



**HAL**  
open science

## 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, Auriat 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.

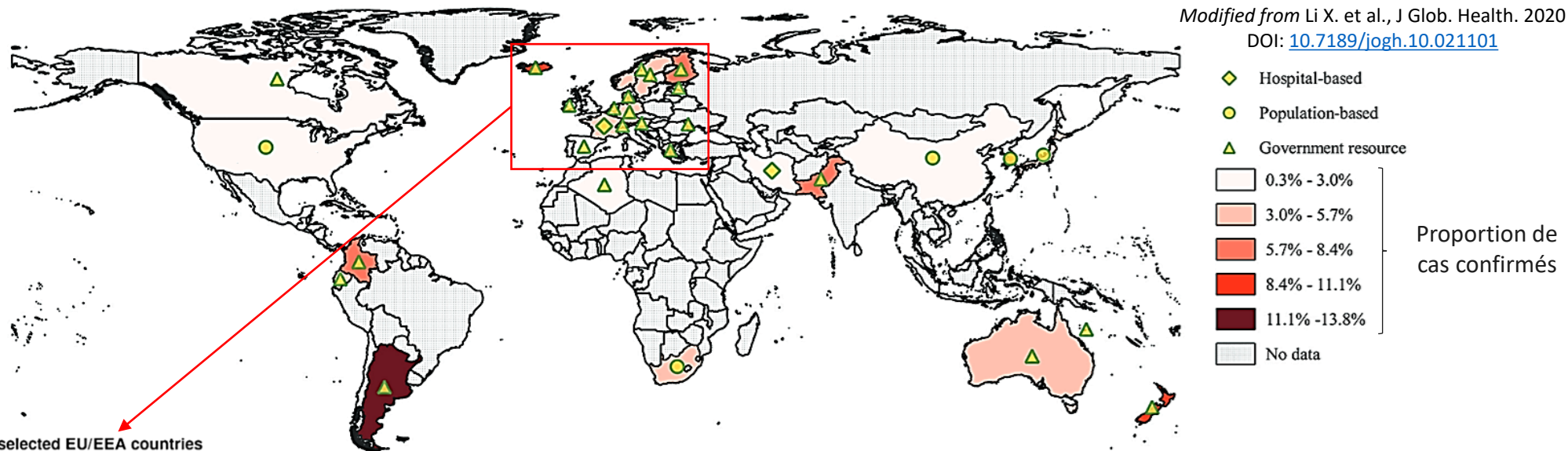
**Q18**

[isabelle.sermet@aphp.fr](mailto:isabelle.sermet@aphp.fr)  
[marc.eloit@pasteur.fr](mailto:marc.eloit@pasteur.fr)

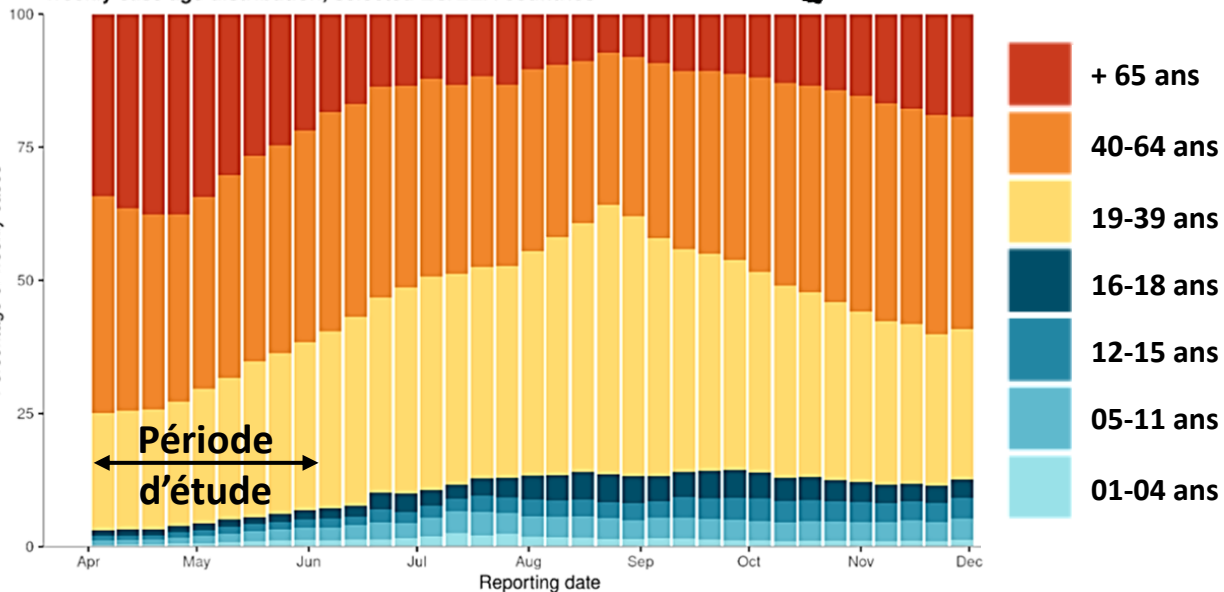
**Prior infection by seasonal coronaviruses, as assessed by serology, does not prevent SARS-CoV-2 infection and disease in children, France, April-June 2020**

*Euro Surveill.* 2021 Apr;26(13):2001782. DOI: [10.2807/1560-7917.ES.2021.26.13.2001782](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.13.2001782)

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



Weekly case age distribution, selected EU/EEA countries



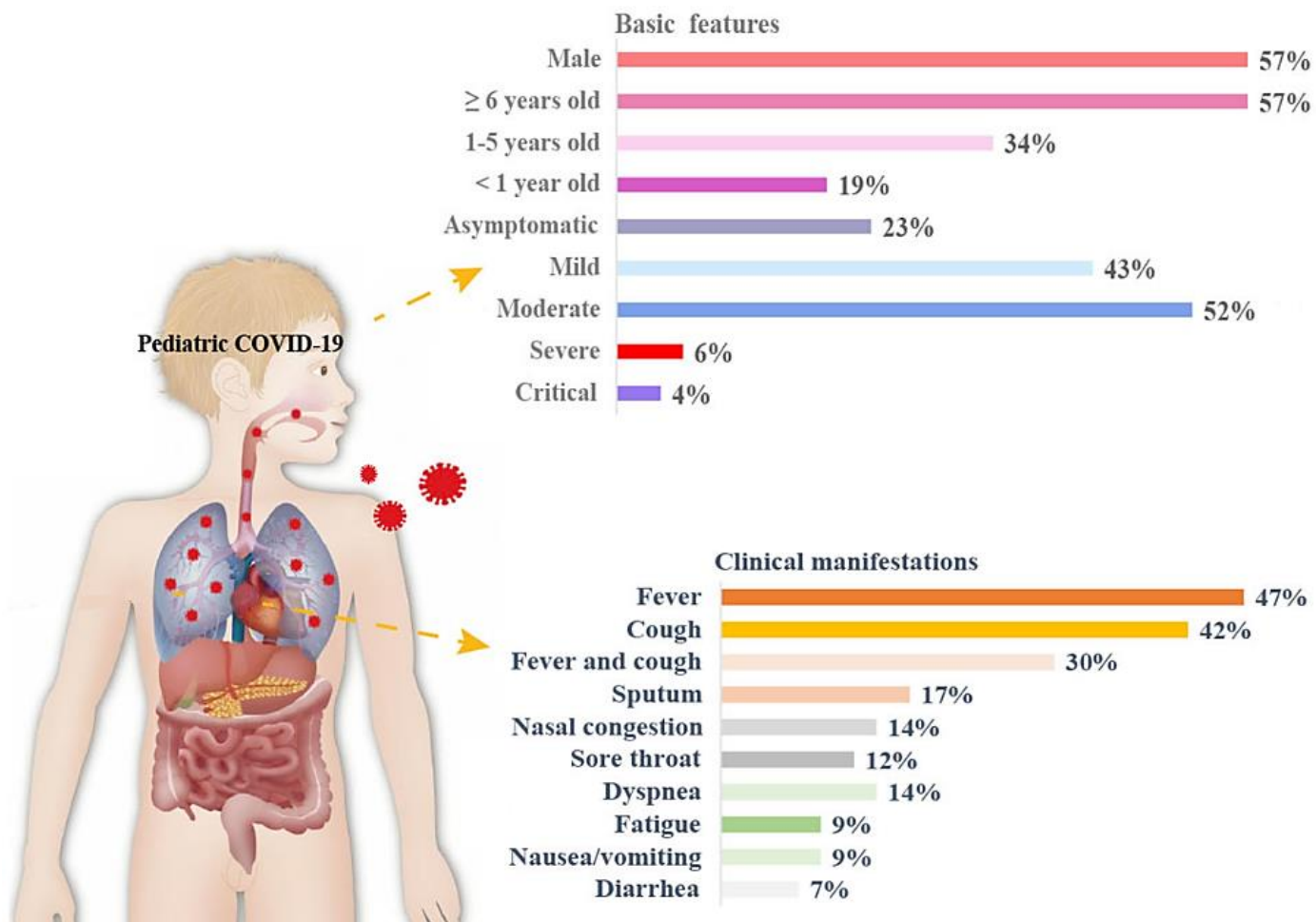
## ➤ En 2020

- Début :
    - Chine : 0,6 – 2,3%
    - Monde : 0,8 – 5,2%
  - Fin : 0,3% (Espagne) à 13,8% (Argentine)
- Cas confirmés  
(hors transmission intrafamiliale)

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

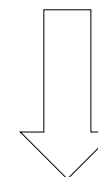
Bialek S. et al., MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020  
 Wu Z. et al., JAMA 2020  
 Choi SH. et al., Clin Exp Pediatr. 2020  
 Li X. et al., J Glob. Health. 2020

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



Modified from Li B. et al., Front Pediatr., 2020  
DOI: [10.3389/fped.2020.591132](https://doi.org/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)

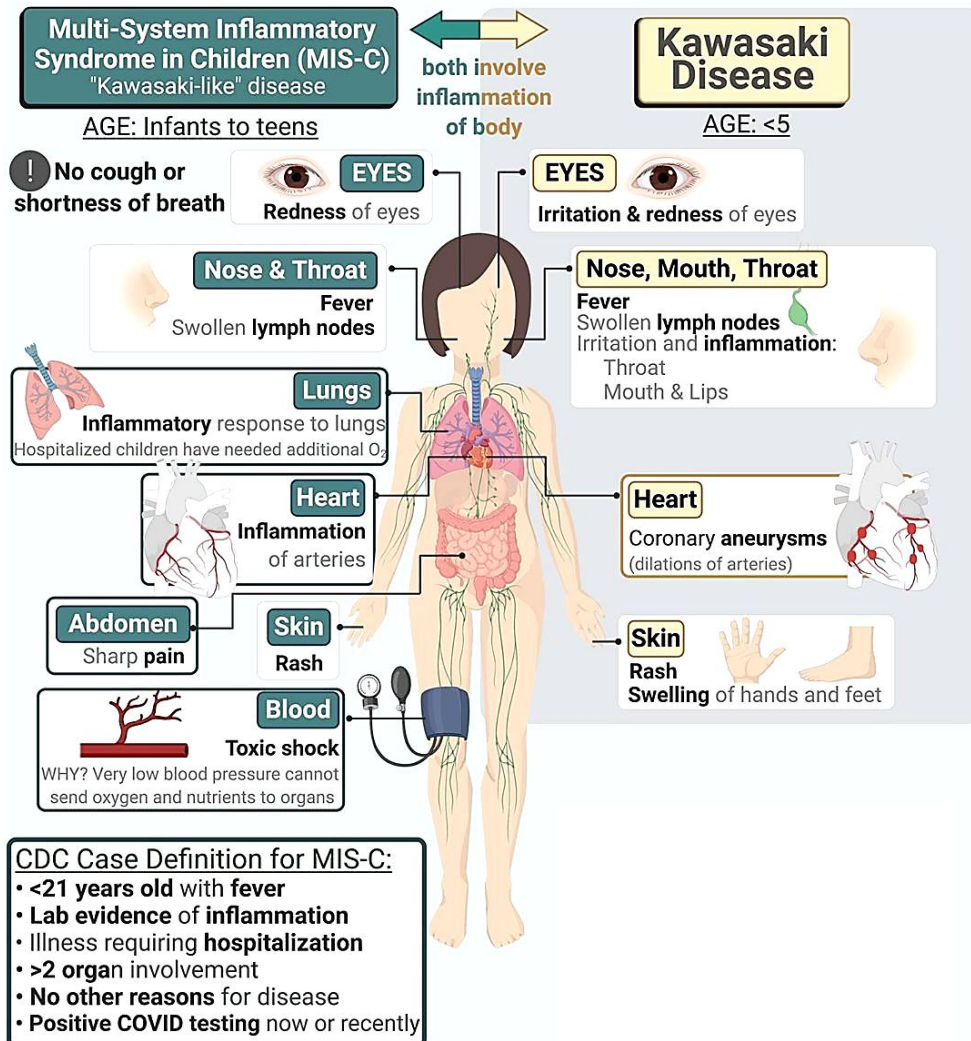
# Contexte : syndrome inflammatoire multisystémique (MIS)

@covidup2date



## MIS-C vs. Kawasaki

There has been an increase in COVID-19 cases related to "Kawasaki-like" disease in children



### ➤ Syndrome MIS (Kawasaki-like) associé à COVID-19 :

- Fièvre persistante > 3 js
- Dysfonctionnement organes (poumons, cœur)
- Élévation 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 ?

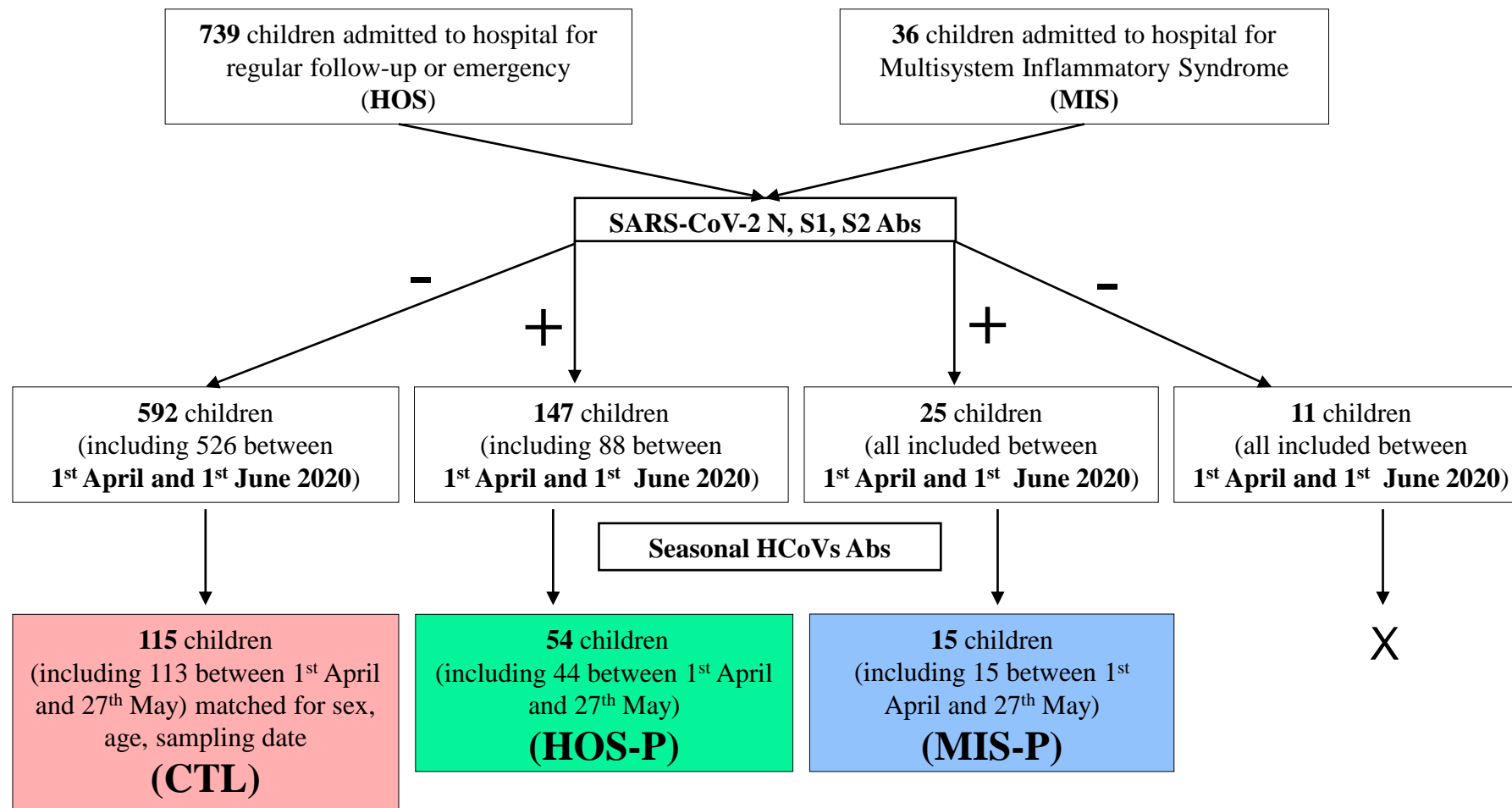
# Objectifs

---

- **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-existante 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



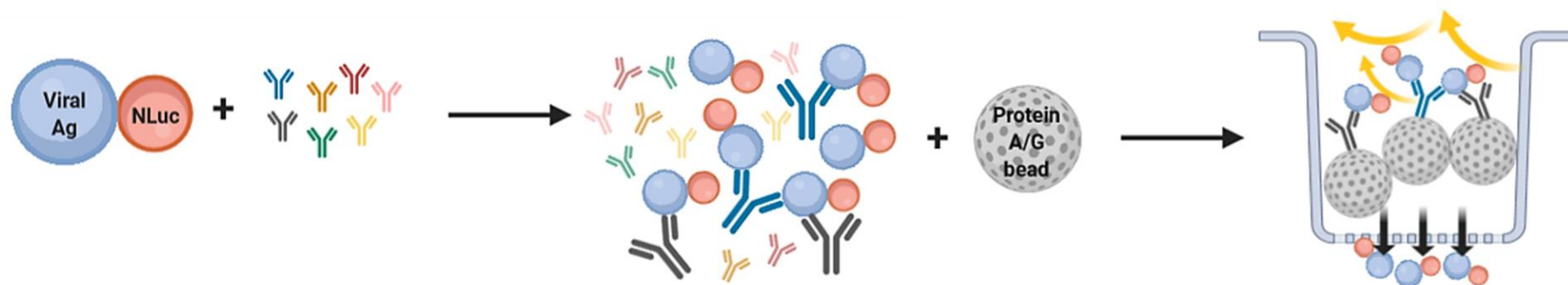
# Méthodologie : Inclusion et définition des groupes d'étude

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

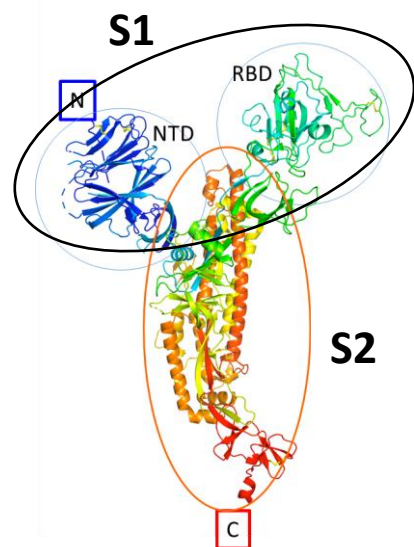


# Méthodologie : Luciferase immunoprecipitation assay (LIPS)

## Principe :



## Antigènes :



### SARS-CoV-2

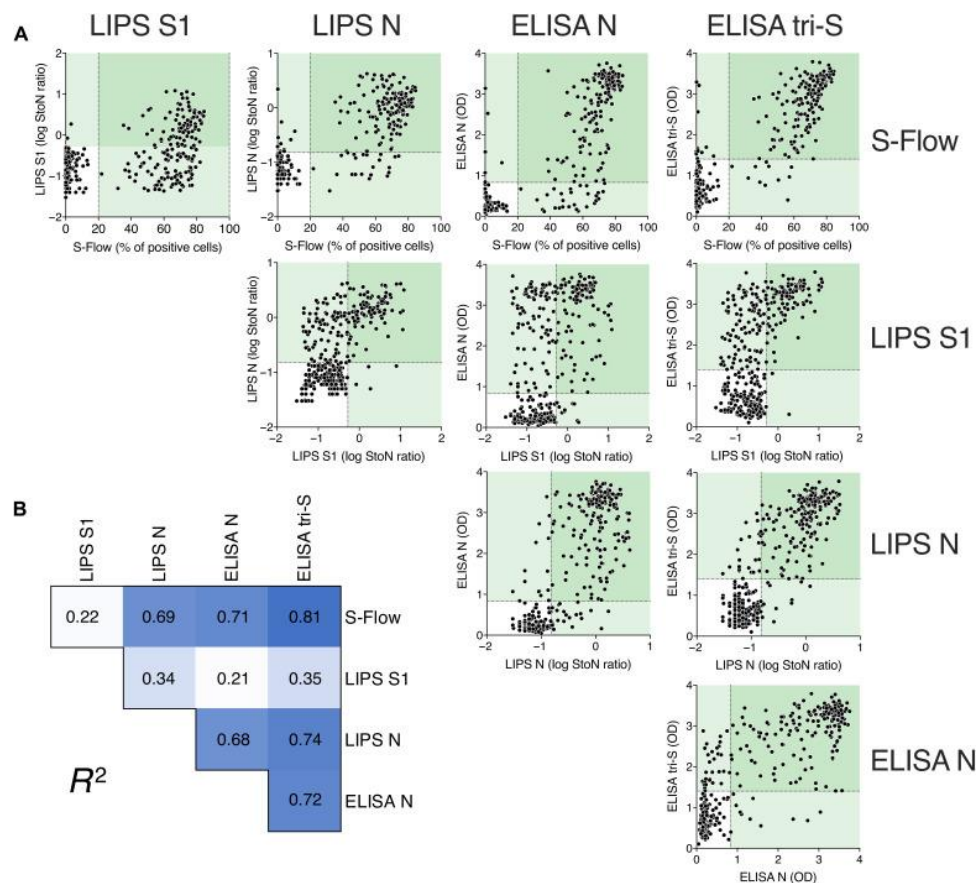
- Spicule
  - Domaine S1 (dont RBD)
  - Domaine S2
  - Ectodomain complet de S
- Nucléoprotéine
  - Domaine C-terminal

### HCoV

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

# 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](https://doi.org/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<sub>ecto</sub> : Se. = 99,4% - Sp. = 100%

### ➤ HCoV

- LIPS-S<sub>ecto</sub>
  - 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%

# 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-existante 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 <sub>ecto</sub> +	28 (51,9%) #	13 (86,7%) #	1 (0,9%)

# différence significative HOS-P vs MIS-P

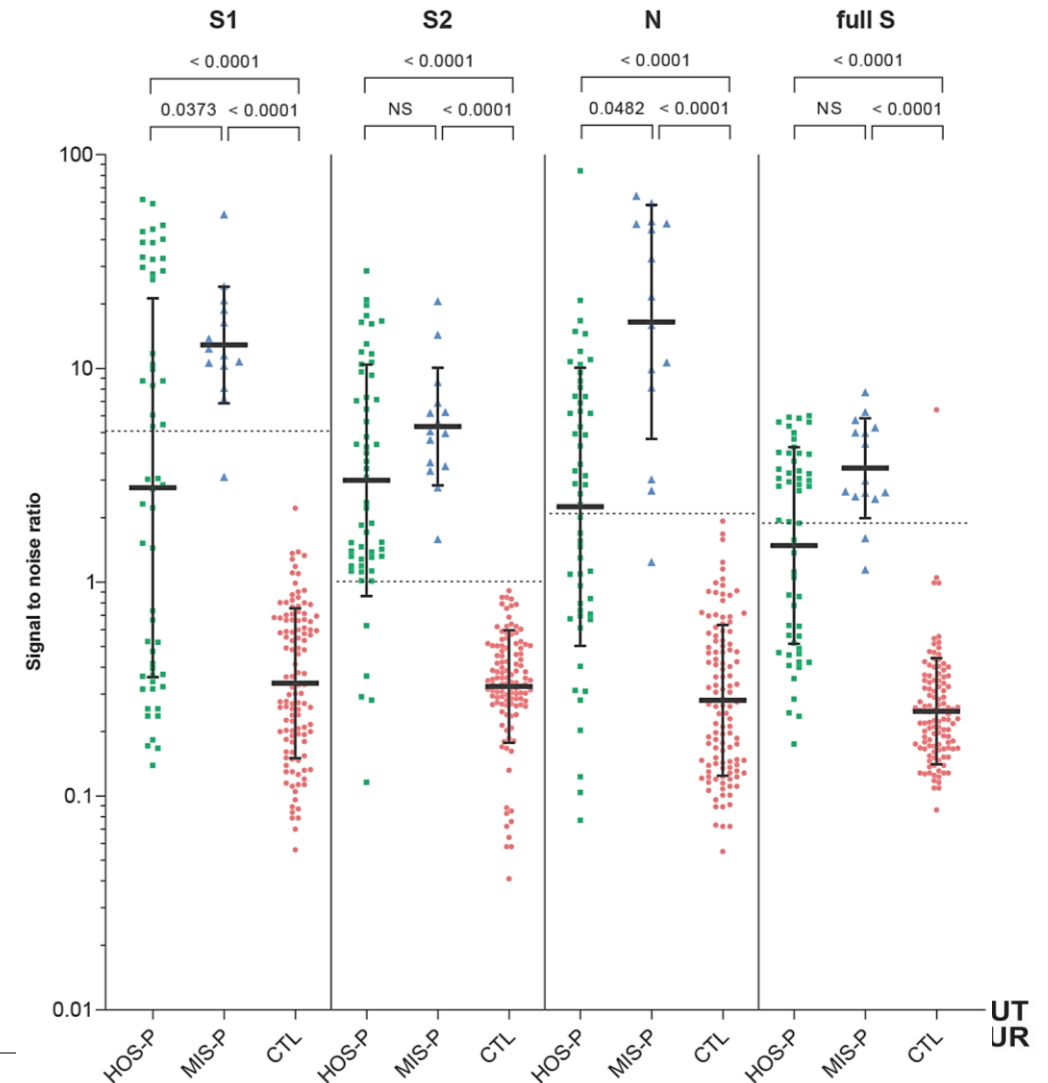
### ➤ Enfant a/pauci-symptomatique :

- Majoritairement réponse anti-S2 isolée
- S1, N, S<sub>ecto</sub> = 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-existante 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**  
↗

## Résultats 2 : Impact infection pré-existante 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 <sub>ecto</sub>	46 (85,2%)	100 (87,0%)
	N	19 (35,2%)	52 (45,2%)
OC43	S <sub>ecto</sub>	50 (92,6%)	111 (96,5%)
	N	18 (33,3%)	47 (40,9%)
229E	S <sub>ecto</sub>	44 (81,5%)	77 (67,0%)
	N	12 (22,2%)	34 (29,6%)
NL63	S <sub>ecto</sub>	-	-
	N	49 (90,7%)	101 (87,8%)

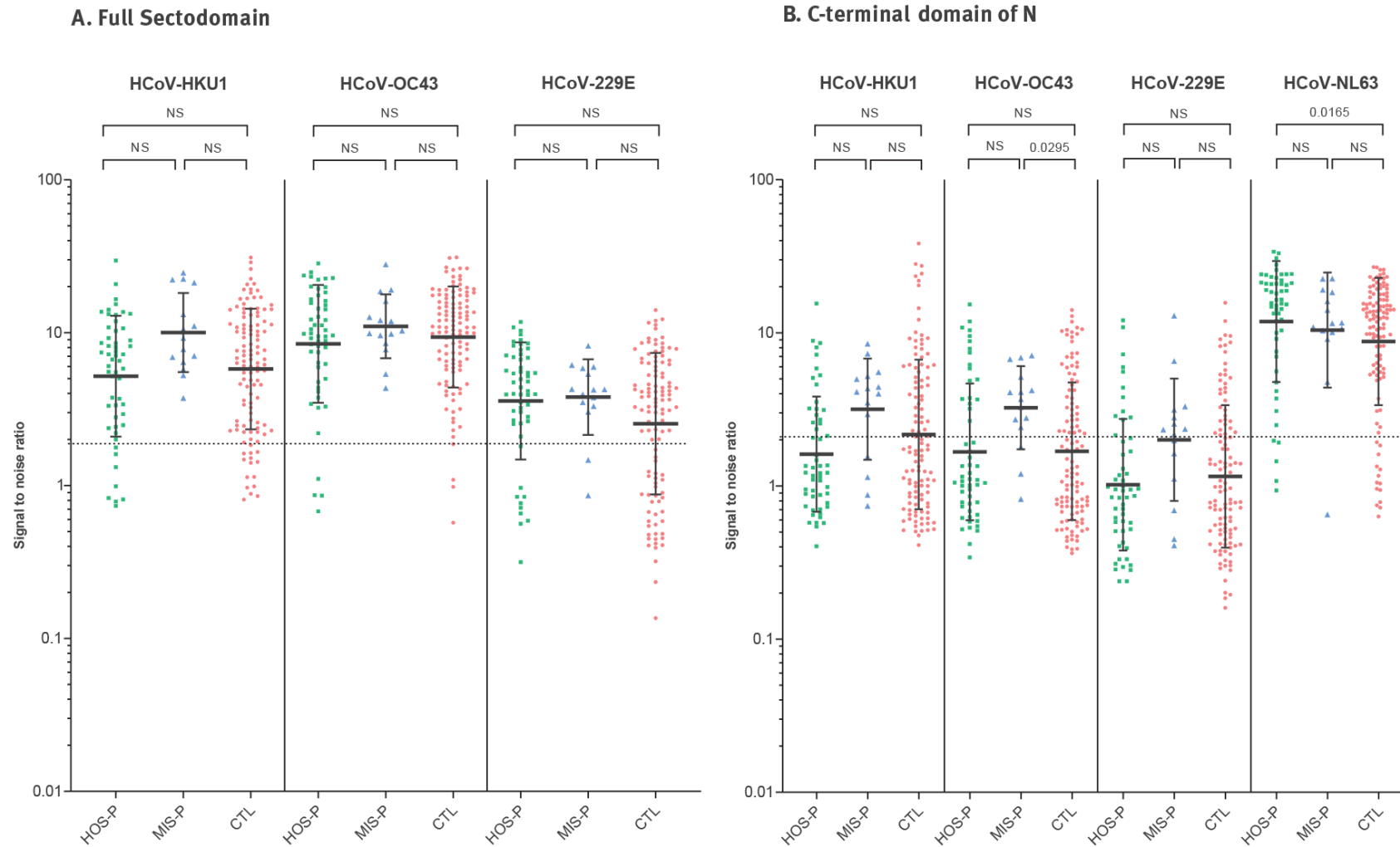
\* différence significative HOS-P vs CTL

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

§ différence significative MIS-P vs CTL

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

# Résultats 3 : Impact infection pré-existante HCoV sur intensité réponse Ac SARS-CoV-2

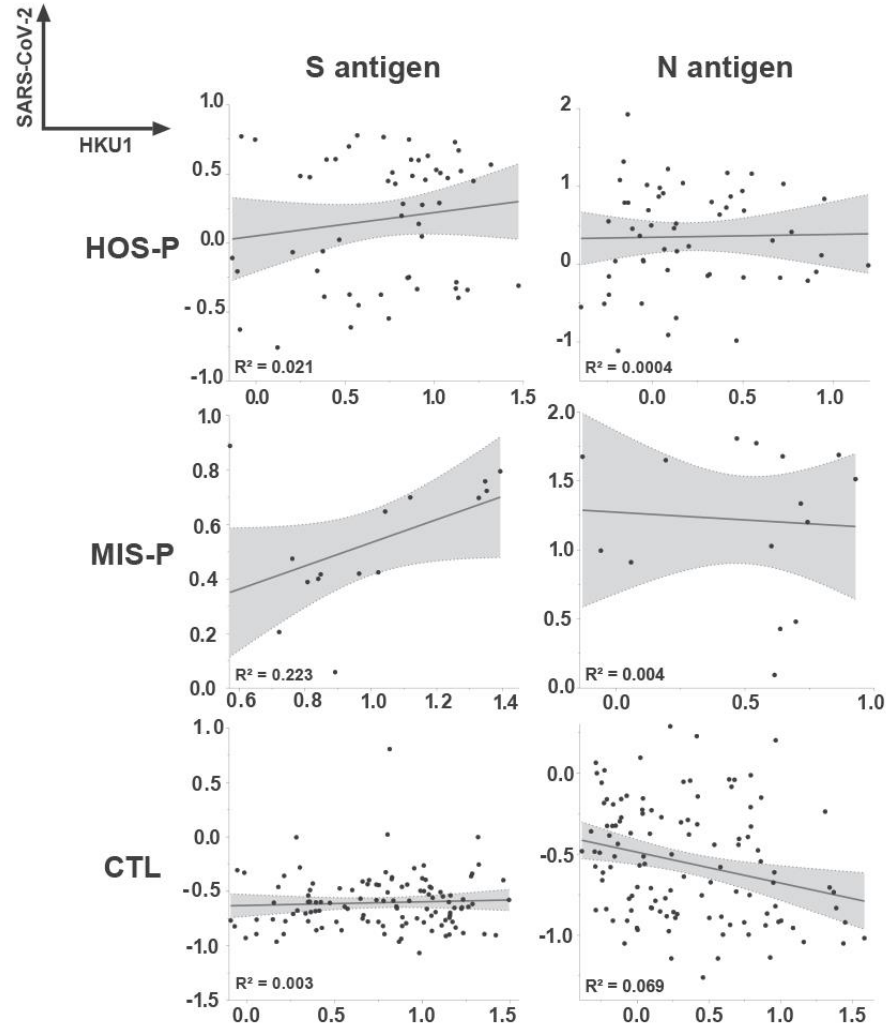


- **Pas de différence significative de l'intensité de la réponse HCoV-S (et -N) chez enfants asymptomatiques séro+ ou séro- pour SARS-CoV-2 (hormis NL63-N)**
- **MIS : ↗ significative intensité de réponse anti-N pour HCoV-OC43**

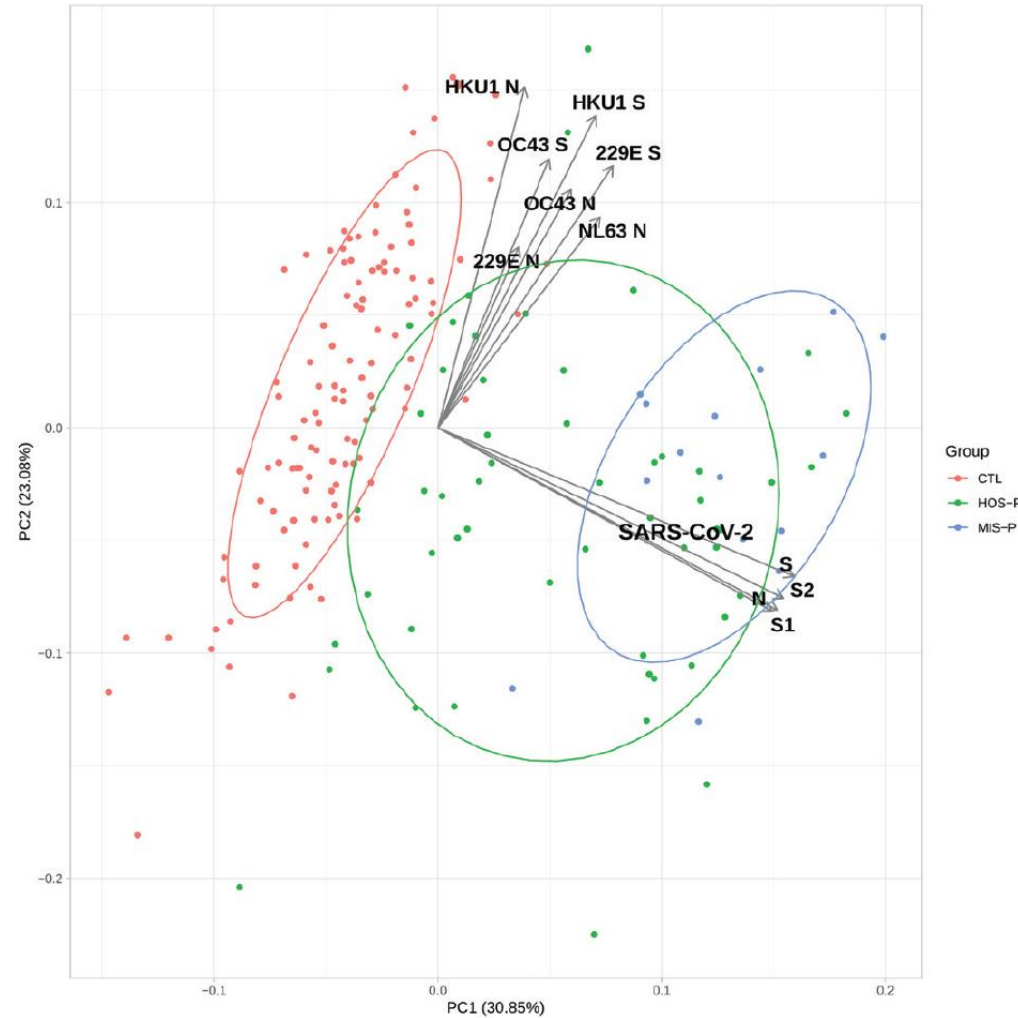


# Résultats 3 : Impact infection pré-existante HCoV sur intensité réponse Ac SARS-CoV-2

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**, que 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

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

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

# 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

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 Auriou  
Mathie Lorrot  
Dulanjalee Kariyawasam  
Laura Fertitta  
Gilles Orliaguet

Bénédicte Pigneur  
Brigitte Bader-Meunier  
Coralie Briand  
Tiffany Guillemint  
Marianne Leruez-Ville  
Quentin Leclech  
Zakary M'Sakny  
Mathis Crespin  
Felix Wolfram  
Victor Zetlaoui  
Deborah Rechar  
Michaela Semeraro  
Emeline Roy

Thibaud Lurier



Agnès Delaunay-Moisan

## Financements :

