HAL
open science

Covid19 : immunité croisée avec les autres coronavirus, phénomènes immunopathologiques

Hélène Banoun

To cite this version:

Hélène Banoun. Covid19 : immunité croisée avec les autres coronavirus, phénomènes immunopathologiques. 2020. hal-02914300

HAL Id: hal-02914300

https://hal.science/hal-02914300

Preprint submitted on 11 Aug 2020

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.

Public Domain

Covid19 : immunité croisée avec les autres coronavirus, phénomènes immunopathologiques

RÉSUMÉ

Le faible pourcentage d'individus ayant développé une Covid-19 symptomatique dans la population peut s'expliquer par l'immunité croisée avec les autres coronavirus. Ce phénomène repose sur l'immunité cellulaire. L'immunité humorale (médiée par les anticorps) pourrait par contre être responsable en partie de certains phénomènes immunopathologiques.

La balance entre cette immunité cellulaire bénéfique et ces phénomènes immunopathologiques pourrait expliquer d'une part la faible représentation des enfants parmi les malades et d'autre part la forte létalité chez les personnes âgées.

Pour faire face à une prochaine pandémie il faudrait donc chercher comment on peut d'une part protéger les populations fragiles et d'autre part améliorer l'état immunitaire de la population mondiale d'un point de vue de santé globale.

Ceci n'est pas uniquement un problème sanitaire mais un problème de société et également un problème économique comme celui de l'état du système de santé de la planète.

Introduction

Beaucoup de questions concernant la progression de la Covid-19 depuis l'émergence du virus SARS-CoV-2 restent sans réponse.

L'histoire récente (avec les connaissances acquises lors de l'épidémie de SARS de 2003-2004 et la biologie des coronavirus communs) ne doit pas être négligée (Freymuth et al., 2009, Groneberg et al., 2004). Il semble que les hypothèses explicatives actuellement avancées ne s'y réfèrent pas assez.

Le rôle de l'immunité croisée avec les autres coronavirus (virus des rhumes banals et SARS-Cov-1) a été évoqué pour expliquer la faible de proportion de personnes ayant développé la Covid-19 (et semble-t-il la faible proportion de personnes séropositives avec les tests actuels disponibles).

IMMUNITÉ CROISÉE ENTRE COVID ET AUTRES INFECTIONS À CORONAVIRUS

Il s'agit de l'immunité cellulaire (pour les coronavirus banals, SARS et MERS, les anticorps disparaissent au bout de 2 à 3 ans, l'immunité cellulaire persiste 11 ans (Ng et al., 2016)

En effet, le rôle de l'immunité humorale n'a pas été démontré dans cette immunité croisée. Une publication d'avril 2020 (Pinto et al. 2020) teste un anticorps monoclonal isolé chez un patient survivant du SARS-Cov-1 de 2003 et tente de montrer une neutralisation croisée du SARS-CoV-2 de 2019 . Cet anticorps monoclonal est dirigé contre le domaine de liaison de la spike protéine présente à la surface du virus et caractéristique des coronavirus. Mais il s'agit de pseudovirus (recombinant entre MLV – murine leukemia virus et SARS) ; ils étudient la neutralisation in vitro sur cellules Vero transfectées avec l'ACE2 humain (donc un seul « récepteur » du virus). Donc cette étude trop éloignée de ce qui pourrait se passer *in vivo* ne peut pas prouver une immunité humorale croisée entre SARS-CoV-1 et SARS-Cov-2. De plus les résultats de Sekine et al (29 juin 2020) et Gallais et al. (2020) confirment que les anticorps jouent peu de rôle dans l'immunité acquise contre le SARS-CoV-2 en comparaison avec l'immunité cellulaire.

Il faut donc se tourner vers l'immunité cellulaire contre ce virus.
La sérologie (recherche des anticorps, donc immunité humorale) sera abordée plus bas en rapport avec les phénomènes immunopathologiques retrouvés dans la Covid-19.

Rappel sur l'immunité cellulaire

Les cellules CD4+ et CD8+ sont des effecteurs de l'immunité cellulaire et coopèrent avec les lymphocytes B responsables de la production d'anticorps et donc de l'immunité humorale. Ces cellules sont activées lors d'une infection. Ces 2 types cellulaires synthétisent des cytokines ayant différents rôles. Les CD8+ sont plutôt des lymphocytes « tueurs » capables de détruire les cellules infectées par cytolyse et de produire des cytokines nécrosantes, les CD4+ produisent plutôt des interférons et interleukines qui sont des cytokines effectrices des réponses Th1 (orientée vers l'immunité cellulaire) et Th2 (orientée vers la production d'anticorps). Ces cellules sont responsables aussi bien des effets bénéfiques (élimination des pathogènes) que délétères (immunopathologie).

Le rôle de l'immunité croisée avec les autres coronavirus (virus des rhumes banals) a été évoqué en 2004 à la suite de l'épidémie de SARS-CoV-1 de 2003. (GIOIA, 2004) Qu'en est-il en 2020 avec le SARS-CoV-2 ?

En avril 2020, l'équipe de Drosten à Berlin (Braun et al., 2020) a recherché la réactivité cellulaire vis à vis du SARS-CoV-2 chez des patients ayant développé une Covid-19 modérée ou sévère. Seuls les épitopes (déterminants antigéniques) de la Spike protéine ont été testés. Seules les cellules CD4+ ont été testées (pas les CD8+).

83% des patients avaient des CD4+ réactives aux épitopes de la Spike protéine. La réactivité croisée avec les coronavirus des rhumes banals concerne les épitoptes de la spike différents du domaine de liaison du récepteur. Tous les donneurs sains (non infectés par la Covid-19) avaient des anticorps contre les HCoV (coronavirus humains banals) .

Également en avril 2020 Grifoni et al.,étudient la réponse cellulaire de jeunes adultes exposés au SARS-CoV-2 et ayant développé une infection bénigne ou modérée.

Les épitopes testés sont tous ceux de la Spike ainsi que des protéines de structure M (membrane) ,N (nucléocapside) et des protéines non structurales NSP : 100% des CD4+ et 70 % des CD8+ des patients guéris sont réactives. La réactivité des CD8+ n'est pas principalement dirigée contre les épitopes de la spike.

Une réactivité des cellules des non exposés est retrouvée envers les antigènes des parties conservées des protéines structurales et non structurales des HCov : une immunité croisée contre les rhumes banals et le SARS-CoV-2 est donc fortement probable.

La même équipe (Mateus et aL., 2020), confirme ses travaux et montre de plus que les cellules CD4+ présentant une réactivité croisée avec des séquences homologues en aminoacides de SARS-CoV-2 et HCov sont des cellules mémoire. Plus l'homologie est importante plus est forte la réactivité croisée. Sekine et al. retrouvent les mêmes résultats en Suède (Sekine et al., 2020) concernant la présence de cellules T mémoire chez des personnes ayant présenté une Covid modérée ou asymptomatique.

En mai 2020, une équipe de Singapour (Le Bert et al., 2020) a recherché les cellules T spécifiques qui étaient associées à la clairance virale chez 24 malades convalescents atteints de Covid moyen à sévère.

Cette équipe a mis en évidence une réactivité envers les épitopes de la nucléocapside et de protéines non structurales de la région ORF1. La région ORF1 contient des domaines qui sont extrêmement conservés parmi de nombreux coronavirus différents. Les cellules T spécifiques des protéines de structure virales ont une capacité de protection dans les modèles animaux d'infection des voies respiratoires.

Cette étude montre qu'il existe une réactivité croisée avec les épitopes de la NP et des NSP chez des personnes non exposées au SARS-CoV-2, donc suggère une immunité croisée entre celle dirigée contre les HcoV des rhumes banals et celle contre le SARS-CoV-2.

Enfin Gallais et al . 2020, confirment cette réactivité croisée avec les HCoV, en particulier chez des patients pauci ou asymptomatiques, séronégatifs aux épitopes spécifiques du SARS-CoV-2 et avec PCR négative. Les sérologies ont été effectuées avec 3 tests différents (dont l'un utilisant la technique « lateral flow ») et les épitopes testés appartiennent à la nucléoprotéine et à la protéine spike (protéine de surface) du SARS-CoV-2.

L'immunité cellulaire a été testée en mesurant la synthèse d'interféron gamma par les cellules T stimulées par un pool d'épitopes comprenant la spike entière, des épitopes de la NP et des protéines de membrane (M et E) du SARS-Cov-2.

La réactivité croisée avec les HCoV est testée avec la spike des HCoV 229E et OC43.

L'étude compare des soignants exposés et symptomatiques avec leurs contacts pauci ou asymptomatiques. Les patients index sont séropositifs, les contacts sont séronégatifs.

Les contacts appartiennent aux familles des index. La PCR est positive pour tous les index et négative pour tous les contacts. Tous les index ont une réponse cellulaire au SARS-Cov-2 (S1, S2, M et N au moins). Six contacts sur 8 ont une réponse cellulaire (principalement envers les protéines structurales et dans une moindre mesure envers la spike). Pratiquement tous les donneurs (sains, index et contacts) ont une réponse à la spike des HCoV.

Donc la réponse cellulaire est plus sensible que la sérologie. Un contact asymptomatique développe aussi une réponse cellulaire. Les réponses cellulaires aux épitopes des HCoV sont équivalentes chez les index, les contacts et les donneurs sains. Les réponses aux épitopes spécifiques de SARS-CoV-2 ne sont pas observées chez les donneurs sains.

Une explication est proposée : l'exposition à de faibles doses de virus pourrait induire une brève réplication du virus chez les personnes légèrement exposées ; l'immunité innée pourrait faire avorter une réplication de grande ampleur du virus.

Ces études vont donc dans le même sens et tendent à prouver l'existence de cette immunité croisée entre rhumes banals et Covid-19. Cette immunité est dirigée logiquement contre des antigènes communs à tous les coronavirus et non contre les antigènes spécifiques du SARS-Cov-2. Ces antigènes communs sont retrouvés sur les protéines structurales N, M et Spike et aussi sur les protéines non structurales (dont les enzymes de réplication de l'ARN viral). Cette immunité croisée pourrait donc expliquer le faible pourcentage de malades du Covid-19 parmi la population (hormis chez les personnes âgées et les malades chroniques).

Il n'est pas étonnant de trouver cette immunité croisée d'après ce que l'on sait de la répartition des infections à coronavirus banals.

Immunité envers les virus des rhumes communs : la réponse cellulaire est inversement proportionnelle à la durée d'excrétion du virus, mais indépendante de la gravité des symptômes et du taux d'anticorps après guérison. Kirkpatrick, 1996

Les HCov causent 15% à 20 % des rhumes chez les adultes (Greenberg 2016)

On retrouve des HCov chez 5,4% des adultes hospitalisés pour infection respiratoire basse, chez 3 à 8% des enfants de moins de 5 ans hospitalisés avec une maladie respiratoire aiguë (Zimmerman, 2020).

En 2006 à Hong Kong, 200 hospitalisations par année et pour 100 000 enfants de moins de 5 ans étaient dues à des HCov. Les enfants, les personnes âgées et les personnes affaiblies sont les plus susceptibles d'être hospitalisées pour des symptômes respiratoires dus à des HCoV. (Van Der Hoek, 2006)

D 'après une étude épidémiologique, la plupart des individus font une séroconversion aux 4 HCOv communs connus dans l'enfance et ces 4 virus sont détectés dans toutes les tranches d'âge et à une fréquence égale, ils causent des infections tout au long de la vie. La séroprévalence envers les HCoV augmente rapidement pendant l'enfance et reste élevée chez les adultes (Gaunt, 2010). Il n'y a pas de tendance claire dans la relation de la séroprévalence avec l'âge et l'incidence des infections

à coronavirus est importante chez les personnes âgées (Huang et al., 2020).

LES ENFANTS SONT-ILS MOINS ATTEINTS ?

Il apparaît de plus en plus que les enfants sont autant atteints que les adultes mais ne développent que très rarement la maladie et encore plus rarement une maladie sévère (voir les bulletins épidémiologiques Santé Publique France, entre autres). Dans une publication de début juin (IHU, 2020) l'IHU Marseille montre que la proportion d'enfants testés positifs est un peu plus faible que celle des adultes, la charge virale des enfants est légèrement inférieure à celle des adultes et la durée d'excrétion du virus est plus courte.

À Berlin en juin 2020, Drösten et son équipe (Jones, 2020**)** ne trouvent pas de différence significative entre les charges virales chez les enfants et chez les adultes. Les enfants seraient autant capables que les adultes de transmettre le virus et, comme à Marseille, ils sont contaminés dans les foyers puisque les écoles étaient fermées.

(Remarque sur la « charge virale » :cette expression peut signifier deux notions différentes.
Soit la quantité de virions qui infecte un individu lors de la contagion, soit la quantité produite par cet individu suite à la contagion et la multiplication du virus dans les tissus cibles. C'est cette charge virale qui est estimée par la Rt-PCR.
La première grandeur (charge virale lors de la contagion) est simplement supposée, pour mesurer son impact il faudrait entreprendre des contagions volontaires avec différentes charges virales sur des humains, ce qui n'est évidemment pas envisageable. Mais il est admis en virologie que cette charge virale initiale détermine beaucoup l'évolution de la maladie.)

Concernant la très faible représentation des enfants parmi les malades, le rôle de l'immunité croisée avec les rhumes banals a été avancé : ceci est discutable. En effet, comme vu plus haut toutes les tranches d'âge de la population sont régulièrement affectées pas les coronavirus banals et présentent une immunité envers ceux-ci. Nous verrons ci-dessous, dans la discussion des phénomènes immunopathologiques que l'inverse pourrait également être le cas étant donné le nombre cumulatif accru d'infections par les HCoV chez les patients plus âgés .

D'autres hypothèses pour expliquer la résistance des enfants à la maladie sont listées par King, 2020. Il évoque le rôle joué par le « récepteur » du virus, l'ACE2, et sa plus ou moins grande expression chez les enfants ; il semble difficile d'attribuer un tel phénomène de résistance des enfants à la seule variable d'un des récepteurs identifiées du virus.

IMMUNITÉ INNÉE, PHÉNOMÈNES IMMUNOPATHOLOGIQUES, RÔLE DES ANTICORPS

Immunité innée, phénomènes immunopathologiques

Dès 2007 (Cameron, 2007), le rôle décisif de l'immunité innée et des phénomènes immunopathologiques avait été évoqué à propos du SARS-CoV-1 : cette immunité innée antivirale est caractérisée par la production d'interférons. La déficience de l'immunité innée permet au virus de se multiplier (évasion immunitaire du virus) ; suite à la charge virale importante à laquelle est alors soumis le patient, se développent les phénomènes immunopathologiques.

Le vieillissement est associé à un déclin des compétences du système immunitaire, appelé immunosénescence, touchant aussi bien le compartiment inné qu'adaptatif. Il s'y associe un deuxième phénomène appelé « inflamm-aging » caractérisé par une production accrue de cytokines proinflammatoires. L'ensemble de ces modifications diminuent la capacité du patient âgé à produire une réponse immune efficace (Vallet et al., 2019)

D'après Grifoni, 2020, chez les personnes âgées, les APC (cellules présentatrices d'antigènes) fonctionnent moins bien et présentent mal l'antigène aux cellules myéloïdes, il y a donc évasion immunitaire du virus et amplification des phénomènes immunopathologiques car il y a production de grandes quantités de virus. La présence d'une inflammation excessive empêche

l'immunité. Des personnes âgées saines de plus de 60 ans ont un état chronique inflammatoire (non causé par des pathogènes) avec des taux de CRP et de cytokines élevés (IL-6, IL-8). Cette inflammation excessive inhibe l'immunité in vivo. Les cellules sénescentes secrètent des médiateurs proinflammatoires, elles sont normalement éliminées par les cellules T et les NK. Ces cellules sénescentes peuvent participer aux cascades inflammatoires lors d'une infection par le SARS-CoV-2 (Akbar and Gilroy, 2020)

Selon Vabret, 2020, King, 2020. Grifoni et al., 2020, les formes graves du SARS-CoV-2 sont associées à de grandes quantités de cytokines, ces cytokines sont associées aux phénomènes immunopathologiques.

Des patients immunocompromis (traités par médicaments immunosuppresseurs suite à une greffe récente) ont présenté des Covid bénins : seuls ceux qui avaient des comorbidités connues pour augmenter les risques de Covid ont eu un Covid sévère. (Bhoori et al., 2020)

Le SARS de 2003-2004 est plus proche du Covid-19 que ce qu'il ressort des références qui y sont faites aujourd'hui. Ses caractéristiques cliniques étaient finalement assez comparables au Covid (et en partie aussi à celles des maladies à coronavirus communs chez les immunodéprimés) : la gravité de ces infections est toujours déterminée par le terrain du patient.

Une publication de 2008 concernant le SARS de 2003 (Li, 2008 montre chez les personnes âgées une modification dans la balance de l'immunité Th1 (orientée vers la protection) et Th2 (orientée vers les phénomènes inflammatoires) en faveur de cette dernière.

En 2020, des immunologistes reprennent cette hypothèse : Kingston Mills du Trinity College de Dublin et Stanley Perlman de l'université de l'Iowa, évoquent aussi cette balance entre les immunités Th1 et Th2 différente en fonction de l'âge (King, 2020)

Rôle des anticorps dans ces phénomènes immunopathologiques

De nombreuses publications établissent une corrélation entre la gravité de la maladie Covid-19 et le taux d'anticorps circulants (Gorse et al., Bo Hansen C et al;, 2020, Yu, 2020, Grzelak, avril 2020). : plus la maladie a été sévère, plus les taux d'anticorps sont élevés.

De même les résultats de Xin Xu (Xin Xu et al., 2020) laissent penser que seuls les malades sévères de la Covid font des anticorps contre la protéine de surface Spike.

Les tests Elisa courants sont très spécifiques de cette protéine d'où les très faibles séroprévalences trouvées ici (3,5% en moyenne à Wuhan).

Les personnes infectées mais peu ou pas symptomatiques ne développent pas ce type d'anticorps spécifiques du SARS-CoV-2, elles auraient été protégées par leur immunité croisée envers les coronavirus des rhumes banals. Nous avons vu plus haut que cette immunité croisée était dirigée contre des déterminants antigéniques non spécifiques du SARS-CoV-2.

À Zürich (Cervia et al., 2020) les patients avec Covid modérée ont des taux faibles d'IgG et IgA sériques spécifiques de la Spike. Les patients avec Covid sévère ont des taux d'IgG et IgA d'autant plus élevés que la maladie a été sévère.

La théorie immunologique orthodoxe nous dira que les anticorps sont synthétisés en plus grande quantité pour défendre le malade contre le virus.

On peut dire, au contraire que le taux élevé d'anticorps est en partie responsable de la gravité de la maladie : le dérèglement immunitaire dû à la réaction inadéquate du patient à l'infection a induit une réaction de type Th2 (humorale et à tendance inflammatoire) plutôt que Th1 (cellulaire).

À quoi est due cette réaction inadéquate?

Certainement au mauvais état de santé global des patients atteints de Covid sévère (ils avaient quasiment tous des comorbidités).

Comment expliquer l'aggravation de la maladie par le taux d'anticorps élevé?
En partie, certainement au moins, par l'effet facilitateur de l'infection engendrée par les anticorps. (comme proposé pour le SARS1 : Cameron, 2007). Pour une revue complète sur les effets facilitateurs des anticorps dans de nombreuses infections virales voir Taylor et al., 2015; pour les coronavirus : Wan et al., 2020; Roper et Rehm, 2009.

Une publication de biologie moléculaire pourrait confirmer ce mécanisme (Wan et al., 2020) Elle montre magistralement (mais bien loin de ce qui peut se produire in vivo lors de l'infection d'un humain par le SARS-CoV-2), que le phénomène d'ADE (antibody dependent enhancement, facilitation de l'infection médiée par les anticorps) pourrait expliquer la seconde phase de dégradation de l'état clinique chez certains patients.

Cette étude a été publiée en mars 2020, elle concerne le SARS-CoV de 2003 et le MERS mais vu la proximité du SARS-CoV-2 avec le SARS-CoV, elle pourrait être valide pour le SARS-CoV-2.

Il y est démontré in vitro que ces 2 premiers virus ont une pénétration cellulaire facilitée par les anticorps se liant à la protéine spike (au site du récepteur). Les coronavirus sont connus depuis des décades pour présenter cet ADE, comme d'autres virus (dengue, ebola, Hiv, etc...), mais ce qui est montré ici contrairement aux autres virus, c'est que l'ADE peut se produire avec la même souche. À l'inverse, tous les ADE montrés jusqu'ici l'avaient été avec des souches proches mais différentes antigéniquement.
L'ADE ici dépendrait du taux d'anticorps, de l'expression spécifique dans les tissus des récepteurs viraux et des récepteurs du fragment Fc des immunoglobulines et de caractéristiques intrinsèques (affinité) des anticorps produits.

In vivo, ce mécanisme pourrait expliquer le rebond de la maladie.

Chez les patients affaiblis, l'immunité innée serait incapable d'éliminer le virus et ensuite, lorsqu'apparaissent les anticorps, ceux-ci occasionneraient l'ADE par l'invasion des tissus présentant les récepteurs spécifiques. Ces anticorps pourraient aussi être concomitants de la réponse immunologique Th2 qui se caractérise par une réaction inflammatoire exagérée. En effet les taux d'anticorps sont plus élevés chez les patients sévères (Okba et al., 2020 et références citées plus haut) et les anticorps capables de se lier au récepteur et neutralisants sont plus élevés chez les adultes âgés (Gorse et al., 2020).

Chez les personnes en bonne santé, l'immunité innée est capable de limiter fortement la multiplication virale et évite le deuxième stade de la maladie (le stade inflammatoire). Cette immunité innée est médiée par des cellules non spécifiques d'un antigène particulier ; la réponse innée est rapide et capable d'éliminer le virus avant qu'intervienne la réponse adaptative productrice d'anticorps (Fafi-Kremer, 2020).

Il existe un vaste répertoire d'anticorps neutralisants et/ou se liant in vitro aux épitopes du SARS-CpV-2 : certains de ces anticorps sont spécifiques du SARS2 (Premukar et al., 2020, et Yuan et al., 2020) et d'autres présentent une forte réactivité croisée avec les HcoV (Wec et al., 2020). La présence de ces anticorps à réactivité croisée pourrait faire craindre un phénomène de facilitation de l'infection au SARS2 par des infections antérieures à HCoV.

Les Covid sévères ne peuvent être liés à un ADE provoqué par des anticorps produits lors d'infections antérieures à d'autres coronavirus (Hcov ou SARS1 ou MERS) comme le suspecte Kadkhoda.

Cette hypothèse n'est pas appuyée par Mateus et al.) : seules les cellules T réagissant aux épitopes communs au SARS2 et aux Hcov sont spécifiquement activées dans les Covid, contrairement aux cellules T réagissant aux épitopes spécifiques des Hcov qui ne le sont pas.

Les travaux de Sekine et Gallais montrent que des personnes exposées mais pauci ou asymptomatiques présentent une robuste réponse cellulaire au SARS2 tout en étant séronégatives

pour les anticorps spécifiques du SARS2. Ceci est également une forte présomption qu'aucun ADE ne peut être suspecté : ces personnes possèdent toutes des anticorps contre les HcoV, donc ces anticorps à réactivité croisée sont incapables de provoquer un ADE vis à vis du SARS2. Seuls les anticorps spécifiques du SARS-CoV-2 en seraient capables. Ceci confirme les craintes exposées par de nombreux experts concernant un possible ADE avec de futurs vaccins. (Launay O, Floret D, 2020, Hotez, 2020 , Peeples L., 2020 ; Iwasaki A & Yexin Y., 2020)

CONCLUSION

On pourrait conclure de tout cela que les recherches sur la structure du virus et l'immunité spécifique développée par son hôte sont nécessaires mais ne peuvent suffire pour anticiper une future pandémie à virus émergent. Grâce à ces à connaissances acquises sur le SARS-Cov-1 et au séquençage rapide du virus émergent, on a su très tôt que le virus responsable de la Covid était un SARS proche cousin de celui de 2003.

An niveau de la santé publique, c'est l'immunité globale de la population et l'état du système de santé qui sont les variables les plus importantes.

Les cas graves de Covid sont apparus chez les individus au système immunitaire défaillant (personnes âgées, immunodéprimés, diabétiques, obèses, etc.), pour faire face à une prochaine pandémie il faudrait donc chercher comment on peut d'une part protéger les populations fragiles et d'autre part améliorer l'état immunitaire (immunité non innée spécifique) de la population mondiale d'un point de vue de santé globale.

Ceci n'est pas uniquement un problème sanitaire mais un problème de société et également un problème économique comme celui de l'état du système de santé de la planète.

Helene Banoun, août 2020
Pharmacien biologiste
Ancien chargé de recherches Inserm
helene.banoun(at)laposte.net
https://www.researchgate.net/profile/Helene_Banoun/research

RÉFÉRENCES

Akbar and Gilroy, 2020, **https://science.sciencemag.org/content/369/6501/256/tab-pdf)**
Bhoori et al., 2020, https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(20)30116-3/fulltext
Bo Hansen C et al;, 2020, https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.27.20162321v
Braun et al., 2020-1, https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.17.20061440v1.full.pdf
Cameron, 2007 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17537853/
Cervia et al., 2020, https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.21.108308v1.full.pdf
Fafi-Kremer, 2020, https://francais.medscape.com/voirarticle/3606141?nlid=136357_2401&src=WNL_mdplsnews_200713_MSCPEDIT_FR&uac=244220AY&faf=1
Freymuth et al., 2009 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7125620/
Gallais et al ; 2020
https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.21.20132449v1#disqus_thread

Gaunt, 2010, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20554810/
Gioia, 2004, https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/039463200501800312
Greenberg 2016 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7171723/
Grifoni et al., 2020 https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(20)30610-3.pdf
Gorse et al., 2020 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.25715
Groneberg et al., 2004 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC548145/pdf/1465-9921-6-8.pdf
Grzelak, avril 2020, https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.21.20068858v1
Hotez, 2020, https://science.house.gov/hearings/beyond-coronaviruses-understanding-the-spread-of-infectious-diseases-and-mobilizing-innovative-solutions
Huang et al., 2020, https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.14.20065771v1
IHU, 2020 https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/06/302-first-pediatric-patients-COVID-diagnosed-in-Marseille.pdf
Iwasaki A & Yexin Y., 2020,https://www.nature.com/articles/s41577-020-0321-6
Jones, 2020 https://virologie-ccm.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/virologie-ccm/dateien_upload/Weitere_Dateien/Charite_SARS-CoV-2_viral_load_2020-06-02.pdf
Kadkhoda K, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7178552/
King, 2020
https://www.the-scientist.com/news-opinion/possible-biological-explanations-for-kids-escape-from-covid-19-67273
Kirkpatrick, 1996 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7125839/
Launay, O., Floret D., 2020 https://www.franceinter.fr/societe/covid-19-pour-l-instant-nous-n-avons-pas-la-preuve-de-l-efficacite-ni-de-l-innocuite-des-vaccins Le Bert et al., 2020, https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/05/27/2020.05.26.115832.full.pdf
Li, 2008 http://europepmc.org/article/PMC/2683413#free-full-text
Mateus et al., 2020, https://science.sciencemag.org/content/early/2020/08/04/science.abd3871/tab-pdf
Ng et al., 2016, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26954467/
Okba et al., 2020 https://doi.org/10.1101/2020.03.18.20038059)
Peeples L., 2020 https://www.pnas.org/content/early/2020/03/27/2005456117
Pinto et al. 2020 https://www.nature.com/articles/s41586-020-2349-y
Premukar et al., 2020, https://immunology.sciencemag.org/content/5/48/eabc8413
Roper et Rehm, 2009 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19538115/
Sekine et al., https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.29.174888v1
Taylor et al., 2015 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imr.12367
Vabret, 2020, https://umfcs.u-bordeaux.fr/documents/informations-covid-19/publications-scientifiques/1-s2.0-S1074761320301837-main.pdf
Vallet et al., 2019, https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02352200/file/Vallet%20et%20al.%20-%202019%20-%20Le%20vieillissement%20du%20système%20immunitaire%C2%A0%20du%20fond.pdf)
Van Der Hoek, 2006, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7109777/
Wan et al., 2020 https://jvi.asm.org/content/94/5/e02015-19
Wec et al., 2020, https://science.sciencemag.org/content/369/6504/731
Xin Xu et al., 2020, https://www.nature.com/articles/s41591-020-0949-6.pdf
Yu, 2020 https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa345/5812997
Yuan et al., 2020, https://science.sciencemag.org/content/368/6491/630
Zimmerman, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7158880/