Une infection antérieure par des coronavirus saisonniers n'empêche pas la COVID-19 chez les enfants.

Isabelle Sermet-Gaudelus, Sarah Temmam, Christèle Huon, Sylvie Behillil, Vincent Gajdos, Thomas Bigot, Thibaut Lurier, Delphine Chrétien, Marija Backovic, Agnès Delaunay-Moisan, et al.

▶ **To cite this version:**

Isabelle Sermet-Gaudelus, Sarah Temmam, Christèle Huon, Sylvie Behillil, Vincent Gajdos, et al.. Une infection antérieure par des coronavirus saisonniers n'empêche pas la COVID-19 chez les enfants.. Journées Francophones de Virologie, Apr 2021, Montpellier, France. pasteur-03663260

HAL Id: pasteur-03663260
https://pasteur.hal.science/pasteur-03663260

Submitted on 10 May 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Une infection antérieure par des coronavirus saisonniers n'empêche pas l'infection SARS-CoV-2 chez les enfants.

Sermet-Gaudelus I*, **Temmam S***, Huon C, Behillil S, Gajdos V, Bigot T, Lurier T, Chrétien D, Backovic M, Moisan-Delaunay A, Donati F, Albert M, Foucaud E, Mesplées B, Benoist G, Faye A, Duval-Arnould M, Cretolle C, Charbit M, Aubard M, Auriau J, Lorrot M, Kariyawasam D, Fertitta L, Orliaguet G, Pigneur B, Bader-Meunier B, Briand C, Enouf V, Toubiana J, Guilleminot T, van der Werf S, Leruez-Ville M, Eloit M.

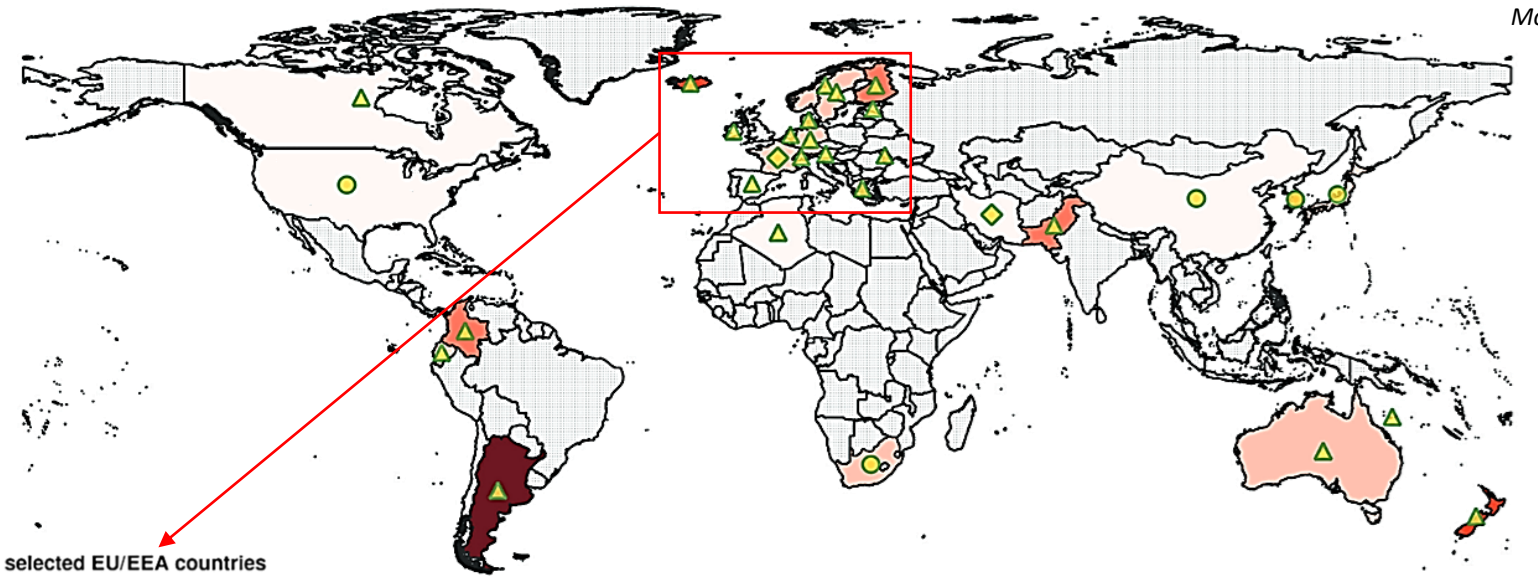
O18

isabelle.sermet@aphp.fr
marc.eloit@pasteur.fr

Prior infection by seasonal coronaviruses, as assessed by serology, does not prevent SARS-CoV-2 infection and disease in children, France, April-June 2020

Euro Surveill. 2021 Apr;26(13):2001782. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.13.2001782

Contexte : prévalence de l'infection SARS-CoV-2 chez l'enfant

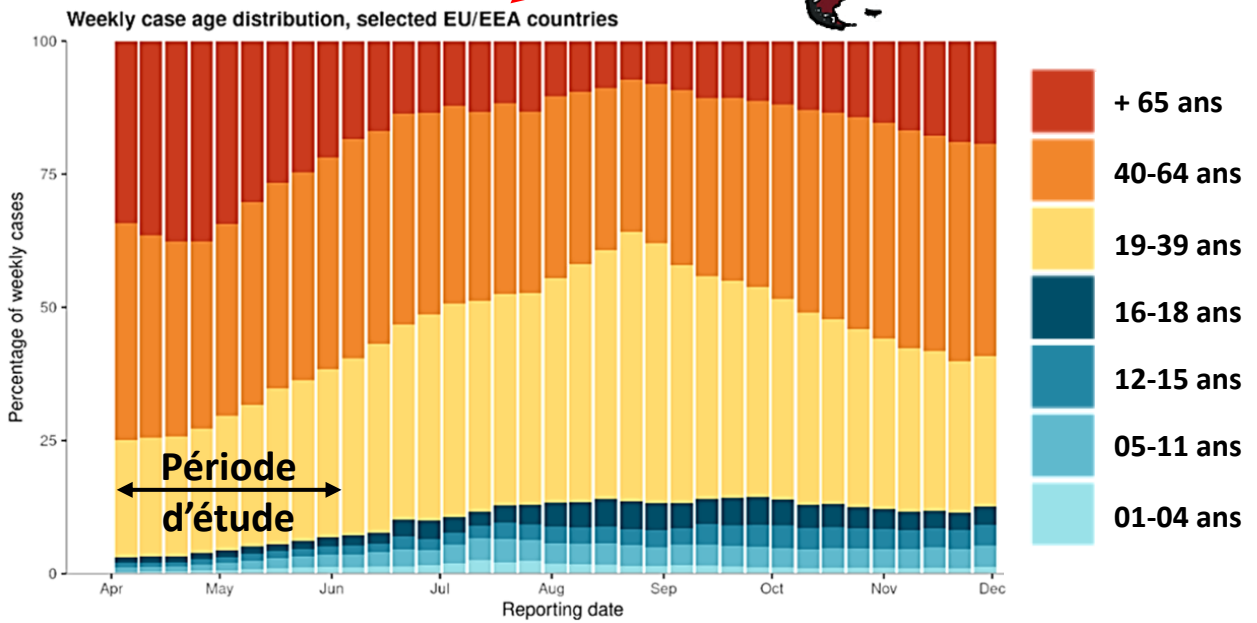


Modified from Li X. et al., J Glob. Health. 2020
DOI: 10.7189/jogh.10.021101

Hospital-based
Population-based
Government resource

0.3% - 3.0%
3.0% - 5.7%
5.7% - 8.4%
8.4% - 11.1%
11.1% -13.8%
No data

Proportion de cas confirmés



ECDC : "COVID-19 in children and the role of school settings in COVID-19 transmission - first update, 23 December 2020"

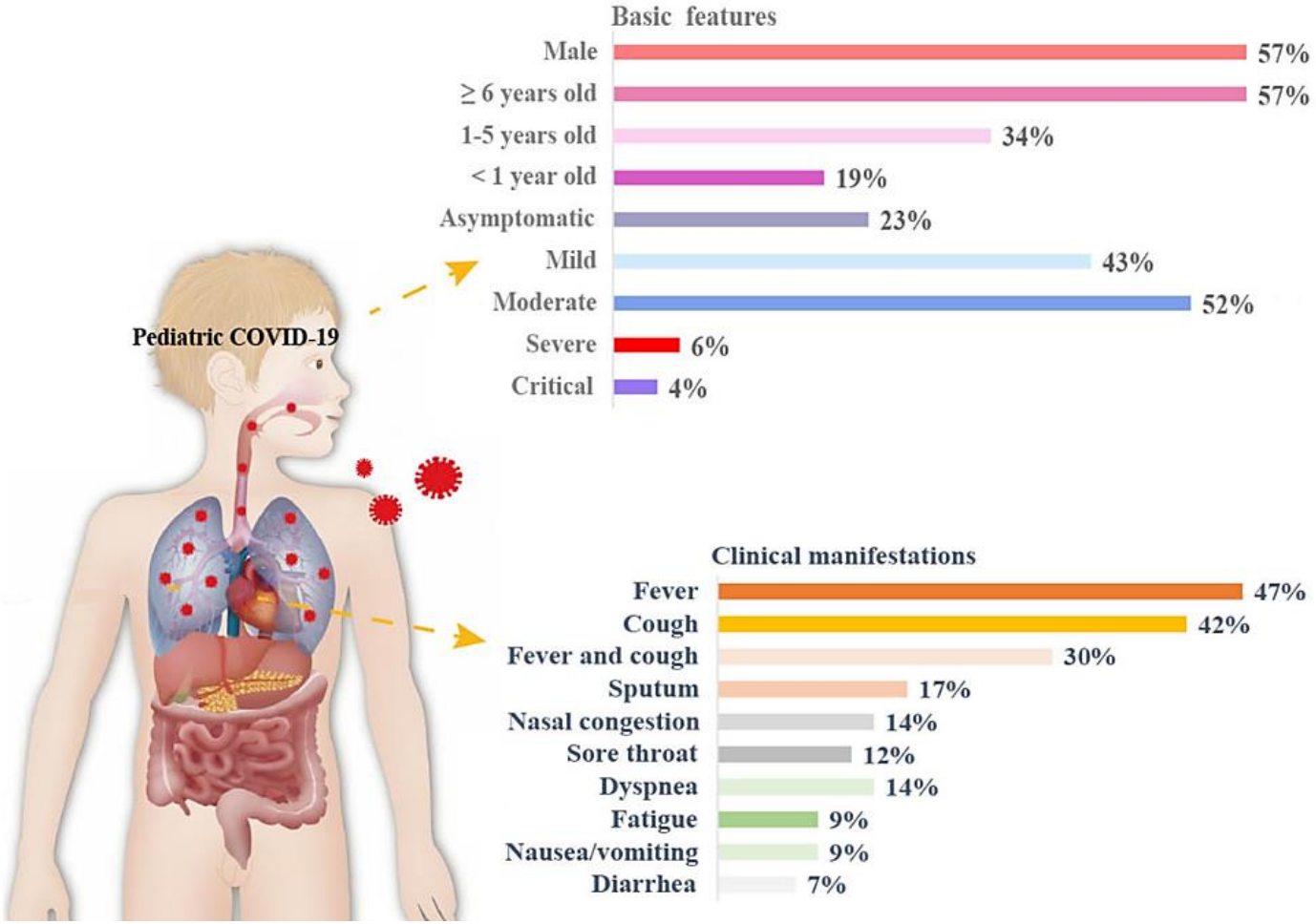
- **En 2020**
  - Début :
    - Chine : 0,6 – 2,3%
    - Monde : 0,8 – 5,2%

  Cas confirmés (hors transmission intrafamiliale)

  - Fin : 0,3% (Espagne) à 13,8% (Argentine)

Bialek S. et al., MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020
Wu Z. et al., JAMA 2020
Choi SH. et al., Clin Exp Pediatr. 2020
Li X. et al., J Glob. Health. 2020

Contexte : caractéristiques cliniques de l'infection chez l'enfant



Modified from Li B. et al., Front Pediatr., 2020
DOI: 10.3389/fped.2020.591132

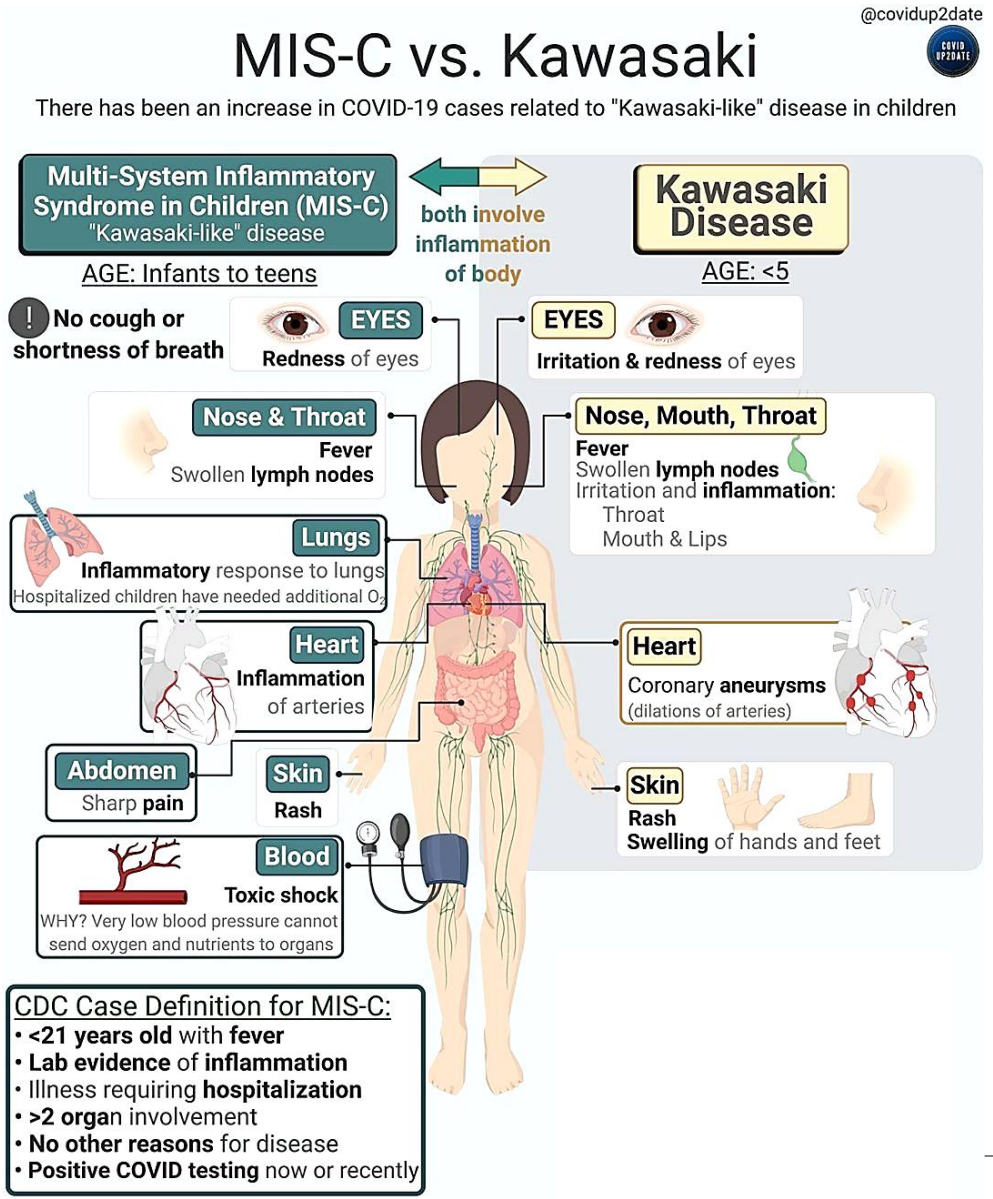
- Le plus souvent **a/pauci-symptomatique**
- Maladie moins sévère que chez l'adulte
  (à l'exception des MIS)
- Symptômes peu spécifiques

- Mais :
  - Charge virale comparable à l'adulte

- **Lien avec HCoVs ?**
  - Primo-infection très jeune
  - **Immunité cross-protective ?**
    (Ac ou cellules T-CD4)

Bialek S. et al., MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020
Lu X. et al., N Engl J Med. 2020
Dong Y. et al., Pediatrics. 2020
Wu Z. et al., JAMA 2020
Ng K. et al., bioRxiv 2020
Grifoni A. et al., Cell. 2020

Contexte : syndrome inflammatoire multisystémique (MIS)



- **Syndrome MIS** (Kawasaki-like) associé à COVID-19 :
  - Fièvre persistante > 3 js
  - Dysfonctionnement organes (poumons, cœur)
  - Elévation marqueurs de l'inflammation
  - Symptômes gastriques
  - Eruption cutanée
  - Hypotension, coagulopathie
  - Exclusion d'infection microbienne
  - RT-PCR / Ag / sérologie SARS-CoV-2 positive ou cas-contact avéré

- **Lien avec HCoVs** ?
  - Anticorps facilitants ?

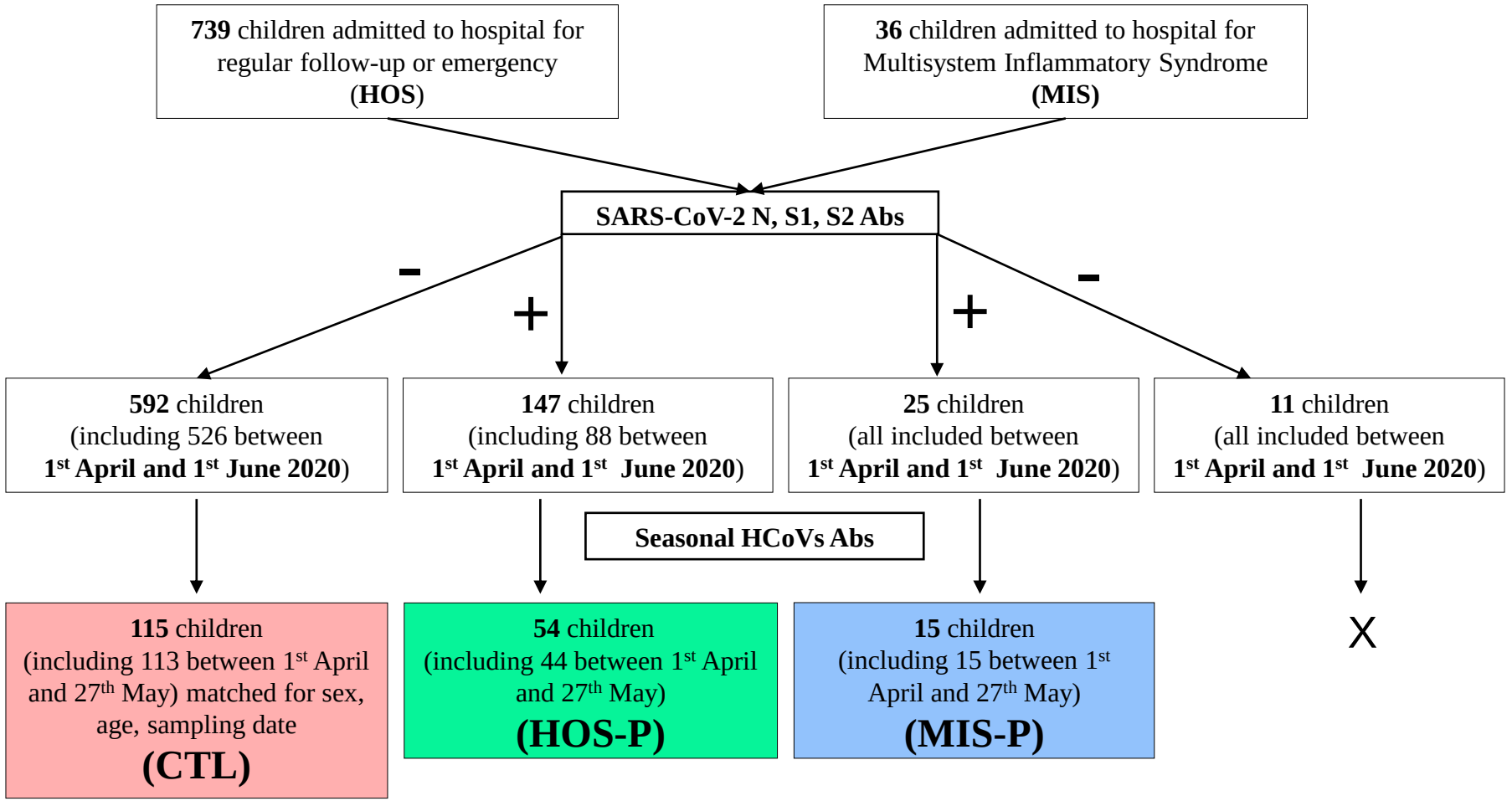
McCrindle BW. et al., Circulation. 2020
Toubiana J. et al., BMJ.. 2020
Verdoni L. et al., Lancet. 2020
Belhadjer Z. et al., Circulation. 2020
Takada A. et al., Rev Med Virol. 2003

Objectifs

- **Impact de l'infection par les coronavirus saisonniers sur l'infection SARS-CoV-2 chez l'enfant lors de la première vague**
  - Typologie des réponses humorales SARS-CoV-2 chez l'enfant a/pauci-symptomatique et les MIS
  - Rôle d'une infection HCoV pré-existente dans la fréquence et l'intensité de la réponse anti-SARS-CoV-2

    ↳ anticorps = marqueurs d'une infection préalable, pas de mesure d'une éventuelle cross-protection

Méthodologie : Inclusion et définition des groupes d'étude



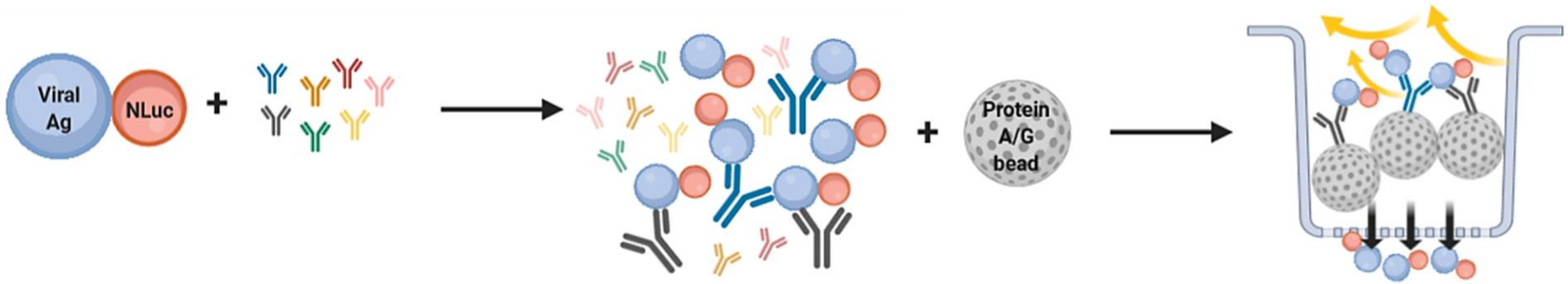
INSTITUT PASTEUR

Méthodologie : Inclusion et définition des groupes d'étude

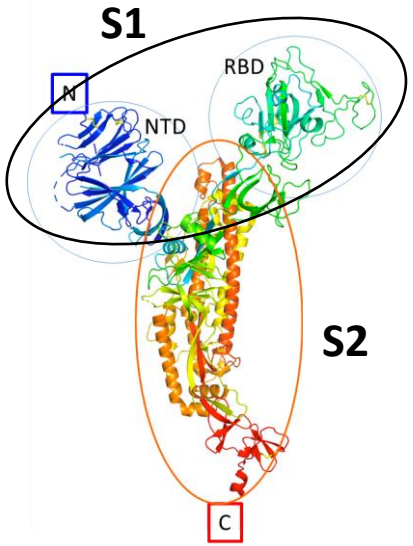
	HOS-P (n=54)	MIS-P (n=15)	CTL (n=115)
Caractéristiques démographiques			
Age moyen	9,8 ans [0-18 ans]	8,6 ans [3-14 ans]	9,6 ans [0-18 ans]
Sex ratio	46% M	33% M	55% M
Comorbidités présentes	41%	23%	45%
Antécédents compatibles avec infection à COVID-19 au cours des 3 derniers mois			
Cas-contact	Oui : 24%	Oui : 26%	Oui : 9%
Délai exposition / inclusion	35,1 jours [21-45 jours]	29 jours [28-30 jours]	N/A
Symptômes présents	Oui : 37%	Oui : 20%	Oui : 31%
Type de symptômes :			
Fièvre	26%	0%	11%
Diarrhée, douleurs abdominales, vomissements	17%	7%	14%
Asthénie	13%	7%	5%
Toux	4%	0%	5%
Dyspnée / essoufflement	4%	7%	1%
Migraine	9%	0%	3%
Rhinopharyngite	9,2%	0%	4,3%
Symptômes dermatologiques	7,4%	0%	4,3%

Méthodologie : Luciferase immunoprecipitation assay (LIPS)

Principe :



Antigènes :



SARS-CoV-2

- Spicule
  - Domaine S1 (dont RBD)
  - Domaine S2
  - Ectodomaine complet de S
- Nucléoprotéine
  - Domaine C-terminal

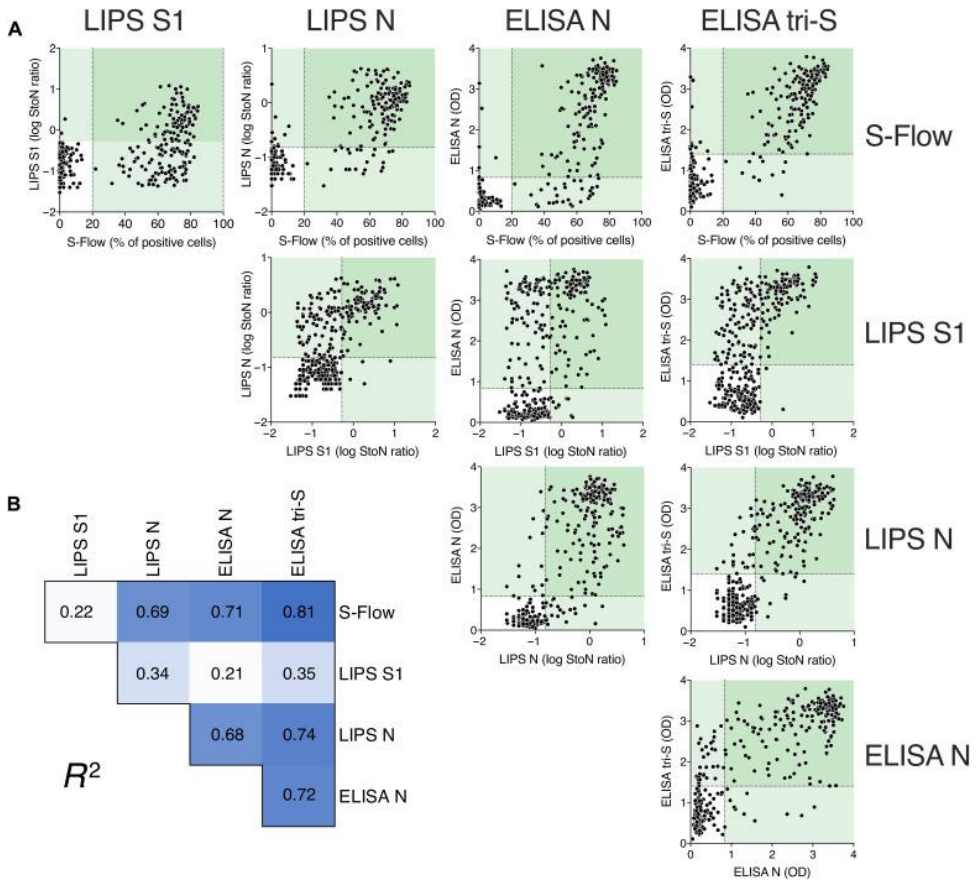
HCoV

Antigène	HKU1	OC43	229E	NL63
S (ecto.)	√	√	√	-
N (C-ter.)	√	√	√	√

INSTITUT PASTEUR

Méthodologie : Luciferase immunoprecipitation assay (LIPS)

Comparaison LIPS / autres immunoassays



Grzelak L*, Temmam S*, Planchais C*, et al., Sci Transl Med, 2020
DOI: 10.1126/scitranslmed.abc3103

Sensibilité / Spécificité

- **SARS-CoV-2**
  - Inclusion : S1, S2 ou N positif
    - Sp. > 95,6%
    - Se. = 88%
      (N: 83,1%, S1: 53,3%, S2: 79,8%)
  - LIPS-S_{ecto} : Se. = 99,4% - Sp. = 100%

- **HCoV**
  - LIPS-S_{ecto}
    - Sp. = 97,9% (commune à tous HCoVs)
    - Se. = 96,7 – 97,7%
  - LIPS-N
    - Sp. = 96,3% (commune à tous HCoVs)
    - Se. = 26,4 – 91,7%

INSTITUT PASTEUR

Objectifs

- **Impact de l'infection par les coronavirus saisonniers sur l'infection SARS-CoV-2 chez l'enfant lors de la première vague**
  - **Typologie des réponses humorales SARS-CoV-2 chez l'enfant a/pauci-symptomatique et les MIS**
  - Rôle d'une infection HCoV pré-existente dans la fréquence et l'intensité de la réponse anti-SARS-CoV-2

    anticorps = marqueurs d'une infection préalable, pas de mesure d'une éventuelle cross-protection

Résultats 1 : Typologie de la réponse SARS-CoV-2 chez l'enfant asymptomatique vs MIS

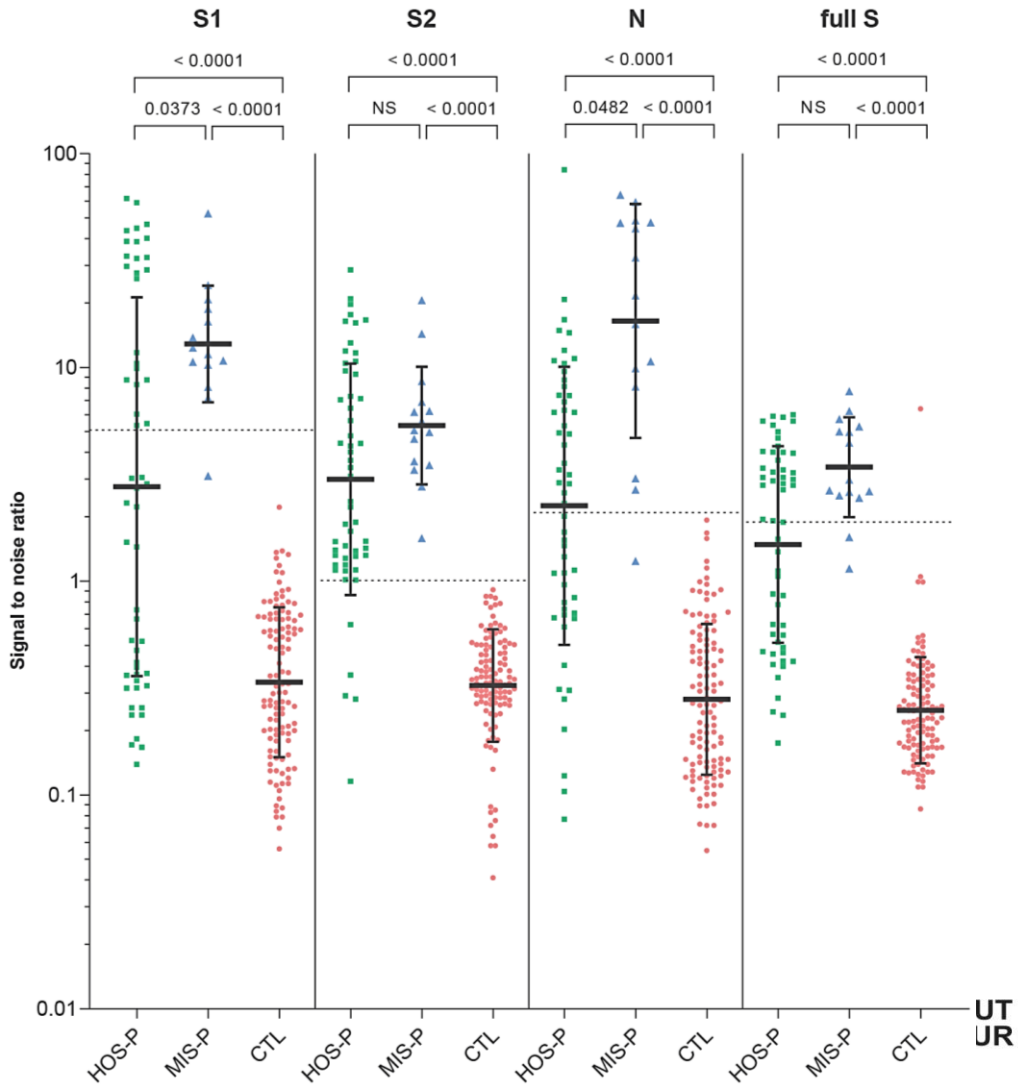
Fréquence d'infection

	SARS-CoV-2 séro+ asymptomatique (HOS-P, n=54)	SARS-CoV-2 séro+ MIS-P (n=15)	SARS-CoV-2 séro – (CTL, n=115)
LIPS-S1 +	24 (44,4%) #	14 (93,3%) #	0 (0,0%)
LIPS-S2 +	49 (90,7%)	15 (100%)	0 (0,0%)
LIPS-N +	29 (53,7%) #	14 (93,3%) #	0 (0,0%)
S1 ou S2 ou N +	54 (100%)	15 (100%)	0 (0,0%)
LIPS-S_{ecto} +	28 (51,9%) #	13 (86,7%) #	1 (0,9%)

différence significative HOS-P vs MIS-P

- **Enfant a/pauci-symptomatique :**
  - Majoritairement réponse anti-S2 isolée
  - S1, N, S_{ecto} = environ 1 enfant sur 2
- **Enfant MIS :**
  - Réponse multi-Ag majoritaire
  - Intensité réponse S1 et N >> enfant asymptomatique

Intensité de réponse anticorps



Objectifs

- **Impact de l'infection par les coronavirus saisonniers sur l'infection SARS-CoV-2 chez l'enfant lors de la première vague**
  - Typologie des réponses humorales SARS-CoV-2 chez l'enfant a/pauci-symptomatique et les MIS
  - **Rôle d'une infection HCoV pré-existente dans la fréquence et l'intensité de la réponse anti-SARS-CoV-2**

    ↳ **anticorps = marqueurs d'une infection préalable, pas de mesure d'une éventuelle cross-protection**

Hypothèse :

infection antérieure par HCoVs

↓

effecteurs de l'immunité croisée

(Cellules T-CD4+, CD8+ ; Ac neutralisants)

↘ ou blocage de la réponse SARS-CoV-2

Boost réponse SARS-CoV-2 (épitopes partagés)
Facilitation de l'infection

Fréquence / Intensité réponse Ac SARS-CoV-2

INSTITUT PASTEUR

Résultats 2 : Impact infection pré-existente HCoV sur **fréquence d'infection** SARS-CoV-2

		SARS-CoV-2 séro+ asymptomatique (HOS-P, n=54)	SARS-CoV-2 séro – (CTL, n=115)
HKU1	**S_{ecto}**	46 (85,2%)	100 (87,0%)
	N	19 (35,2%)	52 (45,2%)
OC43	**S_{ecto}**	50 (92,6%)	111 (96,5%)
	N	18 (33,3%)	47 (40,9%)
229E	**S_{ecto}**	44 (81,5%)	77 (67,0%)
	N	12 (22,2%)	34 (29,6%)
NL63	**S_{ecto}**	-	-
	N	49 (90,7%)	101 (87,8%)

* différence significative HOS-P vs CTL

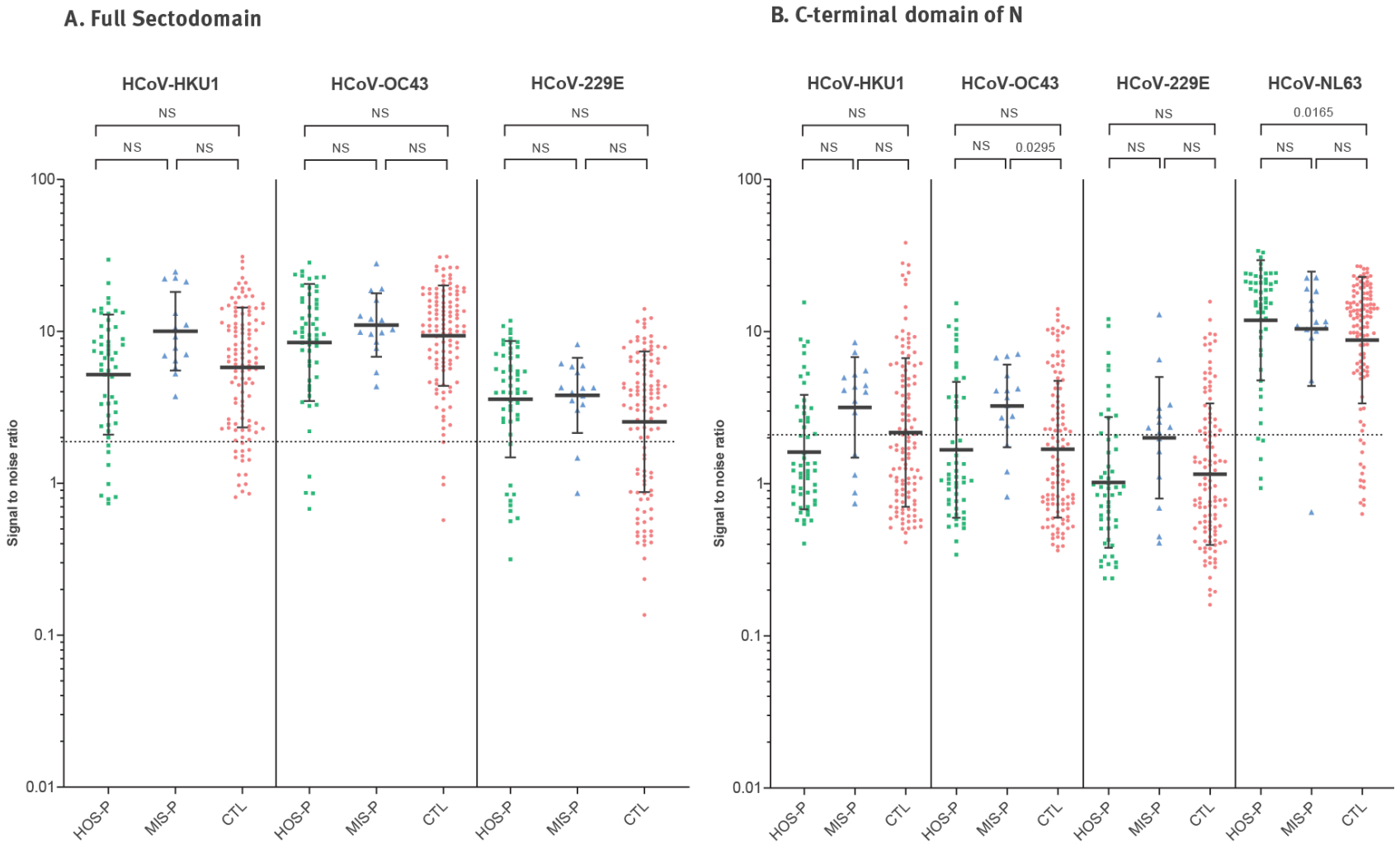
		SARS-CoV-2 séro+ MIS-P (n=15)	SARS-CoV-2 séro – (CTL, n=115)
HKU1	**S_{ecto}**	15 (100%)	100 (87,0%)
	N	11 (73,3%) $	52 (45,2%)
OC43	**S_{ecto}**	15 (100%)	111 (96,5%)
	N	12 (80,0%) $	47 (40,9%)
229E	**S_{ecto}**	13 (86,7%)	77 (67,0%)
	N	9 (60,0%) $	34 (29,6%)
NL63	**S_{ecto}**	-	-
	N	14 (93,3%)	101 (87,8%)

$ différence significative MIS-P vs CTL

- Fréquence d'infection HCoV similaire qque soit statut sérologique SARS-CoV-2 des enfants asymptomatiques
  - **Pas d'impact de l'infection pré-existente HCoV sur la fréquence d'infection SARS-CoV-2**
- MIS : ↗ significative taux séropositivité anti-N pour HCoV-HKU1 / OC43 / 229E

INSTITUT PASTEUR

Résultats 3 : Impact infection pré-existente HCoV sur **intensité réponse Ac** SARS-CoV-2

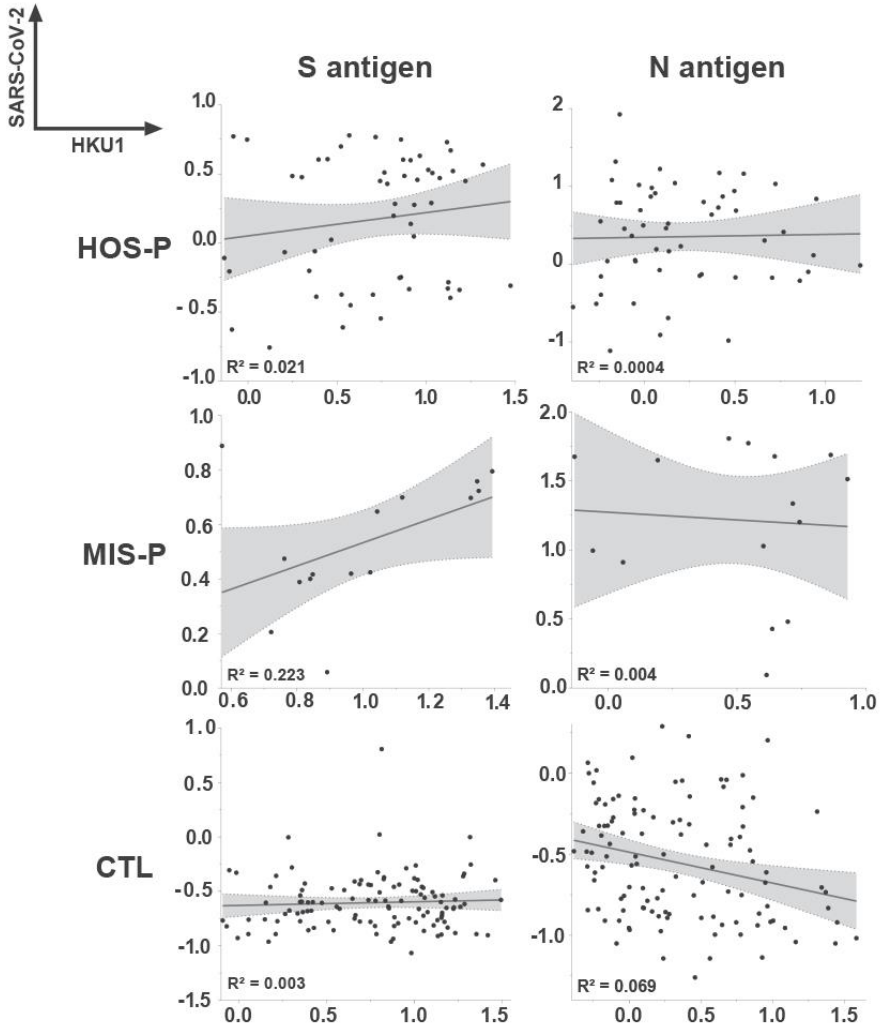


- **Pas de différence significative de l'intensité de la réponse** HCoV-S (et -N) chez enfants asymptomatiques séro+ ou séro – pour SARS-CoV-2 (hormis NL63-N)
- MIS : ↗ significative intensité de réponse anti-N pour HCoV-OC43

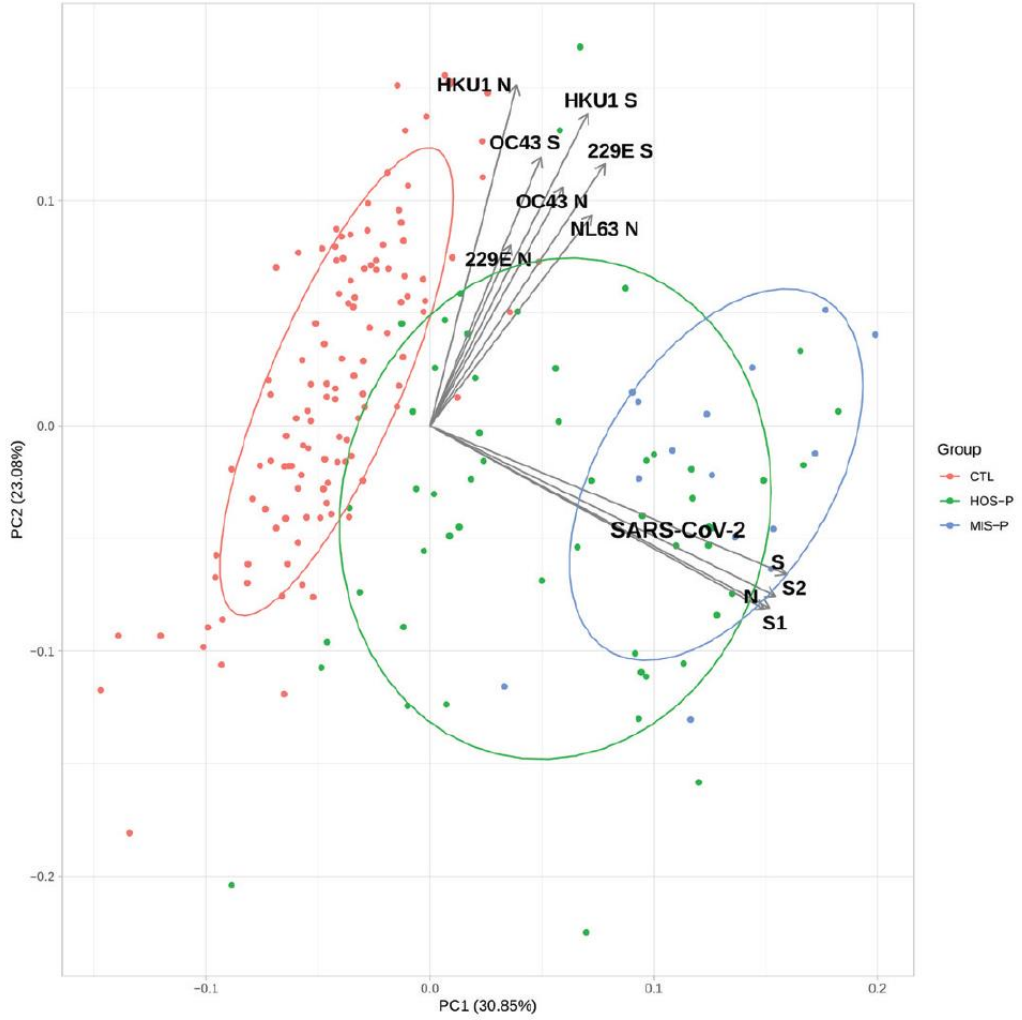
INSTITUT PASTEUR

Résultats 3 : Impact infection pré-existente HCoV sur **intensité réponse Ac** SARS-CoV-2

A. SARS-CoV-2 vs HKU1 anti-S and -N antibodies



B. Principal component analysis: SARS-CoV-2 anti-S, -S1, -S2, -N vs HCoV anti-S and -N



- **Pas de corrélation** entre niveau de réponse **SARS-CoV-2** et niveau de réponse **HCoV**, qque soit l'Ag considéré
- **Pas de différence** entre niveau de réponse **SARS-CoV-2** et niveau de réponse **HCoV** entre enfants a/pauci-symptomatiques (HOS-P) et enfants MIS

INSTITUT PASTEUR

Conclusion / perspectives

- **Typologie des réponses humorales SARS-CoV-2 chez l'enfant a/pauci-symptomatique et les MIS**
  - Infection SARS-CoV-2 asymptomatique → réponse anti-S2
  - MIS → réponse multi-Ag

- **Rôle d'une infection HCoV pré-existente dans la fréquence et l'intensité de la réponse anti-SARS-CoV-2**
  - Pas de rôle

    → **L'infection antérieure par des HCoVs n'empêche pas l'infection SARS-CoV-2 de l'enfant**

  - Fréquence d'infection HCoV très élevée → impact de l'immunité collective pour contrôler la pandémie ?

Eurosurveillance

Prior infection by seasonal coronaviruses, as assessed by serology, does not prevent SARS-CoV-2 infection and disease in children, France, April to June 2020

Isabelle Sermet-Gaudelus[1,2,3,4], Sarah Temmam[4,5], Christèle Huon[5], Sylvie Behillil[6,7], Vincent Gajdos[8,9], Thomas Bigot[5,10], Thibaut Lurier[11,12,13], Delphine Chrétien[5], Marija Backovic[14], Agnès Delaunay-Moisan[15], Flora Donati[6,7], Mélanie Albert[6,7], Elsa Foucaud[16], Bettina Mesplées[17], Grégoire Benoist[18], Albert Faye[19], Marc Duval-Arnould[20], Célia Cretolle[2], Marina Charbit[2], Mélodie Aubart[2], Johanne Auriau[2], Mathie Lorrot[21], Dulanjalee Kariyawasam[2], Laura Fertitta[2], Gilles Orliaguet[2], Bénédicte Pigneur[2], Brigitte Bader-Meunier[2], Coralie Briand[17], Vincent Enouf[6,7,22], Julie Toubiana[2,3,23], Tiffany Guilleminot[24], Sylvie van der Werf[6,7], Marianne Leruez-Ville[24], Marc Eloit[5,25]

Eurosurveillance

SARS-CoV-2 infection in schools in a northern French city: a retrospective serological cohort study in an area of high transmission, France, January to April 2020

Arnaud Fontanet[1,2], Laura Tondeur[1], Rebecca Grant[1], Sarah Temmam[3], Yoann Madec[1], Thomas Bigot[4], Ludivine Grzelak[5,6,7], Isabelle Cailleau[8], Camille Besombes[1], Marie-Noëlle Ungeheuer[9], Charlotte Renaudat[9], Blanca Liliana Perlaza[9], Laurence Arowas[9], Nathalie Jolly[10], Sandrine Fernandes Pellerin[10], Lucie Kuhmel[11], Isabelle Staropoli[5,6,12], Christèle Huon[3], Kuang-Yu Chen[13], Bernadette Crescenzo-Chaigne[6,7,14], Sandie Munier[6,7,14], Pierre Charneau[15,16], Caroline Demeret[14], Timothée Bruel[5,6,12], Marc Eloit[3,17], Olivier Schwartz[5,6,12], Bruno Hoen[1,8]

Remerciements

Christèle Huon
Sylvie Behillil
Thomas Bigot
Delphine Chrétien
Marija Backovic
Flora Donati
Mélanie Albert
Vincent Enouf
Julie Toubiana
Sylvie van der Werf
Marc Eloit

Plateforme ICAReB

Thierry Rose
Yves Janin
Evelyne Dufour
Stéphane Pétres
Pierre Charneau
François Anna
Olivier Schwartz
Simon Cauchemez

Isabelle Sermet-Gaudelus
Vincent Gajdos
Elsa Foucaud
Bettina Mesplees
Grégoire Benoist
Albert Faye
Marc Duval-Arnould
Célia Cretolle
Marina Charbit
Mélodie Aubard
Johanne Auriau
Mathie Lorrot
Dulanjalee Kariyawasam
Laura Fertitta
Gilles Orliaguet

Bénédicte Pigneur
Brigitte Bader-Meunier
Coralie Briand
Tiffany Guilleminot
Marianne Leruez-Ville

Quentin Leclech
Zakary M'Sakny
Mathis Crespin
Felix Wolfram
Victor Zetlaoui
Deborah Rechard
Michaela Semeraro
Emeline Roy

Thibaud Lurier

Agnès Delaunay-Moisan

Financements :

Urgence COVID