique est partiellement expliquée par des gènes de susceptibilité associés au système immunitaire [26]. Cependant, les grandes variations d'incidence entre les pays, une certaine saisonnalité spécifique entre régions, la survenue de clusters de cas ou par petites épidémies suggèrent une origine infectieuse. Des études anatomopathologiques ont mis en évidence des inclusions intracytoplasmiques au niveau de l'épithélium bronchique qui évoquent la possibilité d'un nouveau virus [27]. Une hyperactivation du système immunitaire innée constitue une autre possibilité, en particulier dans certaines populations d'origine africaine ou asiatique, comme il a été observé dans ces différentes séries de cas. Une telle convergence de cas est troublante et elle incite à approfondir la susceptibilité génétique et immunologique de ces syndromes de physiopathologie probablement proche.

CONCLUSION

S'il est manifeste que les enfants sont moins susceptibles que les adultes au SARS-CoV-2 (COVID-19) et qu'ils développent des formes cliniques moins sévères, un petit nombre, peut-être du fait de comorbidités associées (malformations congénitales, obésité, hypertension artérielle) ou d'une dysrégulation cytokinique inflammatoire, peut présenter une dysfonction ventriculaire gauche et/ou un syndrome de Kawasaki régressant rapidement après un traitement par immunoglobulines intraveineuses et/ou une corticothérapie associée.

Cette évolution particulière à l'enfant pose évidemment beaucoup de questions physiopathologiques quant aux liens entre fonction myocardique, atteinte endothéliale et immunologie [28]. L'évaluation de facteurs immunologiques et génétiques de l'hôte sont nécessaires pour de mieux comprendre ces formes sévères.

En pratique

- Moindre gravité chez les enfants, en dehors du risque de choc par myocardite aiguë et/ou de syndrome de Kawasaki dans un contexte d'orage cytokinique.
- Émergence d'un nouveau concept, le PIMS : Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome associé à l'infection virale.

Déclaration de liens d'intérêts

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

RÉFÉRENCES

- [1] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics 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;323:129–42.
- [2] Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020;382:1663–5.
- [3] Lee PI, Hu YL, Chen PY, et al. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53:371–2.
- [4] Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 infection amongst children and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis; 2020, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.20.20108126v1>.
- [5] Cohen R. Prevalence of SARS-Cov2 carriage in asymptomatic and mildly-symptomatic children (COVILLE). NCT04318431. *ClinicalTrials.gov* (accessed June 10, 2020); 2020.
- [6] Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19. An overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:355–68.
- [7] Johns Hopkins University of Medicine Coronavirus Resource Center; 2020 [accessed May 27th, 2020] <https://www.coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- [8] European Centre for Disease Prevention and Control; 2020 [accessed May 27th, 2020] <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic>.
- [9] Santé Publique France; 2020 [accessed May 27th, 2020] <https://www.dashboard.covid19.data.gouv.fr>.
- [10] COVIDOM; 2020 [accessed May 27th, 2020] <https://www.covidom.fr/suivi-patient>.
- [11] Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020;145:e20200702.

- [12] CDC Covid-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in children — United States, February 12–April 2 2020. *MMWR* 2020;69:422–6.
- [13] Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr* 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948>.
- [14] Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1607–8.
- [15] Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.10369>.
- [16] McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e927–99.
- [17] Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
- [18] Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020;368:473–4.
- [19] Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicenter of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395:1771–8.
- [20] Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Comment. Lancet* 2020;395:1741–3.
- [21] Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>.
- [22] Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: a prospective observational study in Paris, France. *medRxiv*; 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.10.20097394>.
- [23] Ouldali N, Pouletty M, Mariani P, et al. Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in children: a time series analysis. *Lancet Child Adolesc Health* 2020 [accepted].
- [24] Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance—Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19; 2020 [May 5, 2020] <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>.
- [25] McCrindle BW, Manlhiot C. SARS-CoV-2-related Inflammatory Multisystem Syndrome in children: different or share etiology and pathophysiology as Kawasaki disease? *Editorial JAMA* 2020.
- [26] Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet* 2008;40:35–42.
- [27] Rowley AH, Baker SC, Arollo D, et al. A protein epitope targeted by the antibody response to Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa066>.
- [28] Willyard C. Coronavirus blood clot mystery intensifies. *Research begins to pick apart the mechanisms behind a deadly COVID-19 complication. Nature* 2020;581:250.