



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.

L'enfant moins à risque de formes graves de la Covid-19, nouvelle piste

Les enfants sont-ils à moindre risque de forme grave de Covid-19, pourquoi les enfants sont-ils moins sujets aux formes critiques de Covid-19 que les adultes ? résumait en décembre dernier un communiqué de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale.

Ce constat a suscité un sujet initial d'étude par de nombreux scientifiques depuis le début de la pandémie, dit l'Inserm [1]. Plusieurs pistes se dessinent, suggérant notamment des différences dans la réponse immunitaire au Sars-CoV-2.

Des équipes de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), de l'université, du centre hospitalier universitaire d'Angers (CHU) et du Centre de recherche en cancérologie et immunologie Nantes-Angers (CRCINA), ont montré que la réponse via les interférons dans la réponse innée n'est pas identique selon l'âge des patients. Les résultats de cette étude ont été publiés en novembre 2021 par *Frontiers in Immunology* [2].

La symptomatologie diffère selon les patients. Exemple : les porteurs dits sains, asymptomatiques mais vecteurs du Sars-CoV-2 ; les sujets développant des Covid-19 graves, certaines à risque léthal, notamment porteurs de certains facteurs de risque aggravants.

Dès le début de la pandémie, rappelle l'Inserm, l'âge avancé a été identifié comme un des facteurs de risque de forme sévère de la Covid-19.

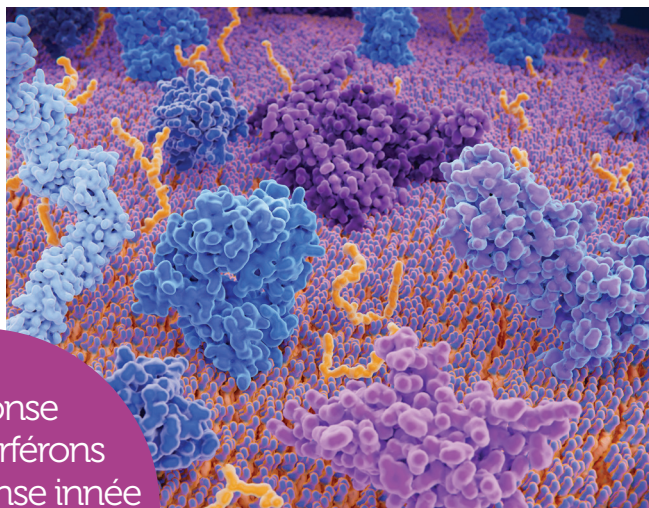
Une muqueuse nasopharyngée réactive

Contrairement aux adultes, tels les patients âgés vulnérables à Sars-CoV-2, les enfants ne présentent généralement aucun signe clinique de la maladie ou seulement des symptômes légers.

Une réflexion à nuancer car la suite des événements a montré qu'ils peuvent être aussi à risque mais il y a quand même un constat : nombre d'équipes cherchent à mieux comprendre les paramètres de la réponse immunitaire censés expliquer la vulnérabilité différente au virus selon l'âge.

Du travail d'équipes de l'Inserm et de l'université d'Angers au sein du CRCINA, des laboratoires de virologie et d'immunologie du CHU d'Angers, ressort l'hypothèse que les enfants seraient protégés grâce à une réponse immunitaire innée plus forte au niveau de la muqueuse nasopharyngée qui est la porte d'entrée du virus.

Or, l'immunité innée contre la Covid-19 a d'abord été moins étudiée que la réponse immunitaire adaptative. D'où des rappels indispensables sur la réponse immunitaire, estime l'Inserm.



© Juan Gärtner / stock.adobe.com

La réponse via les interférons dans la réponse innée n'est pas identique selon l'âge des patients

Immunité innée

C'est la réponse immédiate qui se manifeste au point d'entrée du pathogène, chez tout sujet immunocompétent, et même s'il n'a jamais été antérieurement en contact avec ce pathogène. C'est la première ligne de défense antivirale, faisant principalement intervenir les cellules NK (pour *natural killer*), éliminant les cellules infectées, induisant la production d'interférons, éléments protecteurs des cellules saines.

Immunité adaptative

Elle est plus lente à mettre en place son potentiel protecteur (cinq à sept jours) s'il s'agit d'une primo-infection, mais elle est opérationnelle plus rapidement si le pathogène a été rencontré lors d'une précédente infection qui a créé une immunité-mémoire.

C'est une immunité qui fait intervenir : les lymphocytes B producteurs d'anticorps qui se fixent au virus par un site de liaison et le neutralisent pour empêcher son entrée en protégeant les cellules saines du patient, les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques entraînant l'apoptose des cellules infectées. Les lymphocytes B et T ont la capacité de reconnaître les antigènes viraux. Après une infection virale ou une vaccination, le taux d'anticorps et de lymphocytes identifiant le virus s'atténue avec le temps. Néanmoins, des lymphocytes-mémoire B et T persistent et, lors d'un nouveau contact avec le virus, leur réponse sera plus précoce et plus efficace.

La réponse interféron

De mars 2020 à mars 2021, les équipes d'Angers ont analysé les prélèvements nasopharyngés de 226 patients par PCR au Centre de dépistage du CHU, dont 147 Sars-CoV-2-positifs.

« L'originalité de nos travaux est de ne pas avoir présélectionné les participants pour ne pas biaiser les résultats, mais aussi de nous intéresser à l'immunité innée, plus précisément à la réponse interféron », explique Yves Delneste (Inserm) participant à l'étude.

Lorsque des cellules sont infectées par un virus, elles sécrètent des interférons (IFN) de type I (IFN- α/β) et de type III (IFN- λ), molécules antivirales qui interfèrent dans la réplication du virus. Les modes d'action des IFN ne sont pas redondants : chacun induit une réponse antivirale d'intensité et de durée différentes, en tant qu'éléments complémentaires de la réponse immunitaire globale, détaille l'Inserm, ainsi une réponse interféron insuffisante/inadaptée n'interfère pas avec la réplication virale, au risque de générer une réponse immunitaire pathologique, tel un emballement du système immunitaire comme dans les formes graves de Covid-19.

Les équipes d'Angers ont analysé les prélèvements nasopharyngés de 226 patients par PCR

une expression accrue d'IFN de type III, molécules peu inflammatoires d'action locale, qui maîtrisent le virus dès son point d'entrée : la muqueuse nasopharyngée. À l'inverse, les adultes, en particulier les sujets âgés, expriment surtout des IFN de type I, inflammatoires avec une action systémique.

« Ces résultats contribuent à expliquer pourquoi les enfants seraient moins sujets que les adultes aux formes critiques de Covid-19. Les interférons de type III, qui agissent principalement en protégeant localement l'épithélium, pourraient contrôler l'infection au point d'entrée, sans induire d'inflammation généralisée excessive, et éviter le risque de tempête inflammatoire avec une destruction cellulaire massive dans les formes graves », notent les Prs Pascale Jeannin et Dominique Couez, du CHU d'Angers, qui ont dirigé cette étude.

Il reste à savoir cependant si, chez les enfants qui présentent des signes cliniques, les caractéristiques de la réponse IFN associée aux formes graves de l'adulte sont présentes et si elles peuvent permettre de prédire l'évolution de l'infection. ■■

J.-M. M.

Prédire l'évolution chez l'enfant

L'analyse des échantillons étudiés révèle que chez, les sujets porteurs de Sars-CoV-2, les profils d'expression des interférons de type I (IFN- α/β) et de type III (IFN- λ) diffèrent avec l'âge : les enfants de moins de 15 ans ont

Références

[1] <https://presse.inserm.fr/covid-19-nouvelles-pistes-pour-expliquer-pourquoi-les-enfants-sont-moins-a-risque-de-formes-graves/44362/>

[2] Gilbert C, Lefevre C, Preisser L et al. Age-Related Expression of IFN- λ I Versus IFN-I and Beta-Defensins in the Nasopharynx of SARS-CoV-2-Infected Individuals. *Front Immunol.* 2021;12:750279. doi: 10.3389/fimmu.2021.750279.



© Angelov / stock.adobe.com