



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.

Le SARS-CoV-2 : un coronavirus comme les autres ?



SARS-CoV-2 a coronavirus like any other?

A. Morand^{a,b}, A. Fabre^{c,d}

Depuis son identification en décembre 2019 comme agent responsable de la COVID-19, près de 4 millions de séquences du génome du SARS-CoV-2 ont été déposées sur le GISAID¹. De même, une recherche avec le mot-clé « coronavirus » retrouve 152 243 articles référencés sur NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) (le 1^{er} octobre 2021), mais près de 90 % le sont depuis 2020. Si on compare « COVID » et « AIDS » (*Acquired Immuno Deficiency Syndrome* – SIDA), il est retrouvé 179 630 articles référencés sur une période de 2 ans pour le premier contre 285 545 articles pour le second mais sur une période 41 ans. Ainsi, le SARS-CoV-2 est un des virus les plus étudiés de l'histoire, ce qui induit un effet de loupe donnant l'impression d'un virus exceptionnel alors que finalement ses caractéristiques sont proches de celles des autres coronavirus endémiques. La différence majeure est probablement l'absence d'immunité préalable chez les hôtes du fait du franchissement de la barrière d'espèce. Actuellement, outre le SARS-CoV-2, 4 virus (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 et HCoV-HKU1, généralement regroupés sous l'acronyme coronavirus humains HCoVs) sont endémiques chez l'Homme et responsables de tableaux d'infection respiratoire haute. Deux autres virus, le SARS-CoV1 et le MERS-CoV, sont responsables de tableaux respiratoires sévères. Les coronavirus infectent de nombreuses espèces et sont répartis en 4 genres (Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus et Deltacoronavirus). Les virus infectant l'Homme appartiennent soit à la famille des Alphacoronavirus (HCoV-229E et HCoV-NL63) soit à la famille des Betacoronavirus (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, Mers-CoV, Sars-CoV-1 et Sars-CoV-2). Tous les coronavirus infectant l'Homme semblent issus d'espèces animales ; le réservoir est essentiellement la chauve-souris avec parfois un hôte intermédiaire. Les protéines usitées pour l'entrée dans les cellules varient : ACE2 pour HCoV-NL63, SARS-CoV-1 et SARS-CoV-2 ; 9-O-acide sialique acétylé pour HCoV-HKU1 et HCoV-OC43 ; aminopeptidase N pour HCoV-229E ; et dipeptidyl peptidase 4 pour MERS-CoV. Pour les 4 coronavirus humains classiques, la séro-conversion a lieu avant l'âge de 3 ans chez la plupart des enfants [1]. Sur plusieurs points comme le taux de transmission, la moindre gravité de l'infection chez l'enfant, la possibilité de réinfection, les « COVID-longes », de nombreux éléments amènent à relativiser l'exceptionnalisme du SARS-CoV-2.

Le R0 de base de SARS-CoV-2, estimé initialement aux alentours de 2, augmente avec les variants successifs, l'estimation pour Delta étant d'environ à 5. En dépit de cet accroissement, il semble rester dans l'intervalle de celui estimé pour les autres coronavirus humains classiques en période endémique, mais est supérieur à celui des deux précédents coronavirus émergents, en dépit des incertitudes de la mesure de leur R0 [2]. Par ailleurs, il faut aussi relativiser la différence entre la souche initiale et le Delta, certaines études suggérant un R0 à 5.8 pour la souche « Wuhan » en mars 2020 [3].

Dès février 2020, les publications chinoises décrivaient une moindre sévérité des infections pédiatriques par rapport aux infections chez l'adulte, avec seulement un décès pour 965 enfants dont aucun chez les moins de 9 ans [4]. Cela faisait écho aux observations des infections à SARS-CoV-1 et MERS où respectivement aucun décès et 2 décès de patients d'âge pédiatrique avaient été publiés [5]. Cet effet, pourrait possiblement être lié à une meilleure immunité innée [6]. Il reflète les données sur d'autres virus, comme par exemple pour la varicelle, où il existe une multiplication par plus de 300 du risque de décès entre les enfants et les patients de plus de 65 ans [7].

Mots clés

COVID-19
SARS-CoV-2
Enfant

Keywords

COVID-19
SARS-CoV-2
Children

^aService de médecine infantile et pédiatrie spécialisée, hôpital Timone Enfants, AP-HM, 13005 Marseille, France

^bAix Marseille Université, IRD, MEPHI, AP-HM, IHU méditerranée infection, 19-21, boulevard Jean-Moulin, 13005 Marseille, France

^cService de pédiatrie multidisciplinaire, hôpital Timone Enfants, AP-HM, 13005 Marseille, France

^dInserm, MMG, Aix-Marseille Université, 13005 Marseille, France

Auteur correspondant :

A. Fabre,
Service de pédiatrie multidisciplinaire, hôpital Timone Enfants, AP -HM, 13005 Marseille, France
Adresse e-mail : alexandre.fabre@ap-hm.fr

¹ <https://www.gisaid.org/>.

Depuis les travaux de Collow et al., dans les années 1980, il est connu que la protection induite par une infection à HCoV-229E est transitoire et corrélée partiellement au taux d'IgA nasales [8]. Par ailleurs, toujours pour HCoV-229E, le suivi sur 17 ans de sérums de patients montre une baisse régulière du potentiel de neutralisation en lien avec la dérive génétique du virus et l'accumulation de variants dans la protéine Pic de HCoV-229E [9]. De manière incidente, il est intéressant de noter que les variants préoccupants du SARS-CoV-2, alpha et delta, sont plus proches sur le plan antigénique de la souche « Wuhan » que bêta et gamma qui sont les deux variants avec le plus grand potentiel d'échappement immunitaire [10]. Ceci explique la bonne efficacité du vaccin basé sur la souche initiale « Wuhan » vis-à-vis des variants Alpha et Delta. La phase initiale de diversification du SARS-CoV-2 semble être davantage en étoile (chaque variant est issu d'une branche différente) que linéaire. Mais il existe un effet « loupe », car usuellement on ne séquence pas autant les virus en si peu de temps, et la granulométrie est donc différente.

Des symptômes persistants après l'infection au SARS-CoV-2 ont été décrits par des études pédiatriques sous le terme de « Covid-long » chez l'enfant. Cette entité, dont le diagnostic est clinique, regroupe des signes fonctionnels divers. On a retrouvé la description d'un hypo-métabolisme cérébral dans les territoires du bulbe olfactif, des lobes temporaux médiaux bilatéraux, du tronc cérébral et du cervelet [11]. Cependant les résultats des études cas-contrôles sont contradictoires, ne montrant pas toujours de différences avec les contrôles mais la définition des contrôles basés sur la négativité de leurs tests COVID (PCR ou sérologie) reste délicate [12]. Les symptômes fonctionnels type fatigue, troubles du sommeil, troubles de la concentration ou douleurs, fréquents dans la population pédiatrique [13] peuvent être liés aux mesures de confinement elles-mêmes et sont aussi présents après d'autres infections virales [14].

Finalement, les deux éléments les plus exceptionnels de l'infection à SARS-CoV-2 chez l'enfant et l'adolescent sont l'anosmie et le syndrome inflammatoires post-Covid (MIS-C). Le MIS-C est un syndrome inflammatoire multisystémique survenant 4 à 6 semaines post-Covid qui semble être relativement spécifique au SARS-CoV2. Il présente des similarités avec le syndrome de Kawasaki déjà décrit comme pouvant être secondaire à des infections virales [15]. Cependant il faut noter que l'on ne peut totalement exclure un effet de premier passage dans une population naïve. Certaines études suggèrent une plus grande gravité du MIS-C après l'âge de 5 ans [16].

L'anosmie semble également moins fréquente avant l'âge de 5 ans, ceci étant sans doute lié aux capacités limitées de description de ce symptôme par les petits enfants. L'apparition d'une anorexie chez les jeunes enfants pourrait être en lien avec ce symptôme [17]. L'anosmie a été aussi été décrite dans d'autres infections virales par le passé [18].

Quelle évolution possible pour la pandémie à SARS-CoV-2 ? La réponse actuelle semble être l'endémicité, avec une infection à l'âge pédiatrique, une immunité évanescence permettant les réinfections mais une protection durable contre les formes sévères [19]. Ce ne serait pas la première fois que cette évolution serait observée. En effet, des éléments dont l'horloge moléculaire, suggèrent fortement que le saut d'espèce des bovins à l'Homme d'HCoV-OC43 aurait été responsable entre 1889 et 1892 de la pandémie de « grippe » Russe avant de devenir endémique [20]. Au total, sur les 150 dernières

années, il y aurait eu 4 passages de coronavirus à l'Homme, dont un serait devenu endémique et un serait sur le point de le devenir.

La vraie question n'est-elle donc pas comme le suggère Rice et al. « Pourquoi y a-t-il si peu de coronavirus infectant l'Homme ? » [21]. Pour répondre à celle-ci, les auteurs proposent plusieurs pistes en relation avec les paramètres écologiques (changement des habitats, croissance démographique), mais la raison serait essentiellement liée à 3 paramètres : la transmission, la virulence et l'existence d'une immunité croisée, qui compliquent la création de niche spécifique pour un nouveau coronavirus et limitent après un saut d'espèce la diffusion et le passage à l'endémicité. De nombreux éléments semblent uniques à SARS-CoV-2, mais probablement du fait d'une connaissance insuffisante des autres coronavirus et des autres virus respiratoires. Dans une perspective plus large, environ 200 espèces de virus infectant l'Homme ont été identifiées alors que plus d'un million infectent les oiseaux et les mammifères. Cela montre que les relations Virus-Homme sont une perspective complexe de niches écologiques, de pression évolutive et de compétition entre les virus. La dynamique des infections virales commence le plus souvent à l'âge pédiatrique mais l'exemple du décalage de l'épidémie à VRS en 2021 illustre notre méconnaissance de cette dynamique. Ces éléments nécessitent de continuer à améliorer nos connaissances afin que nous puissions faire face à une prochaine pandémie avec plus de clairvoyance.

Remerciements


Dr. Anne Fabre et Suzanne Chalancon pour leur relecture de cet article.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Segondy M. Les Coronavirus humains [Human coronaviruses]. *Rev Francoph Lab* 2020;2020:32–9.
- [2] Spencer JA, Shutt DP, Moser SK, et al. Epidemiological parameter review and comparative dynamics of influenza, respiratory syncytial virus, rhinovirus, human coronavirus, and adenovirus. *MedRxiv* 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.04.20020404> [2020.02.04.20020404].
- [3] Ke R, Romero-Severson E, Sanche S, et al. Estimating the reproductive number R0 of SARS-CoV-2 in the United States and eight European countries and implications for vaccination. *J Theor Biol* 2021;517:110621.
- [4] The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Wkly* 2020;2:113–22.
- [5] Iannarella R, Lattanzi C, Cannata G, et al. Coronavirus infections in children: from SARS and MERS to COVID-19, a narrative review of epidemiological and clinical features. *Acta Biomed* 2020;91:e2020032.
- [6] Loske J, Röhm J, Lukassen S, et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Biotechnol* 2021. <http://dx.doi.org/10.1038/s41587-021-01037-9> [Online ahead of print].
- [7] Rawson H, Crampin A, Noah N. Deaths from chickenpox in England and Wales 1995–7: analysis of routine mortality data. *BMJ* 2001;323:1091–3.

- 
- [8] Callow KA, Parry HF, Sergeant M, et al. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol Infect* 1990;105:435–46.
- [9] Eguia RT, Crawford KHD, Stevens-Ayers T, et al. A human coronavirus evolves antigenically to escape antibody immunity. *PLoS Pathog* 2021;17:e1009453.
- [10] Kupferschmidt K. Evolving threat. *Science* 2021;373:844–9.
- [11] Morand A, Champion JY, Lepine A, et al. Similar patterns of [¹⁸F]-FDG brain PET hypometabolism in paediatric and adult patients with long COVID: a paediatric case series. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;1–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-021-05528-4> [Online ahead of print].
- [12] Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How common is long COVID in children and adolescents? *Pediatr Infect Dis J* 2021. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000003328>.
- [13] Luntamo T, Sourander A, Santalahti P, et al. Prevalence changes of pain, sleep problems and fatigue among 8-year-old children: years 1989, 1999, and 2005. *J Pediatr Psychol* 2012;37:307–18.
- [14] Vilensky JA, Foley P, Gilman S. Children and encephalitis lethargica: a historical review. *Pediatr Neurol* 2007;37:79–84.
- [15] Rowley AH, Shulman ST. The Epidemiology and Pathogenesis of Kawasaki Disease. *Front Pediatr* 2018;6:374.
- [16] Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health* 2021;5:323–31.
- [17] Kumar B, Scheffler P. Ear, nose, and throat manifestations of COVID-19 in children. *Pediatr Ann* 2021;50:e277–81.
- [18] Imam SA, Lao WP, Reddy P, et al. Is SARS-CoV-2 (COVID-19) postviral olfactory dysfunction (PVOD) different from other PVOD? *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2020;6: S26–32.
- [19] Lavine JS, Bjornstad ON, Antia R. Immunological characteristics govern the transition of COVID-19 to endemicity. *Science* 2021;371:741–5.
- [20] Brüssow H, Brüssow L. Clinical evidence that the pandemic from 1889 to 1891 commonly called the Russian flu might have been an earlier coronavirus pandemic. *Microb Biotechnol* 2021;14:1860–70.
- [21] Rice BL, Douek DC, McDermott AB, et al. Why are there so few (or so many) circulating coronaviruses? *Trends Immunol* 2021;42:751–63.