



**HAL**  
open science

# Pourquoi les enfants et beaucoup d'adultes ne sont pas atteints par la COVID-19? Rôle de la réponse immunitaire de l'hôte

Hélène Banoun

► **To cite this version:**

Hélène Banoun. Pourquoi les enfants et beaucoup d'adultes ne sont pas atteints par la COVID-19? Rôle de la réponse immunitaire de l'hôte. 2022, 10.53388/idr20220825018 . hal-03762891

**HAL Id: hal-03762891**

**<https://hal.science/hal-03762891v1>**

Submitted on 5 Sep 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

# Pourquoi les enfants et beaucoup d'adultes ne sont pas atteints par la COVID-19 ? Rôle de la réponse immunitaire de l'hôte

Traduction de [https://www.tmrjournals.com/article.html?J\\_num=4&a\\_id=2275](https://www.tmrjournals.com/article.html?J_num=4&a_id=2275)

**Why are children and many adults not affected by COVID-19? Role of the host immune response**  
Banoun H. *Why are children and many adults not affected by COVID-19? Role of the host immune response. Infect Dis Res. 2022;3(3):18. doi:10.53388/IDR20220825018*

## Résumé

Les enfants sont moins susceptibles à la COVID-19 que les adultes : ils font souvent des formes asymptomatiques et très rarement des formes sévères. Cette protection est valable pour tous les variants du virus. Il s'agit ici de comparer la réaction immunitaire des enfants avec celle des adultes mais aussi celle des adultes asymptomatiques ou atteints de maladie bénigne avec ceux qui développent une Covid sévère.

Plusieurs facteurs de protection des enfants ont été évoqués mais certains ne semblent pas être en cause, en effet, il n'y a pas de différence claire dans la quantité de récepteurs du virus (ACE2, TMPRSS2) présents selon l'âge pouvant expliquer une moindre entrée du virus dans les cellules du nez, de l'oropharynx et des poumons des enfants. D'ailleurs les enfants et les adultes présentent généralement des charges virales et des excréments des voies respiratoires similaires.

La plupart des adultes ont comme les enfants des anticorps (et des lymphocytes T) à réactivité croisée entre les HCoV-229E et le SARS-CoV-2, cette réactivité humorale n'est pas corrélée chez les adultes à la sévérité de la maladie ; la différence semble plus qualitative (plutôt IgM et anti-S chez les enfants et IgG et IgA et anti-N chez les adultes) que quantitative et les adultes peu atteints présentent certaines des caractéristiques des réactivités croisées des enfants. Au niveau cellulaire, la différence entre enfants et adultes réside plus dans la naïveté des cellules T impliquées. La quantité d'IgA salivaires et mucosales est négativement corrélée à l'âge et positivement corrélée à l'absence d'infection Covid : ces IgAs sont différentes et plus efficaces que les IgA sériques.

La COVID-19 sévère se caractérise par une hyperinflammation faisant suite à l'envahissement des voies respiratoires inférieures lorsque le virus n'a pas été éliminé des voies respiratoires supérieures par l'immunité innée. L'âge est associé à une altération du système immunitaire avec souvent un état hyper-inflammatoire chronique : l'immunité innée déficiente associée à un dérèglement de l'immunité adaptative lié à l'âge pourrait causer des COVID sévères.

La réponse cellulaire innée dans les voies respiratoires supérieures et inférieures est plus efficace chez les enfants et les adultes asymptomatiques : la réponse interféron est plus précoce et concerne plutôt les cellules immunitaires qu'épithéliales, celles-ci étant associées à l'hyper-inflammation. Cette réponse précoce est primordiale étant donnée la capacité du SARS-CoV-2 de supprimer les réponses IFN-1.

Les lymphocytes régulateurs Treg (qui empêchent la réponse inflammatoire de s'emballer) sont prévalents dans les tissus respiratoires des enfants.

La réaction des cellules myéloïdes (neutrophiles et macrophages/monocytes), responsables aussi de l'hyper-inflammation, est aussi qualitativement différente chez les enfants et les adultes peu atteints par rapport aux cas de Covid sévère : il y a enrichissement des monocytes classiques et des neutrophiles dysfonctionnels dans les cas sévères. Il serait utile d'explorer pourquoi la réaction des enfants au SARS-CoV-2 est l'opposé de celle au virus grippal (afflux de monocyte classiques et surproduction de cytokines inflammatoires).

Un dysbiose orale est associée aux COVID-19 graves et la diversité du microbiote oro-pharyngé est inversement corrélée à l'âge.

Les co-infections à Mycoplasmes amplifient la réplication virale et sont associées aux Covid sévères ; les enfants pourraient posséder plus d'IgG anti-mycoplasmes protectrices car ils sont plus souvent exposés aux infections communautaires.

Le rôle de l'hyperinflammation dans la COVID-19 sévère justifie l'emploi des médicaments immunomodulateurs : hydroxychloroquine, ivermectine, anti-histaminiques, corticoïdes.

Les probiotiques ont été utilisés afin de rétablir le microbiote intestinal qui interagit avec le microbiote pulmonaire. La réduction de la perméabilité de la barrière intestinale a été proposée. Un traitement du vieillissement immunitaire par un inhibiteur de prostaglandine donne de bons résultats chez les souris âgées en rétablissant la migration des cellules dendritiques. La stimulation de l'immunité innée par un agoniste de récepteur des motifs de reconnaissance des agents pathogènes fonctionne chez la souris.

Mots clés : COVID-19 outcome, children, immune response, inflamm-aging, ACE2, cross-immunity

Hélène Banoun PhD  
Pharmacien biologiste  
Ancien chercheur Inserm  
Membre du Conseil Scientifique Indépendant (France)

## 1 Épidémiologie de la COVID-19

### 1.1 Morbidité et mortalité de la Covid-19 chez l'enfant

Les proches parents précédents du SARS-CoV-2, le MERS et le SARS-CoV étaient déjà moins sévères chez les enfants, comme l'herpès, le virus varicelle, Epstein-Barr et la dengue. Par contre le VRS, la grippe, les rhinovirus et les métapneumovirus peuvent tous causer des maladies graves et figurent parmi les principales causes de décès chez les enfants de moins de 5 ans. Le Covid long est moins fréquent et moins sévère chez l'enfant que chez l'adulte (Brodin, 2022).

La revue de Zimmerman et Curtis (Zimmerman et Curtis, 2022) nous confirme que, par rapport aux adultes, et contrairement à d'autres virus respiratoires, les enfants infectés par le SARS-CoV-2 sont généralement asymptomatiques ou présentent une maladie bénigne, avec un taux d'hospitalisation et une mortalité significativement plus faible. Les sources des trois revues de la littérature (Zimmerman et Curtis, 2021, 2022 et Brodin, 2022) ne seront pas citées à nouveau ici.

Les données sont en effet concordantes dans le monde entier.

En France, selon Santé Publique France, entre le 1er mars 2020 et le 6 avril 2021, il y a eu 9 enfants de 0-14 ans admis en soins critiques et 5 décès dont 1 seul sans comorbidités.

(<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-8-avril-2021>

Point épidémiologique SPF du 8 avril 2021)

D'après Geodes

([https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=09&i=covid\\_hospit\\_clage10.dc&s=2022-06-17&t=a01&view=map1](https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=09&i=covid_hospit_clage10.dc&s=2022-06-17&t=a01&view=map1)), 41 enfants de 0-9 ans sont décédés avec la mention COVID-19 depuis le 1er mars 2020, sachant que depuis le 31 mars 2020, un dossier COVID peut être créé sur forte suspicion de Covid (sans confirmation biologique)

Aux USA, selon les CDC, les enfants représentaient 1,3 % à 3,1 % du total des hospitalisations signalées, et entre 0,1% et 2,0% de tous les cas de COVID-19 chez l'enfant ont entraîné une hospitalisation ; Les enfants représentaient 0,00 % à 0,19 % de tous les décès dus au COVID-19, et 10 États n'ont signalé aucun décès d'enfant. Dans les Etats déclarants, 0,00 % à 0,03 % de tous les cas de COVID-19 chez l'enfant ont entraîné la mort. (<https://downloads.aap.org/AAP/PDF/AAP%20and%20CHA%20-%20Children%20and%20COVID-19%20State%20Data%20Report%204.1.21%20FINAL.pdf>)

En Europe, sur un total de 820 404 cas pédiatriques symptomatiques, une hospitalisation a été signalée pour 9611 (1,2%) cas, une admission en USI pour 640 (0,08% de tous les cas, 6,7% des cas

hospitalisés) et un décès pour 84 (0,01%). Les probabilités ajustées d'hospitalisation, d'admission en USI et de décès étaient respectivement sept, neuf et 27 fois plus élevées chez les cas présentant au moins une comorbidité que chez ceux n'en présentant aucune (Bundle et al., 2020)

En Islande, une étude montre qu'aucun enfant n'a eu de symptômes sévères ni n'a été hospitalisé. Les bébés de moins de 6 mois ne sont pas plus sévèrement atteints que les enfants plus âgés (Thors V et al.).

En Chine, les caractéristiques cliniques et épidémiologiques de 34 enfants hospitalisés entre janvier et février 2020 en Chine de l'Ouest montrent que les parmi les enfants de 1 mois à 12 ans, 47% des patients présentaient une coinfection. L'étude a révélé que tous les patients présentaient une maladie COVID-19 légère ou modérée, ce qui est conforme aux résultats des études précédentes. Il a également été signalé que 94 % des cas ont été identifiés comme asymptomatiques (4 %), légers (51 %) ou modérés (39 %) (Zhang C et al., 2020).

En Italie, l'ECDC confirme que le COVID-19 était une maladie bénigne dans la population pédiatrique générale en Italie ([https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.14.2001248#abstract\\_content](https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.14.2001248#abstract_content))

En Australie également, la plupart des enfants avaient une maladie légère ou étaient asymptomatiques. Deux enfants ont présenté des conditions inflammatoires post-aiguës COVID-19 temporairement associées au SRAS-CoV-2. Lors de l'examen le plus récent, en mars 2021, tous les enfants avaient retrouvé leur état de santé initial et les symptômes post-viraux du COVID-19 avaient disparu (Say D et al., 2021).

Selon l'IHU de Marseille, les enfants semblent être moins touchés par la charge de morbidité et présentent des symptômes moins graves. (<https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/06/302-first-pediatric-patients-COVID-diagnosed-in-Marseille.pdf>, Open screening of SARS-CoV-2 infections in the pediatric population in Marseille, Southern France)

Les syndromes inflammatoires multisystémiques (Kawasaki like) Mercier JC et al., 2021 Dans la COVID-19 chez l'enfant on retrouve de rares syndrome inflammatoire multi-systémique lié à SARS-CoV-2 mimant un syndrome de Kawasaki. Dans les rares cas de syndrome Kawasaki-like, la majorité des enfants guérit en quelques jours avec cependant une possible dilatation des artères coronaires. Il pourrait exister une prédisposition génétique HLA-1 au syndrome multi-inflammatoire systémique (PIMS ou MIS-C ou Kawasaki-like) : des gènes HLA de classe I ont été récemment associés au MIS-C (Brodin, 2022).

Cependant, plus récemment, les enfants semblent plus susceptibles au variant omicron selon une étude faite sur registres seulement : sur 462 patients de moins de 19 ans hospitalisés pour COVID-19 entre le 31 octobre et le 11 décembre 2021, pendant la vague omicron, 7 ont été ventilés et 4 sont décédés, tous liés à des copathologies sous-jacentes complexes (Cloete J et al., 2022).

Mais cette impression doit être interprétée avec précaution (Sigal A. et al., 2022).

Chez les enfants, la fraction des cas de SRAS-CoV-2-positifs admis à l'hôpital en Afrique du Sud a doublé pendant la vague Omicron par rapport à la vague Delta. Cependant, le taux de létalité à l'hôpital chez les enfants de moins de 5 ans était de 0,5 % lors de la vague Omicron, contre 0,6 % lors de la vague Delta. Une tendance similaire, mais avec un taux de létalité plus faible, a été observée chez les enfants plus âgés. La proportion d'enfants de moins de 5 ans ventilés au Royaume-Uni était de 2,9 % dans la vague Omicron contre 5,1 % dans les autres vagues.

Alors pourquoi les enfants admis avec Omicron sont-ils plus nombreux ?

L'une des possibilités est que, comme chez les adultes, il y ait eu plus de cas d'infection non signalés dans la vague Omicron et que cela ait entraîné un plus grand nombre d'admissions, mais les admissions n'ont pas entraîné autant d'issues graves qu'avec les autres variants. Il faut tenir de la durée des hospitalisations et du type de soins procurés.

Omicron étant très contagieux, beaucoup de patients hospitalisés et testés seront positifs en PCR même si la cause de leur hospitalisation n'est pas la COVID-19. Il faut aussi considérer le rôle des coinfections : tous les germes possiblement responsables de symptômes proches de ceux de la COVID-19 ne seront pas recherchés dès lors que la PCR SARS-CoV-2 est positive.

## **1.2 Immunopathogénèse de COVID-19**

Selon Bhardwal A. et al. (Bhardwal A. et al., 2022), l'infection virale stimule le système immunitaire de l'hôte qui est initié par l'activation des cellules immunitaires innées qui reconnaissent les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes. Si les réponses immunitaires innées ne parviennent pas à éliminer le virus, le système immunitaire adaptatif est activé.

L'induction des cellules immunitaires innées et adaptatives stimule la sécrétion de cytokines ou de chimiokines comme l'interleukine-6 (IL-6), l'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), la protéine-10 inducible par l'interféron- $\gamma$  (IP-10) et la protéine-1 chimioattractante des monocytes (MCP)-1. L'IFN induit l'expression des gènes stimulés par l'IFN (ISGs).

Les cytokines et chimiokines favorisent l'afflux de monocytes/macrophages et de neutrophiles du sang vers le site de l'infection, ces cellules vont sécréter des molécules cytotoxiques. Les IFN favorisent la phagocytose, activent les NK et initient la réponse humorale adaptative.

L'activation réussie de la réponse IFN de type 1 inhibe la réplication virale et empêche la propagation de l'infection virale.

Normalement, cette réponse innée est capable d'éliminer le virus, mais il arrive que le système immunitaire soit dérégulé, ce qui entraîne une perturbation de l'homéostasie immunitaire : la réponse inflammatoire intense contre le virus entraîne une production excessive de cytokines pro-inflammatoires qui favorisent ainsi la pathogénèse pulmonaire et l'insuffisance respiratoire.

Les patients présentant des défauts dans les cellules immunitaires adaptatives, qu'il s'agisse de cellules B, de cellules T ou des deux, développent généralement un COVID-19 léger ou asymptomatique (Brodin P., 2022) ; ceci est donc en faveur du rôle primordial de l'immunité innée.

### **Le virus du SRAS-CoV-2 échappe à la réponse immunitaire innée en supprimant les réponses IFN antivirales de type 1.**

Le SARS-CoV-2, comme le SARS-CoV (Channappanavar R et al ;, 2016), stimule des niveaux plus faibles de réponses IFN de type 1 et de type 3. Cela entraîne une limitation de l'expression des ISG (expression des gènes stimulés par l'IFN) et l'induction d'une forte expression de cytokines favorisant l'infiltration des cellules immunitaires. Les cellules immunitaires du sang périphérique des patients COVID-19 gravement malades présentaient une réponse IFN de type I réduite et des taux plus élevés de cytokines inflammatoires IL-6 et de TNF- $\alpha$ . Les patients présentant des symptômes légers ont des niveaux réduits de réponses IFN de type 1 et de type 3.

Nous verrons qu'il faut tenir compte de la temporalité de l'expression de l'IFN selon qu'elle est précoce ou tardive et que l'IFN a un rôle à double tranchant.

On peut donc conclure que le SRAS-CoV-2 provoque une dysrégulation de l'immunité innée en modulant les réponses IFN de type 1.

## **2 Quels facteurs de protection pour Covid-19 ont été discutés ?**

En 2021, Zimmerman et Curtis (Zimmerman et Curtis, 2021) ont discuté les raisons de cette différence de gravité de la COVID-19 chez les enfants et les adultes.

Les facteurs qui exposent les adultes à un risque plus élevé : (1) l'augmentation liée à l'âge des

lésions endothéliales et des modifications de la fonction de coagulation ; (2) une densité plus élevée, une affinité accrue et une distribution différente des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ACE2 et de la sérine-protéase transmembranaire 2 TMPRSS2; (3) la préexistence d'anticorps anti-coronavirus (y compris l'ADE) et de cellules T ; (4) l'immunosénescence et l'inflammation; (5) une prévalence plus élevée de comorbidités associées à une COVID-19 sévère ; et (6) des niveaux plus faibles de vitamine D.

Les facteurs qui pourraient protéger les enfants comprennent : (1) des différences dans l'immunité innée et adaptative ; (2) des infections récurrentes et simultanées plus fréquentes ; (3) une immunité préexistante aux coronavirus ; (4) des différences dans le microbiote ; (5) des niveaux plus élevés de mélatonine ; (6) des effets protecteurs hors cible des vaccins vivants et (7) une intensité d'exposition plus faible au SRAS-CoV-2.

Les auteurs concluaient en 2021 que les changements des fonctions immunitaires et les lésions endothéliales et les modifications des fonctions de la coagulation pouvaient expliquer le gradient de sévérité lié à l'âge.

Il faut noter que les enfants sont plus sensibles à d'autres virus respiratoires que les adultes comme le VRS ou la grippe et ils développent aussi une tempête cytokinique en réponse à ces virus ; il faudra donc préciser en quoi la différence entre le système immunitaire enfant et adulte peut contribuer à l'explication du problème.

Concernant l'immunité croisée, Zimmermann et Curtis notaient qu'aucune différence selon l'âge n'est observée dans les taux d'anticorps à réaction croisée avec les HCoV ou la quantité de cellules T réactives. Ils notaient l'importance d'étudier les IgAs mucosales.

Selon la revue de Mallapaty (Mallapaty, 2021), les raisons pour laquelle les enfants ont bien résisté au COVID-19 résideraient dans la réponse immunitaire innée. Les enfants mettraient en place une réponse immunitaire adaptative moins robuste parce que leur réponse innée est plus efficace. Une réponse adaptative hyperactive chez les adultes pourrait être à l'origine de certaines complications du COVID-19. Contrairement à Weisberg SG et al., de nombreux auteurs trouvent en effet des taux similaires d'anticorps neutralisants chez les enfants par rapport aux adultes (Vono M et al., 2021).

Les enfants atteints de troubles affectant leur réponse immunitaire adaptative – humorale ou cellulaire - ne rencontrent pas de problèmes lorsqu'ils ont été infectés par le SRAS-CoV-2. Parmi les COVID-19 sévères pédiatriques, il y avait des enfants dont la réponse immunitaire innée était déficiente : le système inné plutôt que le système adaptatif serait capable de vaincre ce virus (Weisberg SG et al.). Les adultes présentant des défauts de l'immunité adaptative ont un COVID-19 asymptomatique ou modéré (Meyts I et al.).

Pour Mallapaty, des années d'exposition à d'autres coronavirus humains pourraient orienter la réponse du système immunitaire des adultes envers le SRAS-CoV-2 comme il le ferait pour d'autres coronavirus, entraînant une réponse moins efficace - un concept connu sous le nom de péché antigénique originel. En revanche, les enfants pourraient produire une réponse fraîche et plus fine à un tout nouveau virus.

Dans leur revue de 2022, Zimmerman et Curtis reviennent sur les mécanismes qui sont susceptibles de contribuer à la différence de sévérité de la COVID-19 et ils insistent sur le rôle de l'inflammation et de l'immunité innée.

Les patients atteints de COVID-19 sévère présentent un état hyperinflammatoire généralisé. Des sous-ensembles distincts de cellules immunitaires associés à l'infection asymptomatique, à la gravité de la maladie et à la persistance virale ont été identifiés chez les patients COVID-19. D'ailleurs, sans tenir compte de l'âge, le défaut du contrôle de la réplication virale et la tendance à l'exacerbation de l'inflammation des poumons et de la coagulation intravasculaire disséminée sont liés à la physiopathologie de la COVID-19 (Kousathanas, A et al., 2022).

Nous allons passer en revue tous ces points

## **2.1 Récepteurs du virus (Expression des récepteurs du virus en fonction de l'âge : résultats contradictoires)**

Les principaux récepteurs impliqués dans l'entrée du SARS-CoV-2.

Le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), présent sur de multiples types de cellules dans tout l'organisme, est le principal récepteur de l'entrée du SRAS-CoV-2 dans les cellules humaines. Le SARS-CoV-2 se lie au récepteur ACE2 par l'intermédiaire de la protéine spike. La sérine-protéase transmembranaire 2 (TMPRSS2) est la principale protéase associée à l'entrée, qui clive et active la protéine S du SRAS-CoV-2, ce qui facilite grandement l'entrée du virus dans les cellules. La Furine coupe la liaison entre les sous-unités S1 et S2, favorisant la fusion de la capsid du virus avec la membrane cytoplasmique.

L'ADAM17 est responsable de l'excrétion du récepteur ACE2 : il est détaché de la membrane cellulaire et n'est plus actif. (Dioguardi et al.).

Il a été postulé que la répartition différente de l'ACE2 et du TMPRSS2 entre les sites corporels des enfants et des adultes, ainsi que la plus faible activité de l'ACE2 pour le SRAS-CoV-2 chez les enfants, contribuent aux différences liées à l'âge dans la gravité de la COVID-19.

Cependant, les nombreuses études sur ce sujet font état de résultats contradictoires.

Certaines études montrent une plus faible expression d'ACE2 et de TMPRSS2 dans l'épithélium nasal des enfants par rapport aux adultes, tandis que d'autres n'ont pas trouvé de différences liées à l'âge.

Par conséquent, ces facteurs d'entrée virale ne peuvent pas expliquer les différences de physiopathologie du SRAS-CoV-2 entre les enfants et les adultes.

Une étude récente sur des autopsies de sujets âgés de 24 semaines d'âge gestationnel à 28 ans, tous antérieurs à la Covid-19, montre que l'expression d'ACE2 dans les poumons augmente avec l'âge durant la première année de vie et se stabilise vers 5 ans. L'ACE2 dans l'intestin et l'estomac diminue avec l'âge. Dans les autres organes, il n'y a pas de variation de l'expression avec l'âge (cardiomyocytes, foie, rein, pancréas, cerveau) Dioguardi et al.

Les résultats d'autres études sont contradictoires : il faut prendre en compte le facteur confondant de la ventilation sur l'expression d'ACE2. Les enfants (4-9 ans) ont une plus faible expression d'ACE2 dans le nez que les plus âgés. Mais l'expression d'ACE2 dans les voies respiratoires inférieures pourrait jouer un rôle dans la sévérité de l'infection (Patel AB et al., 2020).

Selon une autre revue (Dioguardi et al.), dans le cas des infections à SARS-CoV-1, la réponse était déjà dépendante de l'âge et les enfants développaient une maladie bénigne

De plus, la régulation à la baisse de l'ACE2 conduit à une inflammation augmentée et SARS-CoV-2 régule à la baisse l'ACE2 une fois qu'il a pénétré dans la cellule. Ceci est contradictoire avec une relation positive entre expression d'ACE2 et susceptibilité à Covid.

Zimmermann et Curtis concluent avec des études montrant même une plus forte expression d'ACE2 chez les enfants que chez les adultes ; l'expression d'ACE2 et de TMPRSS2 ne sont pas liées à l'âge et des réponses immunes différentes déterminent la sévérité de la maladie. Les enfants peuvent avoir une charge virale importante indépendante du niveau d'expression d'ACE2 et ce n'est pas la charge virale qui détermine la sévérité.

Concernant l'aspect contradictoire des résultats des corrélations entre taux d'ACE2 et sévérité de la COVID-19, Bastolla U et al. (2022) concluent qu'il faut considérer tout le système rénine-

angiotensine et en particulier les récepteurs ATR2, plus exprimés chez les enfants et qui sont anti-inflammatoires : chez les enfants le système RAS est moins déséquilibré vers le côté pro-inflammatoire que chez les adultes. Nous verrons plus bas qu'en effet cet équilibre pourrait expliquer la protection des enfants.

## 2.2 Charge virale

Selon Zimmerman et Curtis, il existe peu de preuves à l'appui de l'hypothèse selon laquelle la charge virale est responsable des différences de sévérité de COVID-19 liées à l'âge. Les enfants et les adultes présentent généralement des charges virales et des excrétions des voies respiratoires similaires. Cependant, une étude a trouvé des charges virales significativement plus élevées dans les échantillons nasopharyngés d'enfants de moins de 5 ans par rapport aux enfants plus âgés ou aux adultes, et il existe également des études qui rapportent des charges virales plus faibles chez les enfants par rapport aux adultes. Une charge virale accrue dans le sang a également été associée à une gravité accrue de la maladie et à une augmentation de la tempête de cytokines.

Selon Pekayvaz et al., les charges virales dans les voies aériennes supérieures sont équivalentes chez les enfants, les adultes présentant une COVID bénignes ou sévèrement atteints.

Ces charges virales équivalentes dans les voies respiratoires supérieures plaident pour des mécanismes supplémentaires de la réponse mucosale capable d'empêcher la diffusion virale systémique (Pekayvaz et al., 2022)

La charge virale des enfants hospitalisés pour COVID-19 a été trouvée significativement plus élevée que celle des adultes (Yonker LM et al., 2020).

Selon un preprint de l'IHU Marseille (<https://www.mediterranee-infection.com/rope-screening-of-sars-cov-2-infections-in-the-pediatric-population-in-marseille-southern-france/> Open screening of SARS-CoV-2 infections in the pediatric population in Marseille, Southern France), les charges virales sont à peu près équivalentes chez les enfants sont très légèrement significativement plus faibles par rapport aux adultes testés en dépistage ouvert (comprenant donc des symptomatiques et des asymptomatiques).

Selon Rouchka et al., 2021, la charge virale dans les voies respiratoires supérieures varie énormément selon les patients ; aucun facteur viral n'est associé à cette variation qui est corrélée à la réponse de l'hôte. Les patients qui développent des symptômes bénins ont des charges virales supérieures à celle des cas de COVID-19 sévère (mais il existe des exceptions : patients sévères avec de fortes charges virales). Pour Mick et al. également la charge virale varie de plusieurs ordres de grandeur chez des patients moyennement atteints et ne diffère pas significativement entre enfants et adultes

## 2.3 Immunité croisée préexistante au coronavirus (les résultats entre enfants et adultes sont contradictoires)

Les réactions immunitaires croisées ont été montrées dès le début 2020 avec les coronavirus de rhume banal et la possibilité d'une protection contre la COVID-19 a été évoquée très tôt également (Banoun H). Il est dommage que certaines revues récentes ne tiennent pas compte des études contradictoires sur ce sujet : Paul Moss soutient encore sur la base d'un article de 2020 que les enfants et les jeunes adultes ont des niveaux supérieurs de réactivité croisée humorale et cellulaire entre les HCoV et le SARS-CoV-2 par rapport aux plus âgés (Moss P. et al., 2022). Il souligne le rôle des cellules T CD+4 à réactivité croisée dans l'infection grippale à laquelle les enfants sont pourtant plus susceptibles que les adultes, contrairement à la COVID-19. Des études récentes montrent que les enfants ont des taux d'anticorps anti-HCoV inférieurs à ceux des adultes (Pierce CA et al., 2021 et Vono M et al., 2021).

Selon Zimmermann et Curtis, les coronavirus humains circulant couramment (HCoV-229E,

-HKU1, -NL63 et -OC43) sont responsables d'environ 6 à 8 % des infections aiguës des voies respiratoires et la plupart des personnes développent une immunité contre les HCoV pendant l'enfance. Les personnes qui n'ont pas été infectées par le SRAS-CoV-2 peuvent donc avoir des anticorps à réaction croisée, neutralisants et non neutralisants, et des cellules T contre les antigènes du SARS-CoV-2.

Malgré la séroconversion à un âge précoce, les réinfections par les HCoVs plus tard dans la vie sont fréquentes et les preuves sont contradictoires quant à savoir si les enfants ou les adultes ont des niveaux plus élevés d'anticorps et de cellules T à réaction croisée. Les enfants auraient une immunité humorale moins expérimentée mais plus polyréactive.

Bien que les anticorps contre les HCoVs puissent avoir une réaction croisée de liaison, ils ne protègent pas nécessairement contre le SRAS-CoV-2, car ils n'ont pas nécessairement une neutralisation croisée.

Selon Monto et al., les moins de 5 ans sont plus souvent infectés que les classes d'âge supérieures, mais ensuite les taux d'infection sont comparables ce qui ne peut pas expliquer la protection des enfants et adolescents contre la Covid par une immunité croisée envers les HCoVs. De plus l'incidence est inférieure à 10% quelque soit l'âge et ne peut expliquer la protection de tous les enfants envers la COVID-19 (fig4 de Monto AS et al., 2020).

Il peut également être utile d'inclure des études qui comparent la réactivité croisée chez les adultes en fonction de la gravité de leur Covid. Les réactions croisées par type de HCoV peuvent ne pas donner la même protection : les données de séquençage montrent que le SARS-CoV-2 est plus étroitement lié aux HCoV-OC43 et HKU1 qu'aux NL63 et 229E (Gussow AB et al., 2020).

Cela ne recoupe que partiellement l'observation selon laquelle les adultes plus âgés manquent de cellules T capables de réagir de manière croisée avec les HCoV OC43 et NL63 et le SARS-CoV-2 (Saletti G et al., 2020).

Dans une petite cohorte, il existe une corrélation entre le niveau d'anticorps à réaction croisée avec le HCoV OC43 et le bon pronostic des patients adultes atteints de Covid-19 (chez tous les patients sévères ou décédés, les anticorps étaient presque inexistantes, la variabilité était plus grande dans les cas légers), mais seulement 8% des personnes testées avaient une immunité humorale contre le HCoV OC43 (figure 5 de Yamaguchi T et al., 2021). Les sérums pré-pandémiques de la plupart des adultes présentent une réactivité croisée avec le SRAS-CoV-2, mais elle n'est pas corrélée à la protection (Anderson EM et al, 2021 ; Ng KW et al, 2020 ; Madjoubi A et al, 2021).

Cette réactivité croisée préexistante semble exister à tous les âges mais est qualitativement différente. L'antigène avec lequel ces anticorps à réaction croisée réagissent est également important à considérer : la protéine S (S1 et S2), la protéine N et d'autres protéines virales (y compris les protéines non structurales) sont impliquées. Des anticorps préexistants spécifiques de la protéine S2 (la RBD est située sur S1) contre HCoV-OC43 sont associés à un COVID-19 léger. Ces anticorps sont plus fréquemment présents chez les enfants et les adolescents. En ce qui concerne les anticorps contre les protéines non structurales (ORF3b, ORF7a et ORF8 - antagonistes de l'IFN), les niveaux d'anticorps trouvés dans les sérums pré-pandémiques diffèrent nettement des sérums des patients pédiatriques atteints de COVID-19, ils ont beaucoup moins d'anticorps à réaction croisée. C'est notamment le cas pour N et ORF8 (fig1- suppl, c, d et e de Hachim et al., 2022). Malheureusement, Hachim et al. ne détaillent pas les résultats en fonction de l'âge pour les sérums pré-pandémiques.

Le type d'anticorps diffère selon l'âge dans les sérums pré-pandémiques : Selva KJ et al. trouvent des niveaux de réactivité croisée IgA et IgG plus élevés chez les adultes âgés en bonne santé et des niveaux IgM plus élevés chez les enfants en bonne santé, ce qui suggère que les enfants ont une immunité humorale moins expérimentée mais plus polyréactive (Selva KJ et al., 2021).

Selon Zimmermann et Curtis, il existe également un risque théorique que des niveaux plus élevés d'anticorps anti-HCoVs non neutralisants et à réaction croisée entraînent une aggravation de la COVID-

19 par le biais d'un renforcement dépendant des anticorps (ADE). Dans le cas de l'ADE, les anticorps non neutralisants préexistants peuvent se lier aux virions, qui peuvent alors plus facilement pénétrer et se répliquer dans les macrophages et les cellules granulocytaires, ce qui entraîne des charges virales plus élevées.

Cette réponse plus réactive se retrouve également au niveau cellulaire : Des cellules T qui réagissent de manière croisée entre les HCoV circulant couramment et le SRAS-CoV-2 ont été identifiées dans un certain nombre d'études. Peu d'études ont comparé l'immunité des cellules T contre les HCoV dans différents groupes d'âge, mais une étude a signalé des niveaux plus faibles de cellules T contre les HCoV chez les adultes plus âgés. Cependant, comme pour les anticorps à réaction croisée, le rôle des cellules T à réaction croisée par rapport au SRAS-CoV-2 n'est pas clair. Il a été suggéré que la présence de cellules T CD8+ à réaction croisée est associée à une maladie COVID-19 plus légère, mais aussi que les cellules T préexistantes à faible avidité, qui sont généralement présentes en plus grand nombre chez les personnes âgées, ont un impact négatif sur les réponses des cellules T au SRAS-CoV-2.

Au niveau de la réaction croisée due aux cellules B, la différence entre les enfants et les adultes est également essentiellement qualitative (Yang F et al., 2021). Dowell et al. soulignent la différence de réaction croisée préexistante des cellules T chez les enfants, avec une production de cytokines différente de celle des adultes (Dowell AC et al., 2022).

Mais si les cellules T CD+8 à réaction croisée existent probablement chez les individus non exposés, elles ne sont pas courantes et il est donc peu probable qu'elles jouent un rôle important dans la fourniture d'une large immunité préexistante dans la communauté (Swaminathan S et al., 2022), 2022) Cependant, la réactivité croisée à un épitope particulier de la protéine N existe indépendamment de l'âge chez les individus non infectés par le SRAS-CoV-2 et est cohérente avec les cellules T naïves capables d'une large et forte expansion clonale ; la protéine N peut générer une réponse cellulaire T robuste, est bien conservée et ne se recombine pas fréquemment.

La réponse à N est rapide après l'infection et induit un large spectre de cellules mémoire qui est maintenu pendant 6 mois avec une activité antivirale préservée contre différents variants (Peng Y et al., 2022).

En conclusion, la différence entre les réactions croisées entre enfants et adultes réside davantage dans les aspects qualitatifs et la naïveté des cellules T impliquées.

#### **2.4 Protection croisée conférée par des vaccins vivants hors cible**

Une étude a suggéré que les vaccins vivants atténués ROR (Rougeole-oreillons-Rubéole) pouvaient procurer une protection croisée contre la Covid-19 (Gold JE et al., 2020). Une corrélation est trouvée entre la protection contre la Covid-19 et le taux d'anticorps anti-oreillons (seulement chez les vaccinés et pas chez les infectés naturellement) et indépendamment de l'âge. Cette corrélation peut aussi refléter une réaction immunitaire différente et ne pas être une relation de cause à effet : Les personnes qui maintiennent un taux d'anticorps anti-oreillons élevé peuvent être celles qui ont une meilleure réaction immunitaire à la Covid-19. Une explication biologique donnée par les auteurs est l'homologie de séquence entre la spike de SARS-CoV-2 et la protéine de fusion des virus de la rougeole, de la rubéole et des oreillons : pourquoi ne trouvent-ils pas de corrélation entre la protection Covid-19 et le taux d'anticorps anti rougeole et rubéole? Pourquoi non plus n'y a-t-il pas de corrélation entre la protection Covid et les taux d'anticorps anti-oreillons chez les personnes âgées immunisées par infection naturelle : la vaccination protégerait mieux que l'infection? L'autre explication est l'entraînement non spécifique de l'immunité innée par les vaccins vivants atténués ROR; cette immunité est aussi à double tranchant et cette corrélation pourrait se retourner avec l'âge (Netea NG et al., 2020) ce qui n'est étrangement pas le cas ici.

### **3 Réponse immunitaire au SRAS-CoV-2 (Différences entre enfants et adultes/ et chez les adultes selon la gravité de l'infection)**

D'un point de vue général, l'âge est associé à une altération du système immunitaire. Un article de 2019 (Vallet H et al., 2019) décrit l'immunosenescence (vieillesse du système immunitaire) et l'inflamm-aging (production accrue de cytokines proinflammatoires qui est le reflet d'un état basal d'inflammation chronique) et la même équipe insiste sur le rôle du stress (Fali et al., 2018). L'ensemble de ces modifications diminue la capacité du patient âgé à produire une réponse immune efficace. Parmi les modifications du système immunitaire inné, de profondes modifications fonctionnelles sont retrouvées : évolution des monocytes vers un profil plus inflammatoire, des neutrophiles vers profil suppressif, capacités de phagocytose altérées, de chimiotactisme et de production de résidu du stress oxydatif diminués. Concernant les lymphocytes on note un appauvrissement du répertoire T par restriction du TCR (récepteurs des cellules T): le taux de réarrangements diminue entraînant une perte de diversité du compartiment T et une moins bonne capacité à reconnaître un nouvel antigène. Nous retrouverons ces altérations dans les modifications des cellules immunitaires associées à des COVID-19 sévères.

Les personnes âgées n'ont pas forcément un âge immunologique correspondant à leur âge réel : c'est l'état inflammatoire basal qui détermine cet âge immunologique. Il existe des marqueurs de cet âge immunologique (Sayed N et al., 2021)

#### **3.1 Différences qualitatives des anticorps induits par l'infection, rôle des IgA (sériques et salivaires)**

De nombreux auteurs trouvent des taux similaires d'anticorps neutralisants chez les enfants par rapport aux adultes (Vono M et al., 2021) : les différences seraient plus qualitatives que quantitatives.

##### Différences dans la cible des anticorps

Les enfants infectés développent une réponse humorale plus diversifiée que les adultes avec des anticorps dirigés contre toutes les protéines accessibles du virus. Ceci peut être dû à des différences dans la réplication du virus, les niveaux d'expression, et des réponses immunitaires différentes chez les enfants envers les protéines virales clés, ORF8 et E (la protéine ORF8 semble jouer un rôle important dans la pathogenèse virale ; l'ampleur et la vitesse de réplication du virus dans les cellules pédiatriques peuvent être différentes de celles des adultes en raison de différences dans l'activation de la voie innée). Les enfants atteints de COVID-19 présentent des taux plus élevés d'anticorps contre la protéine d'enveloppe E et contre les ORF3b, ORF7a et ORF8 (antagonistes de l'IFN) par rapport aux adultes et des taux plus faibles contre la spike (S1, S2 et S2') ; la réponse pédiatrique pourrait faire avorter la synthèse de virions complets en réagissant fortement contre ORF8 et E. Les taux d'anti-ORF8 sont significativement plus élevés chez les enfants que chez adultes mais les différences observées ne peuvent expliquer à elles seules la protection quasi complète des enfants : les anti-ORF8 sont positifs chez 13,39% des enfants asymptomatiques et 9,21% des adultes asymptomatiques. De même, les taux d'anti-E sont significativement plus élevés que chez les adultes mais dans le même ordre de grandeur (Hachim A et al., 2022).

Les cas adultes graves présentent des niveaux d'anticorps ORF8 inférieurs à ceux des cas adultes légers ; les anticorps ORF8 pourraient donc fonctionner comme un corrélat immunitaire positif (Hachim A et al., 2022). Des niveaux d'anticorps anti-ORF8 sont corrélés négativement avec l'IL-6 qui prédit indépendamment la sévérité de la COVID. : les anti-ORF8 pourraient avoir un rôle bénéfique en réduisant la tempête cytokinique puisque ORF8 joue un rôle dans la pathogenèse du virus.

Weisberg et al. (Weisberg SP et al., 2021) retrouvent plutôt des anticorps anti-spike chez les

enfants et pas de anti-N. Hachim et al. retrouvent cependant autant d'anti-N chez les enfants que les adultes. Contrairement à Weisberg SP et al., de nombreux auteurs trouvent chez les enfants un spectre anticorps équivalent par rapport aux adultes (en particulier contre la protéine N) (Vono M et al., 2021).

#### Différences dans le type d'anticorps

Les réponses précoces et transitoires des IgM, IgA et IgG distinguent les individus asymptomatiques des patients atteints d'une maladie légère, dont la production d'anticorps est plus lente mais plus persistante. (Carsetti et al., 2020)

Les patients Covid sévères montrent une réponse tardive en IgG anti-RBD et anticorps neutralisants (Xu et al., 2022). Cependant, d'un point de vue quantitatif, dans les écouvillons nasopharyngés d'enfants et d'adultes s'étant présentés aux urgences, les IgA et IgG anti-SARS-CoV-2 ont été détectées à des taux similaires (Pierce et al.).

Les IgA mucoales et sériques sont peu étudiées dans la Covid, les IgA sériques pourraient avoir un rôle à double tranchant comme c'est le cas pour les IgG. Weisberg et al. retrouvent plutôt des IgM chez les enfants et des IgG et IgA chez les adultes (Weisberg SP et al., 2021). Chez les adultes atteints de COVID-19 sévère, on a signalé la présence d'IgA sériques spécifiques du SRAS-CoV-2 qui activent les neutrophiles, alors qu'elles étaient absentes chez les enfants atteints de COVID-19 léger (Bartsch et al., 2021, cité par Brodin P).

Les IgA sériques pourraient contribuer au rôle pathogène des anticorps par effets synergiques avec les IgG en favorisant la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) : Hai-qiong Yu et al. trouvent des valeurs plus élevées d'IgA sériques chez les patients adultes sévères par rapport aux patients atteints de COVID-19 bénigne ; mais la mesure du taux d'IgA sérique ne préjuge pas du taux des IgA mucoales qui sont également qualitativement différentes (Hai-qiong Y et al., 2020). D'après une autre étude, les réponses à dominante IgA sériques sont corrélées à l'absence d'infection Covid mais les auteurs n'ont pas étudié les niveaux d'IgA nasale. L'infection Covid-19 est associée à la présence d'IgG sériques neutralisantes spécifiques du SRAS-CoV-2, à des réponses des lymphocytes T, à la réponse de l'IFN- $\gamma$  (les anticorps neutralisants *in vitro* ne sont donc pas forcément protecteurs) (Hennings V et al., 2022). Pour Sheikh-Mohamed et al., les patients pédiatriques asymptomatiques ont des taux d'IgA plus élevés que les cas symptomatiques. Les patients présentant un déficit en IgA ont un Covid sévère. Cependant, la persistance des IgA salivaires chez les adultes est associée à la sévérité de la maladie. Dobaño, C et al. constatent également que les individus asymptomatiques ont plus d'anticorps anti-S salivaires que les patients symptomatiques.

La précocité de la réponse est essentielle : les IgA mucoales apparaissent dès le premier jour de l'infection par des virus de rhume banal (rhinovirus et coxsakievirus) (Butler WT et al., 1970). Pour le SARS-CoV-2 aussi, les réponses précoces sont dominées par des IgA muqueuses et les IgA neutralisantes sont détectables dans la salive jusqu'à 2 mois après l'apparition des symptômes (Sterlin D et al., 2020).

Pour Tsukinoki et al., 2022, les IgA mucoales ont un rôle crucial dans la protection des surfaces muqueuses contre le SRAS-CoV-2 en neutralisant le virus et/ou en empêchant sa fixation aux cellules épithéliales au stade initial de l'infection virale. Les IgA salivaires (sIgA) sont polymériques contrairement aux IgA sériques monomériques. Les sIgA sont générées et libérées dans les muqueuses, tandis que leur homologue sérique est, comme les IgG, dérivé d'une source distincte, la moelle osseuse. Les IgA joueraient un rôle plus important que les IgG dans la protection contre le SARS-CoV-2 en neutralisant l'infectivité du virus. Les anticorps IgA sériques anti-SRAS-CoV-2 sont deux fois moins puissants que les équivalents IgG, mais les anticorps sIgA des sécrétions muqueuses principalement dimériques sont plus d'un log plus puissants que leurs homologues monomères sériques.. Dans une cohorte japonaise de tous âges, des nourrissons aux personnes âgées, 52,8% des individus testés non exposés au SARS-CoV-2 ont des sIgA réactives au virus.

La quantité d'IgA est négativement corrélée à l'âge et à l'IMC (indice d'obésité). Aucune corrélation n'est observée avec les taux d'IgG sériques. Une corrélation entre de faibles niveaux de sIgA et l'incidence des infections virales respiratoires supérieures a été montrée (Tsukinoki T et al., 2022). Egwang TG et al. ont retrouvé dans le lait prépandémique de femmes ougandaises et américaines des IgA à réactivité croisée entre les HCoV et le SARS-CoV-2. La même équipe avait montré le pouvoir neutralisant de virus de ces IgA. Ces IgA pourraient participer à la protection des nouveaux-nés contre la COVID-19. (Egwang TG, 2021).

La réponse précoce est essentielle : les sIgA apparaissent dès le premier jour de l'infection par des virus de rhume banal (rhinovirus et coxsakievirus) (Butler WT et al., 1970). Pour le SARS-CoV-2 aussi, les réponses précoces sont dominées par des IgA muqueuses et les IgA neutralisantes sont détectables dans la salive jusqu'à 2 mois après l'apparition des symptômes (Sterlin D et al., 2020).

Chez les souris, seules les IgA polymériques préviennent l'expansion de l'infection grippale en la bloquant dès les voies respiratoires supérieures ce qui suggère que les IgG n'empêchent pas l'infection virale du nez. En revanche, les IgG, mais pas les pIgA (IgA polymériques), empêchent la pathologie virale dans les poumons murins. Les deux types d'anticorps sont importants, les IgG plasmatiques servant de soutien à la protection médiée par les IgA sécrétoires dans le compartiment nasal, et les IgG étant les anticorps dominants dans la protection du poumon (Renegar KB et al. 2004).

### **3.2 Importance du contrôle de la réplication virale dans les voies aériennes supérieures par l'immunité innée**

Les coronavirus ont évolué chez les chauves-souris qui contrôlent l'infection par leur immunité innée enrichie en NK (natural killer) et en gènes de l'IFN-1 et en anticorps non spécifiques à large spectre. Les humains asymptomatiques pourraient contrôler le virus grâce à leurs cellules NK et à leurs anticorps (Carsetti et al., 2020)

Dès la fin 2020 les immunologistes de La Jolla (Californie) ont proposé que l'immunité innée déficiente associée à un dérèglement de l'immunité adaptative lié à l'âge soit associée à l'immunopathogenèse des COVID sévères (Möderbacher RC et al., 2020)

Yoshida et al. (2021) confirment que le devenir des infections Covid se joue dans la réponse innée au niveau des cellules des voies aériennes supérieures. Pour Kousathanas, A et al., 2022, également, la réponse innée est plus efficace chez les enfants : Les cellules épithéliales, les cellules lymphoïdes, les macrophages alvéolaires (pulmonaires) et les cellules dendritiques constituent la première barrière que rencontrent les virus respiratoires (rhinovirus, virus respiratoire syncytial, grippe et coronavirus) depuis le naso-pharynx jusqu'à l'épithélium alvéolaire.

*La différence résiderait dans la composition cellulaire différente de la barrière muqueuse*

Les macrophages alvéolaires sont présents en plus grand nombre chez l'enfant (Dioguardi M et al., 2021). Les enfants possèdent dans les amygdales des cellules B réactives au SRAS-CoV-2 préexistantes. Le nombre de cellules B amygdaliennes diminue au cours du vieillissement : les changements liés à l'âge de la composition cellulaire du système immunitaire de la muqueuse des voies respiratoires supérieures pourraient contribuer à l'immunopathologie du SRAS-CoV-2 (Liu Y et al., 2021). Selon Mick et al. (2022), les enfants atteints présentent une diminution des gènes exprimés par les cellules ciliées mais la différence est peu significative, par contre ils expriment beaucoup plus de gènes liés aux cellules basales de l'épithélium. Les enfants atteints de Covid expriment moins de gènes liés à l'immunité médiée par les neutrophiles et les mastocytes que les enfants atteints par d'autres pathologies non virales.

Vono M et al. montrent également une forte réduction des neutrophiles chez les enfants dans la phase précoce d'exposition. Leur étude concerne des contacts d'infectés à l'intérieur des foyers

domestiques qui sont suivis avant de développer des symptômes ou pas ; il faut noter que les sujets contacts asymptomatiques et PCR négatifs ne présentent pas de modification des types cellulaires ni de l'expression des gènes après le contact avec les malades : ces personnes ont-elles développé un mécanisme protecteur non encore identifié ?

Selon Zimmerman et Curtis, 2022, les cellules MAIT (*mucosal-associated invariant T cells*, se situant au carrefour de l'immunité, de l'inflammation, et du micro-environnement microbien) et les cellules NK sont significativement enrichies chez les sujets asymptomatiques, tandis que les cellules NKT (natural killer T) augmentent chez les patients symptomatiques. Les monocytes classiques sont positivement corrélés avec la sévérité de la maladie. De plus, les monocytes classiques et les pDC (cellules dendritiques plasmocytaires ciblant les acides nucléiques étrangers et sécrétant d'importantes quantités d'interféron, ce sont des cellules de l'immunité innée) sont associés à la persistance virale. Les pDC contribuent à la pathogenèse du LED et des maladies auto-immunes liées à la production d'interféron. Après avoir produit l'IFN elles se différencient et stimulent les cellules T du système adaptatif (Li S et al., 2017). Pour d'autres auteurs (Upham, J.W. et al., 2009) une fréquence réduite de pDCs durant les premiers mois de la vie prédispose aux infections respiratoires. Vono et al. montrent que les enfants ont plus de pDC que les adultes : les pDCs pourraient aussi avoir un rôle à double tranchant lié à la production d'interféron.

Les enfants ont plus de lymphocytes naïfs. Ceci a été souligné dès fin 2020 par Moderbacher RC et al. : la fréquence basse de lymphocytes T naïfs est associée à l'âge et à la sévérité de la maladie ; le manque de coordination de la réponse adaptative est aussi corrélé à l'âge . La baisse du taux de lymphocytes CD+4 naïfs est causée par la COVID-19 sévère alors que le faible taux de CD+8 chez les malades sévères est observé avant la maladie et n'en est pas un effet. Le taux faible de CD+8 associé à l'âge est un facteur de sévérité de la maladie (Moderbacher RC et al., 2020). Cela pourrait également expliquer pourquoi l'âge avancé est un facteur de risque important pour le développement de la COVID-19 sévère. Les adultes âgés sont connus pour avoir un nombre plus faible de cellules T CD8+ naïves, et ils sont donc moins susceptibles de répondre efficacement à de nouveaux pathogènes viraux (Xu G et al., 2022).

Yoshida et al ; confirment que chez les enfants on trouve plus de lymphocytes naïfs circulant dans le sang que chez les adultes. Ceci se traduit par une infection et une inflammation systémique chez les adultes alors que chez les enfants l'infection reste limitée aux voies supérieures.

Les COVID-19 légers et critiques diffèrent non seulement quantitativement en termes de nombre de cellules T présentant une bonne fonction effectrice, mais aussi qualitativement : dans les COVID-19 critiques, les cellules T sont fortement dérégulées.(Wauters, E. et al., 2021)

*Cette composition cellulaire différente de la barrière muqueuse serait responsable d'une expression plus précoce de cytokines, en particulier l'IFN-1*

On observe que les enfants ont des niveaux réduits de cytokines pro-inflammatoires TNF- $\alpha$  et IL-6, ce qui réduit encore l'infiltration de neutrophiles et les lésions pulmonaires. Parallèlement à la réduction des niveaux de cytokines pro-inflammatoires, des niveaux plus élevés de cytokines immunomodulatrices telles que IL-10 et IL-13 ont également été observés chez les enfants. (Bhardwal A. et al., 2022) . Ceci pourrait être lié au rôle des lymphocytes régulateurs Treg (qui empêchent la réponse inflammatoire de s'emballer) : ils sont prévalents dans les tissus respiratoires des enfants et ils empêchent l'exacerbation de la réponse immune vers une inflammation exagérée.

Les études sur l'expression des gènes stimulés par l'IFN (ISG) dans les voies respiratoires supérieures montrent des résultats contradictoires. Mick et al. (2020) ont montré chez des patients adultes hospitalisés (donc en phase avancée de l'infection) que la réponse innée est atténuée par le SARS-CoV-2 en comparaison d'autres virus respiratoires. La diminution des réponses immunitaires innées observée chez les patients COVID-19 est couplée à un recrutement et une activation atténués

des macrophages pro-inflammatoires dans le microenvironnement des voies respiratoires. Selon Pierce CA et al., les enfants expriment des niveaux plus élevés de gènes associés aux cellules immunitaires, alors que l'expression de ceux associés aux cellules épithéliales ne diverge pas chez les enfants par rapport aux adultes : ceci favorise la réponse immunitaire muqueuse précoce et vigoureuse chez les enfants. Il s'agit de gènes associés à la signalisation IFN et aussi du NLRP3 de l'inflammasome et d'autres voies innées (Pierce CA et al., 2021).

Chez les enfants la réponse à interféron est déjà activée et est faiblement augmentée et elle concerne les cellules du système immunitaire. Chez les adultes, la réponse interféron concerne les cellules épithéliales et les cellules de l'inflammation : il y a prolifération de cellules cytotoxiques d'où une inflammation systémique. Les cellules épithéliales jouent un rôle clé dans l'initiation de la réponse innée (Yoshida et al.). Vono M et al. montrent que les adultes et les enfants ont une réponse innée similaire avec une résolution plus rapide chez les enfants (au maximum 5 jours après l'exposition avec une réponse IFN précoce, une augmentation des cytokines CXCL10 et GM-CSF, une lymphopénie transitoire et une augmentation des monocytes et des cellules dendritiques). Mick et al. (2022) trouvent que les différences dans l'expression des ISG des enfants et des adultes atteints de COVID-19 sont subtiles et semblent peu susceptibles d'expliquer leurs résultats cliniques distincts. Les enfants présentent un spectre d'expression des gènes liés au système immunitaire plus grand que les adultes. L'expression des ISGs est beaucoup mieux corrélée à la charge virale chez les enfants que chez les adultes. Les enfants présentent des réponses immunitaires innées et surtout adaptatives plus robustes dans les voies aériennes supérieures, ainsi qu'une clairance accrue des cellules ciliées, ce qui pourrait contribuer à leur protection. Cependant Mick et al. n'ont étudié que des enfants et adultes hospitalisés et non des patients sains et ils n'ont pas d'indication précise sur le moment du prélèvement par rapport au début des symptômes et leurs résultats ne renseignent donc pas sur la différence dans la précocité des réponses entre enfants et adultes.

Loske J et al., 2022 confirment que les cellules épithéliales et immunitaires des voies respiratoires supérieures (nez) des enfants sont préactivées et prêtes à détecter le virus. Comme il l'a été souligné plus haut, le SARS-CoV-2 inhibe la réponse interféron, donc les cellules ont une fenêtre d'opportunité extrêmement étroite pour exprimer les IFN avant que la production de protéines virales ne désactive le système antiviral. Les enfants éliminent beaucoup plus rapidement le SRAS-CoV-2 que les adultes : ils arrêtent la réplication virale plus tôt. Cela explique probablement aussi les différences entre le SRAS-CoV-2 et d'autres virus respiratoires, notamment le virus respiratoire syncytial, le virus de la grippe A, en termes de réponse induite par l'hôte. En revanche, le SARS-CoV-2 est très sensible au traitement par IFN avant ou après l'infection. Les enfants réagissent au virus grippal par une forte inflammation des voies respiratoires corrélée à l'afflux de monocytes classiques et à la production de cytokines inflammatoires (Oshansky CM, et al., 2014), il serait intéressant d'explorer les raisons de cette réponse opposée des enfants à ces 2 virus respiratoires.

Le même profil que celui des enfants est retrouvé chez les patients adultes non pneumoniques infectés par le SARS-CoV-2 : La réponse anti-virale innée peut limiter la propagation virale jusqu'aux poumons, en confinant le virus dans les voies respiratoires supérieures. L'approche génomique montre un état systémique immunitaire distinct chez les patients non pneumoniques infectés par le SARS-CoV-2 : le gène stimulé par l'interféron (ISG) est régulé à la hausse dans les cellules immunitaires circulantes chez les patients non-pneumoniques, les NK et les cellules T ont un potentiel cytotoxique réduit et les monocytes présentent un phénotype immuno-modulateur. À l'inverse, les patients pneumoniques ont une réponse précoce ISG (gènes stimulés par l'interféron) réduite dans les cellules immunitaires périphériques (CD4+ T cells, NK et monocytes)(Loske J et al., Gomez-Carballa et al), une faible réponse antivirale innée dirigée par les macrophages/monocytes et une absence d'activité de signalisation de l'IFN (Gomez-Carballa et al) ; mais ils présentent une régulation à la hausse de certains

monocytes (IL6R) et une cytotoxicité augmentée des T cells et des NK (Pekayvaz et al., 2022). La muqueuse buccale des patients sévères présente des signes d'activité virale, d'arrêt cellulaire et de dissémination virale vers les voies respiratoires inférieures (Gomez-Carballa A et al., 2022). Channappanavar R et al. avaient déjà montré sur des souris que le SARS-CoV-1 inhibait la réponse précoce à l'interféron et que la réponse tardive était associée à l'hyperinflammation de la maladie sévère.

En relation avec cette importance d'une détection et réaction précoce au virus, lors d'une infection chez des vaccinés le pic de la charge virale apparaît le 1er jour alors que l'augmentation du taux d'anticorps « neutralisants » apparaît ensuite ; ceci pourrait expliquer en partie l'absence de protection vaccinale contre les infections (Koutsakos et al. 2022).

### **3.3 Le rôle de l'IFN est à double tranchant**

Le rôle de l'IFN est à double tranchant : il est protecteur mais peut aussi être associé aux Covid sévères (Yoshida et al., 2021). Ici encore, c'est la précocité de la réponse des interférons qui pourrait être la clé pour limiter la diffusion virale. Des réponses IFN précoces efficaces et un retour rapide à l'homéostasie contribuent à protéger les enfants des symptômes associés à la COVID-19. À l'inverse, l'IFN persistant est associé à des effets délétères pour l'hôte (Vono M et al., 2021).

Selon Rouchka et al., 2021, il existe une corrélation inverse entre l'expression de l'interféron et la sévérité de la maladie (chez des patients symptomatiques, donc après la phase prodromale). La charge virale dans l'URT est corrélée à l'expression de l'IFN, de fortes charges virales induiraient une forte réponse IFN dans l'URT. La précocité de la réponse IFN pourrait mener à une réponse immune protectrice.

Selon Xu G et al., 2022, les patients sévères présentent une forte réponse IFN transitoire avant la détérioration de la maladie, mais elle chute ensuite rapidement, alors que les patients légers ont une réponse à l'interféron faible mais stable tout au long de la maladie. L'infection par le SRAS-CoV-2 peut induire une forte production d'IFN qui est positivement corrélée à la charge virale. En l'absence de modèles animaux pouvant imiter la COVID-19 sévère, il est difficile de déterminer si les IFN ont une fonction protectrice ou nuisible.

Les auto-anticorps anti-interféron sont associés à la sévérité de la maladie : le nombre d'auto-anticorps dirigés contre l'IFN-I était proportionnel à l'augmentation de l'âge chez les patients atteints d'infections graves par la COVID-19 (Brodin P., 2022; Chauvineau-Grenier, A et al., 2022 )

### **3.4 Rôle particulier des cellules myéloïdes dans l'hyperinflammation**

Les patients atteints de Covid sévères présentent des similitudes avec d'autres conditions hyperinflammatoires (telles que la lymphohistiocytose hémophagocytaire :HLH, le Kawasaki) et différentes infections respiratoires (coronavirus saisonnier, grippe, pneumonie bactérienne ) Parmi les gènes différentiellement exprimés communs, il existe un groupe de gènes associés aux neutrophiles qui reflète un état hyperinflammatoire généralisé : on note une hyperactivation des neutrophiles chez les patients COVID-19 admis en unité de soins intensifs. (Schimke, L F et al. 2022)

La comparaison des profils cellulaires entre patients bénins et patients sévères montre que la réponse inflammatoire exagérée au COVID-19 serait d'origine myéloïde, les différences sont principalement qualitatives.

D'après l'étude des cellules de l'immunité innée recherchées dans les lavages broncho-alvéolaires de patients COVID-19 selon la sévérité de la maladie, le nombre de lymphocytes était globalement réduit, tandis que les cellules myéloïdes inflammatoires, principalement les monocytes classiques, étaient

augmentés. La réponse immunitaire adaptative périphérique au SRAS-CoV-2 est caractérisée par un enrichissement des monocytes classiques et des neutrophiles dysfonctionnels dans les cas critiques de COVID-19. Les monocytes y étaient beaucoup plus fréquents et caractérisés par un phénotype d'hyperinflammation chronique. Dans la COVID-19 légère, les macrophages caractérisés par des fonctions anti-inflammatoires, pro-phagocytaires et facilitant la présentation des antigènes étaient enrichis. (Wauters, E. et al., 2021)

L'induction tardive de l'IFN chez les patients sévères explique l'attraction des monocytes au site d'infection et l'absence de recrutement des NK. Le rapport monocytes/NK est inférieur à 1 chez les individus asymptomatiques et augmente chez les patients légèrement atteints ; chez les patients sévères l'absence de NK est associée à l'expansion des monocytes (Carsetti et al. 2020). La proportion de monocytes anormaux apparaît tôt et continue à augmenter tout au long de la maladie sévère. Xu et al. Il existerait une sorte de mémoire immune innée chez les personnes atteintes de COVID-19 : Des changements adaptatifs à long terme ont été observés dans les monocytes après une infection Covid-19 ; l'entraînement de l'immunité innée par l'intermédiaire des monocytes pourrait prévenir les réinfections. Mais elle pourrait aussi conduire à une hyperactivation néfaste comme dans les syndromes inflammatoires multisystémiques (You, M. et al., 2021), le rôle à double tranchant de la mémoire immune innée a été souligné par Netea MG et al., 2020. Les patients présentant des défauts dans la fonction neutrophile ont un Covid modéré (Meyts I et al.)

Cependant pour Neeland et al., (Neeland MR et al., 2021) l'infection chez les enfants se caractérise par une activation accrue des neutrophiles et une faible circulation des monocytes, des cellules dendritiques et des NK, par contre, chez les adultes on observe seulement une réduction de la fraction non classique des monocytes. Mais Vono et al. montrent une forte réduction des neutrophiles chez les enfants dans la phase précoce d'exposition : cette discordance serait due à la différence dans la période d'observation dans les 2 études. Chez les personnes exposées mais non infectées (enfants et adultes), la réponse immune est caractérisée par une faible densité de neutrophiles immatures. Il s'agit donc peut-être ici également d'une différence qualitative plus que quantitative ?

## **4 Rôle des coinfections et du microbiote**

### **Microbiote buccal et naso-pharyngé**

Le microbiote intestinal est étroitement lié aux infections respiratoires : il peut influencer de manière distale la réponse de l'hôte à la pneumonie. Les mécanismes possibles comprennent la régulation des populations de cellules T extra-intestinales, le développement de la tolérance immunitaire orale par les cellules T régulatrices (Tregs), la production d'acides gras à chaîne courte (AGCC) et la régulation de l'inflammation systémique (Chunxi L et al). L'infection par le SARS-CoV-2 commence par la cavité orale et est influencée par son microbiote. Les patients COVID-19 ont un microbiote significativement altéré par rapport aux patients malades de la grippe ou aux individus sains. Une dysbiose orale est associée aux COVID-19 graves : le microbiote oral joue un rôle dans l'activation de l'immunité innée et humorale contre le SARS-CoV-2. Il en est de même pour le microbiote nasal. La quantité relative de nombreux genres bactériens est corrélée à la sévérité de la COVID-19 ( il s'agit de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Solobacterium*, *Proteus*, *Cupriavidus*, et *Paracoccus*) (Roucka et al., 2021 ; Kim JG et a l., 2022)

Le microbiote salivaire altéré des patients sévères est associé à des diarrhées chez ceux-ci.

La diversité du microbiote salivaire et naso-pharyngé est inversement corrélée à l'âge et pourrait prédisposer les personnes âgées à une maladie sévère (Kim JG et a l., 2022). De plus, selon Natarajan

A et al., 2022, les COVID longues seraient associées à la persistance d'ARN viral dans l'intestin et à des signes de dysfonctionnement digestif. De plus, Suskun et al, 2022 montrent que le microbiote intestinal des enfants atteints de MIS-C (syndrome inflammatoire multisystémique ou Kawasaki like) après COVID-19 est altéré par rapport aux enfants en bonne santé ou à ceux atteints de COVID-19 aiguë non compliquée. Un mécanisme a été proposé pour expliquer comment le microbiote intestinal peut protéger contre l'infection par le COVID-19, à la fois localement et de manière systémique : la production d'acides gras à chaîne courte (AGCC) par des bactéries commensales capables de fermenter les fibres dérégule l'ACE2, diminue la charge virale, augmente les réponses immunitaires et peut influencer la propension à l'hypercoagulation induite par l'infection (Chunxi L et al.), 2021 ; Ninnemann J et al., 2021).

## Co-infections

La présentation tardive de la MIS-C (syndromes multi-inflammatoires systémiques de l'enfant) pourrait s'expliquer par la nécessité d'un agent pathogène co-infectant. Ceci pourrait s'expliquer par une excrétion virale prolongée dans les intestins des enfants et par la perturbation de l'intégrité de la barrière intestinale chez les patients atteints de MIS-C. Étant donné que la plupart des enfants atteints de MIS-C présentent des symptômes intestinaux et souvent une inflammation de l'iléon terminal, le virus du SRAS-CoV-2 pourrait alors persister dans l'intestin des enfants plus que dans celui des adultes et, chez les individus génétiquement sensibles, donner lieu à une activation et à une inflammation locales des cellules T, à une perte de l'intégrité de la barrière intestinale et à une libération des superantigènes dans la circulation sanguine. Cela pourrait alors potentiellement expliquer les réponses hyper-inflammatoires systémiques observées chez les enfants et les jeunes atteints de MIS-C (Brodin P).

Le Pr Luc Montagnier avait souligné en 1990 le rôle des mycoplasmes dans le SIDA (Montagnier et al., 1990). Les mycoplasmes et les chlamydiae sont capables d'amplifier la multiplication intracellulaires des virus (voir le brevet <https://patents.google.com/patent/WO1994002630A1/fr> Procédé d'amplification des agents infectieux en diagnostic 'in vitro' sur cultures cellulaires et Chowdury IH et al., 1990 et Milligan WH & Fletcher RD, 1975). D'autres études ont montré la potentialisation de l'infection au VIH par les mycoplasmes (Cohen MS et al., 1997). Une correspondance a été trouvée entre la présence de l'un des potentiels « co-infectants » et co-amplificateurs de la réplication virale (le *Mycoplasma pneumoniae*) et les pics de prolifération des virus respiratoires (RSV et Influenza), pics superposés à la présence du « co-infectant ». (Layani-Milon MP et al., 1999).

Les bactéries présentes dans les dysbioses des microbiomes environnants (buccal, pulmonaire ou digestif) sont associées à des COVID-19 graves : Une étude chinoise illustre que les personnes co-infectées (et non sur-infectées) entrant à l'hôpital meurent 20 fois plus que celles qui ne présentent pas de co-infections (He S et al., 2021). Des taux variables de co-infections et/ou de surinfections sont retrouvés chez les patients atteints d'une infection à COVID-19. Lorsqu'elles se produisent, ces infections semblent être associées à la fois à la gravité de l'infection à COVID-19 et à de moins bons résultats. (Feldman C et al., 2021).

La preuve thérapeutique de cette implication peut être apportée par les réponses positives de certains patients COVID-19 à l'antibiothérapie et à la thérapie antipaludique : ces réponses pourraient être le résultat de la suppression des espèces de *Mycoplasma* et d'autres co-infections bactériennes dans des sous-ensembles de patients. (Nicolson, G. & de Mattos, G, 2020). Huang et al. 2020 rapportent le cas d'un patient COVID-19 co-infecté par *Mycoplasma pneumoniae* qui s'est bien rétabli après une thérapie combinée.

Pour en revenir aux enfants qui sont très touchés par les infections communautaires à *Mycoplasma pneumoniae* et possèdent des anticorps anti-mycoplasmes, Bobin et al. 2020 montrent que la positivité aux IgG anti-mycoplasme est un facteur potentiel de protection contre l'infection par le SRAS-CoV-2. Et en effet, près d'un tiers des enfants atteints de COVID-19 présentaient une co-infection, le plus souvent causée par *Mycoplasma pneumoniae*. La co-infection n'a pas entraîné d'exacerbation significative des manifestations cliniques (Li Y et al., 2021).

## **5 Comment traduire toutes ces données immunologiques complexes dans le traitement ?**

L'inflamm-aging a été décrit ainsi que des pistes pour y remédier (lutte contre l'obésité, exercice physique, rétablissement d'un microbiote intestinal équilibré) (Franceschi C et Campisi J, 2014). Il est plausible de suggérer que l'altération de la réponse immunitaire au cours du vieillissement augmente la gravité de la COVID-19 chez les personnes âgées (Bhardwal A. et al., 2022).

### **Immunomodulateurs et corticostéroïdes**

L'inhibition de la réponse inflammatoire causée par une réponse immunitaire dérégulée peut être une thérapie efficace pour prévenir les COVID-19. Les médicaments immunomodulateurs ont donc toute leur place ; l'hydroxychloroquine (Million et al., 2021) et l'ivermectine (Kory et al., 2021) utilisées dans le traitement de la Covid-19 sont des immunomodulateurs. (Chloroquine, hydroxychloroquine Chandler LC et al., 2020, Ivermectine (SAJID, M. et al., 2006)

Dans un essai clinique randomisé (2100 participants) au Royaume-Uni, on a observé que le glucocorticoïde synthétique dexaméthasone a supprimé les décès d'un tiers chez les patients intubés atteints de COVID-19. La dexaméthasone n'a pas eu d'impact sur les patients non sévères, mais elle a été très efficace dans le cas des patients sévères intubés et a réduit leur risque de décès de 20%. Une autre étude a rapporté qu'un traitement à court terme avec de la dexaméthasone réduisait significativement les niveaux de protéine C-réactive et la durée de séjour des patients COVID-19 dans les hôpitaux (Ledford H. 2020).

### **Antihistaminiques**

Les antihistaminiques ont montré une action antivirale contre les virus de la grippe, du VRS et de Zika et leur capacité à inhiber l'entrée cellulaire des virus Ebola et de l'hépatite C ; ils sont également capables d'inhiber la production de cytokines inflammatoires médiée par l'histamine (Moran et al.). Certains antihistaminiques ont une activité antivirale in vitro, probablement par interaction avec les récepteurs du virus (ACE2 et sigma-1) (Reznikov LR et al.). Le Dr S Arminjon avait identifié dès février 2020 que le système immunitaire pouvait provoquer une réaction délétère au virus et que l'histamine pouvait être impliquée dans cette hyperinflammation (hypothèse Covid-19 - antihistaminiques : pertinence actualisée en fonction de l'évolution des connaissances - observations, 08 juin 2021 <https://www.francesoir.fr/opinions-tribunes/hypothese-covid-19-antihistaminiques-pertinence-actualisee-selon-evolution-des> ). Cette hypothèse a été confirmée par des études cliniques (Arminjon et al., Arminjon S, Gonnet S, Kaji E, Rezeau-Frantz H Effets des antihistaminiques dans la prise en charge thérapeutique du Covid-19, à propos de 26 patients, available on <https://www.researchgate.net/profile/Annwyne-Houldsworth-2/post/Are-Angiotensin-Receptor-Blocker-Trials-as-Therapy-Inhibiting-COVID-19-Infection-Successful/attachment/5eb02081c005cf0001882c60/AS%3A887470908530693%401588600961846/download/Antihistamines+as+a+therapeutic+care+plan+of+Covid-19+About+26+cases+%281%29.pdf> et aussi, Reznikov LR et al., 2021 ; Palma G, et al., 2020 ; Ciprandi et al., 2020 ; Freedberg DE et al., 2020 ; Hogan Ii RB et al., 2020 ; Morán Blanco JI et al., 2021).

## **Microbiote intestinal (MI) et COVID-19**

Nous avons vu que l'altération du microbiote intestinal étant à l'origine de plusieurs maladies, il est également possible que le microbiote intestinal soit altéré pendant l'infection par le SRAS-CoV-2. Le poumon possède également son propre microbiote, appelé microbiote pulmonaire. Il a été révélé que le MI régule la santé pulmonaire et que l'inflammation pulmonaire a également un effet sur le MI. (Zhang D et al., 2020). Ainsi, le MI et le microbiote du poumon sont interconnectés l'un avec l'autre et affectent leur développement respectif. Un essai clinique (NCT04355741) est en cours pour tester le rôle du MI dans le COVID-19.

Yonker et al. ont testé un inhibiteur de la zonuline (une protéine qui augmente la perméabilité intestinale) et obtiennent des résultats positifs chez des enfants atteints de MIS-C (syndrome multi-inflammatoire) : le MIS-C serait associé à une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale permettant le passage des virions intestinaux dans la circulation générale.

## **Probiotiques pour le traitement et la gestion du COVID-19**

Les probiotiques modulent le MI, régulent le système immunitaire et maintiennent l'intégrité de l'intestin. L'Administration nationale chinoise de la médecine traditionnelle chinoise et la Commission nationale chinoise de la santé ont également proposé l'utilisation de probiotiques pour le traitement de l'infection par le SRAS-CoV-2 (Mak JWY et al., 2020, pour une revue) L'administration de probiotiques - *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Bacillus subtilis* - à des patients gravement atteints de pneumonie (sous assistance respiratoire) a permis de réduire de manière significative le recours à l'intubation. Les probiotiques peuvent également être utilisés pour prévenir la dysbiose dans le COVID-19. Un autre mécanisme par lequel les probiotiques peuvent prévenir l'infection par le SRAS-CoV-2 est la modulation du système immunitaire. Les probiotiques ont montré des propriétés anti-inflammatoires. La combinaison probiotique de *L. rhamnosus*, *B. lactis* et *B. longum* a diminué la production de IL- $\beta$  et IL-6 et a dérégulé l'expression de IL-10.

## **Traitement du vieillissement immunitaire**

Chez les souris, comme chez l'homme, la sévérité des infections SARS, MERS et COVID-19 augmente avec l'âge. Des chercheurs ont testé un antagoniste d'une prostaglandine (PGD2 ou ecosanoid) qui augmente dans les poumons avec l'âge et empêche la migration correcte des cellules dendritiques (cellules de l'immunité innée qui collaborent avec les cellules B de l'immunité adaptative). Chez les souris âgées, des niveaux élevés d'ecosanoid (prostaglandine D2) sont corrélés avec de mauvais résultats cliniques. Les souris âgées qui n'expriment pas PGD2 sont protégées contre la Covid sévère. PGD2 est responsable d'une migration altérée des cellules dendritiques vers les ganglions lymphatiques ce qui entraîne une réponse T sub-optimale. PGD2 augmente avec l'inflamm-aging et le stress oxydatif. L'Asapiprant, un antagoniste spécifique de la PGD2/PTGDR (le récepteur de la PTGD2) accélère la clairance virale et diminue les changements pathologiques dans les poumons. L'Asapiprant augmente la migration des cellules dendritiques respiratoires des poumons vers les ganglions lymphatiques (Wong et al., 2022). L'Asapiprant a déjà été testé en essais cliniques contre la rhinite allergique et un essai clinique est en cours dans le traitement de la Covid (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04705597> Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of BGE-175 in Hospitalized Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) That Are Not in Respiratory Failure)

## **Stimulation de l'immunité innée**

Une équipe de Yale University (Mao T et al., 2022) a identifié un médicament antiviral qui active le système immunitaire inné et semble avoir un fort potentiel prophylactique et thérapeutique chez la

souris, ce qui signifie qu'il pourrait à la fois prévenir et traiter la Covid-19 chez l'homme. L'immunité innée repose sur l'identification des motifs moléculaires associés aux agents pathogènes, ou PAMP, par des récepteurs de reconnaissance des motifs. Parmi les récepteurs de reconnaissance des formes les plus importants figurent les récepteurs de type Toll et les récepteurs de type RIG-I (retinoic acid-inducible gene I). La détection des PAMPs par ces récepteurs active les voies de signalisation qui induisent la production d'interférons, de gènes stimulés par les interférons et de cytokines inflammatoires, qui déclenchent à leur tour la réponse immunitaire adaptative. Le médicament testé par Mao et al. sur des modèles de souris est un agoniste de RIG-I appelé ARN 14 à boucle de tige (Stem–loop RNA 14 SLR14). Des recherches antérieures avaient déjà établi que le SLR14 génère une réponse immunitaire innée robuste chez la souris et qu'il pourrait produire une réaction tout aussi puissante chez l'homme. Mao et al. ont constaté que l'administration de SLR14 à des souris quatre heures après l'infection par le SRAS-CoV-2 de type sauvage atténuait considérablement les symptômes et améliorait les chances de survie. En revanche, les souris qui n'ont pas reçu le médicament ont succombé à l'infection au huitième jour. Ce médicament fonctionne également chez les souris immunodéficientes dépourvues de cellules B et de cellules T fonctionnelles (la réponse adaptative n'est donc pas nécessaire à la guérison). Le SLR14 stimule la prolifération rapide d'interféron dans les voies respiratoires et il est beaucoup moins cher que les médicaments à base d'interféron. Mao et al. suggèrent également que d'autres modulateurs de l'immunité innée, comme le poly(I:C) et le diABZI, une petite molécule et un agoniste du STING constitueraient un complément utile à une stratégie médicamenteuse anti-SARS-CoV-2. Si cela est vrai pour le SRAS-CoV-2, il est probable que ce soit le cas pour de nombreux autres virus à ARN qui simulent la voie de signalisation immunitaire RIG-I.

## **Conclusion**

Les données de morbidité et de mortalité montrent que, globalement, les enfants sont peu touchés par le COVID-19 (souvent asymptomatiques, les cas graves survenant chez des enfants présentant des comorbidités sérieuses). Chez les adultes, 40% des cas sont asymptomatiques selon Ma Q et al. Une revue des raisons de la protection naturelle des enfants (et de certains adultes) contre le COVID-19 met l'accent sur l'état inflammatoire de base des individus infectés et sur le rôle des co-infections et du microbiote des voies respiratoires et digestives. En effet, les autres facteurs invoqués semblent jouer un rôle mineur (quantité de récepteurs du virus, charge virale, immunité croisée préexistante avec les coronavirus du rhume).

L'âge est associé à une altération du système immunitaire, avec souvent un état d'hyperinflammation chronique (inflamm-aging) ; une immunité innée déficiente combinée à une dysrégulation de l'immunité adaptative liée à l'âge pourrait provoquer une IVOC sévère. La réponse des enfants et des adultes peu atteints est précoce et dépend d'une bonne immunité innée au niveau des muqueuses ; ceci serait lié au rôle des IgA muqueuses, à une réponse innée cellulaire précoce médiée par une production contrôlée d'interférons et de cytokines. L'immunité adaptative semble jouer un rôle mineur, voire nul, au pire délétère. Le microbiote des voies respiratoires et surtout du tractus intestinal participe à la protection contre le COVID-19 et une dysbiose est corrélée à la sévérité du COVID-19 ainsi qu'à la présence de co-infections.

D'un point de vue préventif, il est donc nécessaire de favoriser le maintien d'un état basal inflammatoire bas en luttant contre l'inflamm-aging qui est favorisé par l'obésité, le manque d'exercice physique et un microbiote dysrégulé.

D'un point de vue thérapeutique, cela justifie l'utilisation de médicaments immunomodulateurs et antihistaminiques, la restauration d'un microbiote équilibré, le traitement du vieillissement immunitaire

et la stimulation de l'immunité innée.

## Abréviations

ACE : Angiotensin-Converting Enzyme  
HCoV : human coronavirus  
IFN : interféron  
MI : microbiote intestinal  
MIS-C : multisystem inflammatory syndrome - children  
NK : natural killer  
TMPRSS2 : Type II transmembrane serine protease  
URT : upper respiratory tract, voies aériennes supérieures

## Références

Anderson EM et al., 2021

Anderson, E. M., E. C. Goodwin, A. Verma, C. P. Arevalo, M. J. Bolton, M. E. Weirick, S. Gouma, C. M. McAllister, S. R. Christensen, J. Weaver, et al. 2021. Seasonal human coronavirus antibodies are boosted upon SARS-CoV-2 infection but not associated with protection. *Cell* 184: 1858-1864.e1810.

Banoun H, 2020

Banoun Helene, COVID19: Cross-Immunity with Other Coronaviruses, Immunopathological Phenomena, [https://www.researchgate.net/publication/343828049\\_Covid19\\_cross-immunity\\_with\\_other\\_coronaviruses\\_immunopathological\\_phenomena-update-august20?channel=doi&linkId=5f43ad7592851cd3022263d2&showFulltext=true](https://www.researchgate.net/publication/343828049_Covid19_cross-immunity_with_other_coronaviruses_immunopathological_phenomena-update-august20?channel=doi&linkId=5f43ad7592851cd3022263d2&showFulltext=true) DOI: [10.13140/RG.2.2.35117.92648](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.35117.92648)

Bastolla U et al. (2022)

Bastolla U, Chambers P, Abia D, Garcia-Bermejo M-L and Fresno M (2022) Is Covid-19 Severity Associated With ACE2 Degradation? *Front. Drug. Discov.* 1:789710. doi: 10.3389/fddsv.2021.789710

Bhardwal A. et al., 2022

Asha Bhardwaj, Leena Sapra, Chaman Saini, Zaffar Azam, Pradyumna K. Mishra, Bhupendra Verma, Gyan C. Mishra & Rupesh K. Srivastava (2022) COVID-19: Immunology, Immunopathogenesis and Potential Therapies, *International Reviews of Immunology*, 41:2, 171-206, DOI: 10.1080/08830185.2021.1883600

Bobin et al. 2020

Serum *Mycoplasma pneumoniae* IgG in COVID-19: A Protective Factor Bobin Mi, Lang Chen, Adriana C. Panayi, Yuan Xiong, Guohui Liu, medRxiv 2020.04.12.20060079; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.04.12.20060079>

Brodin, 2022

Brodin, P., SARS-CoV-2 infections in children: understanding diverse outcomes, *Immunity* (2022), doi:<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.01.014>, [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(22\)00043-7](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(22)00043-7)

Bundle et al., 2020

Bundle N, Dave N, Pharris A, et al. COVID-19 trends and severity among symptomatic children aged 0–17 years in 10 European Union countries, 3

August 2020 to 3 October 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(50):pii=2101098.  
<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101098>

Butler WT et al., 1970

*Changes in IgA and IgG Concentrations in Nasal Secretions Prior to the Appearance of Antibody during Viral Respiratory Infection in Man* William T. Butler, Thomas A. Waldmann, Roger D. Rossen, R. Gordon Douglas Jr. and Robert B. Couch *J Immunol* September 1, 1970, 105 (3) 584-591;

Carsetti et al. 2020

Carsetti et al. Different Innate and Adaptive Immune Responses to SARS-CoV-2 Infection of Asymptomatic, Mild, and Severe Cases. *Frontiers in immunology.* 11:610300. doi:10.3389/fimmu.2020.610300

Channappanavar Ret al ., 2016

Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, Perlman S. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe.* 2016 Feb 10;19(2):181-93. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007. PMID: 26867177; PMCID: PMC4752723.

Chandler LC et al., 2020

Chandler LC, Yusuf IH, McClements ME, Barnard AR, MacLaren RE, Xue K. Immunomodulatory Effects of Hydroxychloroquine and Chloroquine in Viral Infections and Their Potential Application in Retinal Gene Therapy. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 14;21(14):4972. doi: 10.3390/ijms21144972. PMID: 32674481; PMCID: PMC7404262.

Chauvineau-Grenier, A et al., 2022

Chauvineau-Grenier, A., Bastard, P., Servajean, A. *et al.* Autoantibodies Neutralizing Type I Interferons in 20% of COVID-19 Deaths in a French Hospital. *J Clin Immunol* 42, 459–470 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01203->; P. Bastard *et al.*, *Sci. Immunol.* 10.1126/sciimmunol.abl4340 (2021)

Chowdhury IH et al., 1990

Chowdhury IH, Munakata T, Koyanagi Y, Kobayashi S, Arai S, Yamamoto N. Mycoplasma can enhance HIV replication in vitro: a possible cofactor responsible for the progression of AIDS. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990 Aug 16;170(3):1365-70. doi: 10.1016/0006-291x(90)90545-x. PMID: 2390096.

Ciprandi et al., 2020

Ciprandi G, Licari A, Filippelli G, Tosca MA, Marseglia GL. Children and adolescents with allergy and/or asthma seem to be protected from coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Sep;125(3):361-362. doi: 10.1016/j.anai.2020.06.001. PMID: 32859351; PMCID: PMC7447212.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7447212/>

Cloete J et al ., 2022) (Cloete J, Kruger A, Masha M, du Plessis NM, Mawela D, Tshukudu M, Manyane T, Komane L, Venter M, Jassat W, Goga A, Feucht U. Paediatric hospitalisations due to COVID-19 during the first SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant wave in South Africa: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022 May;6(5):294-302. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00027-X. Epub 2022 Feb 18. PMID: 35189083;  
[https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(22\)00027-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(22)00027-X/fulltext))

Cohen MS et al., 1997

Prevalence of urogenital mycoplasma infection in women infected with HIV in Bangui (Central African Republic)]. *Sante.* 1998 May-Jun;8(3):189-92. French. PMID: 9690318, Cohen MS, Hoffman IF, Royce RA, Kazembe P, Dyer JR, Daly CC, Zimba D, Vernazza PL, Maida M, Fiscus SA, Eron JJ Jr. Reduction of

concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. AIDSCAP Malawi Research Group. *Lancet*. 1997 Jun

Dioguardi M., 2021

Innate Immunity in Children and the Role of ACE2 Expression in SARS-CoV-2 Infection

Dioguardi, M.; Cazzolla, A.P.; Arena, C.; Sovereto, D.; Caloro, G.A.; Dioguardi, A.; Crincoli, V.; Laino, L.; Troiano, G.; Lo Muzio, L. Innate Immunity in Children and the Role of ACE2 Expression in SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr. Rep.* 2021, 13, 363–382. <https://doi.org/10.3390/pediatric13030045>

Dowell AC et al., 2022

Dowell, A.C., Butler, M.S., Jinks, E. *et al.* Children develop robust and sustained cross-reactive spike-specific immune responses to SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol* **23**, 40–49 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01089-8>

<https://www.nature.com/articles/s41590-021-01089-8>)

Fali et al., 2018

Fali T, Vallet H, Sauce D. Impact of stress on aged immune system compartments: Overview from fundamental to clinical data. *Exp Gerontol.* 2018 May;105:19-26. doi: 10.1016/j.exger.2018.02.007. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29427753.

Feldman C et al., 2021

Feldman C, Anderson R. The role of co-infections and secondary infections in patients with COVID-19. *Pneumonia (Nathan)*. 2021;13(1):5. Published 2021 Apr 25. doi:10.1186/s41479-021-00083-w

Franceschi C et Campisi J, 2014

Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014 Jun;69 Suppl 1:S4-9. doi: 10.1093/gerona/glu057. PMID: 24833586.

Freedberg DE et al., 2020

Freedberg DE, Conigliaro J, Wang TC, Tracey KJ, Callahan MV, Abrams JA; Famotidine Research Group. Famotidine Use Is Associated With Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study. *Gastroenterology.* 2020 Sep;159(3):1129-1131.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.053. Epub 2020 May 22. PMID: 32446698; PMCID: PMC7242191.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446698/>

Gold JE et al., 2020

Gold JE, Baumgartl WH, Okyay RA, Licht WE, Fidel PL Jr, Noverr MC, Tilley LP, Hurley DJ, Rada B, Ashford JW. Analysis of Measles-Mumps-Rubella (MMR) Titers of Recovered COVID-19 Patients. *mBio.* 2020 Nov 20;11(6):e02628-20. doi: 10.1128/mBio.02628-20. PMID: 33219096; PMCID: PMC7686805.

Gomez-Carballa A et al., 2022

Gómez-Carballa A, Rivero-Calle I, Pardo-Seco J, Gómez-Rial J, Rivero-Velasco C, Rodríguez-Núñez N, Barbeito-Castiñeiras G, Pérez-Freixo H, Cebey-López M, Barral-Arca R, Rodríguez-Tenreiro C, Dacosta-Urbieta A, Bello X, Pischedda S, Currás-Tuala MJ, Viz-Lasheras S, Martín-Torres F, Salas A; GEN-COVID study group. A multi-tissue study of immune gene expression profiling highlights the key role of the nasal epithelium in COVID-19 severity. *Environ Res.* 2022 Feb 22;210:112890. doi: 10.1016/j.envres.2022.112890. Epub ahead of print. PMID: 35202626; PMCID: PMC8861187.

Gussow AB et al., 2020

Gussow AB, Auslander N, Faure G, et al. Genomic determinants of pathogenicity in SARS-CoV-2 and other

human coronaviruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117:15193–15199.

Egwang TG et al., 2021

Egwang TG, Owalla TJ, Okurut E, Apungia G, Fox A, De Carlo C, Powell RL. Differential pre-pandemic breast milk IgA reactivity against SARS-CoV-2 and circulating human coronaviruses in Ugandan and American mothers. *Int J Infect Dis*. 2021 Nov;112:165-172. doi: 10.1016/j.ijid.2021.09.039. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34547496; PMCID: PMC8450224

Hachim A et al., 2022

Hachim, A., Gu, H., Kavian, O. et al. SARS-CoV-2 accessory proteins reveal distinct serological signatures in children. *Nat Commun* 13, 2951 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30699-5>

Hai-qiong Y et al., 2020

Distinct features of SARS-CoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients

Hai-qiong Yu, Bao-qing Sun, Zhang-fu Fang, Jin-cun Zhao, Xiao-yu Liu, Yi-min Li, Xi-zhuo Sun, Hong-feng Liang, Bei Zhong, Zhi-feng Huang, Pei-yan Zheng, Li-feng Tian, Hui-Qi Qu, De-chen Liu, Er-yi Wang, Xiao-jun Xiao, Shi-yue Li, Feng Ye, Li Guan, Dong-sheng Hu, Hakon Hakonarson, Zhi-gang Liu, Nan-shan Zhong *European Respiratory Journal* Jan 2020, 2001526; DOI: 10.1183/13993003.01526-2020  
<https://erj.ersjournals.com/content/early/2020/05/07/13993003.01526-2020>

He S et al., 2021

He S, Liu W, Jiang M, Huang P, Xiang Z, Deng D, Chen P, Xie L. Clinical characteristics of COVID-19 patients with clinically diagnosed bacterial co-infection: A multi-center study. *PLoS One*. 2021 Apr 5;16(4):e0249668. doi: 10.1371/journal.pone.0249668. PMID: 33819304; PMCID: PMC8021165.

Hennings V et al., 2022

The presence of serum anti-SARS-CoV-2 IgA appears to protect primary health care workers from COVID-19

Hennings V, Thörn K, Albinsson S, Lingblom C, Andersson K, Andersson C, Järbur K, Pullerits R, Idorn M, Paludan SR, Eriksson K, Wennerås C. The presence of serum anti-SARS-CoV-2 IgA appears to protect primary health care workers from COVID-19. *Eur J Immunol*. 2022 Feb 7. doi: 10.1002/eji.202149655. Epub ahead of print. PMID: 35128644.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35128644/>

Hogan Ii RB et al., 2020

Hogan Ii RB, Cannon T, Rappai M, Studdard J, Paul D, Dooley TP. Dual-histamine receptor blockade with cetirizine - famotidine reduces pulmonary symptoms in COVID-19 patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2020 Aug;63:101942. doi: 10.1016/j.pupt.2020.101942. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32871242; PMCID: PMC7455799.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32871242/>

Huang et al. 2020

Huang AC, Huang CG, Yang CT, Hu HC. Concomitant infection with COVID-19 and *Mycoplasma pneumoniae*. *Biomed J*. 2020;43(5):458-461. doi:10.1016/j.bj.2020.07.002

Kim JG et al., 2022

The salivary and nasopharyngeal microbiomes are associated with SARS-CoV-2 infection and disease severity, Josh G. Kim, Ai Zhang, Adriana M. Rauseo, Charles W. Goss, Philip A. Mudd, Jane A. O'Halloran, Leyao Wang, *bioRxiv* 2022.05.31.494162; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.05.31.494162>

Kory et al., 2021

Kory P, Meduri GU, Varon J, Iglesias J, Marik PE. Review of the Emerging Evidence Demonstrating the

Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. *Am J Ther.* 2021 Apr 22;28(3):e299-e318. doi: 10.1097/MJT.0000000000001377. Erratum in: *Am J Ther.* 2021 Nov-Dec 01;28(6):e813. PMID: 34375047; PMCID: PMC8088823.

Kousathanas, A et al., 2022

Kousathanas, A., Pairo-Castineira, E., Rawlik, K. et al. Whole genome sequencing reveals host factors underlying critical Covid-19. *Nature* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04576-6>

Koutsakos et al. 2022

Koutsakos et al., The magnitude and timing of recalled immunity after breakthrough infection is shaped by SARS- CoV-2 variants, *Immunity* (2022), <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.05.018>

Layani-Milon MP et al., 1999

Layani-Milon MP, Gras I, Valette M, Luciani J, Stagnara J, Aymard M, Lina B. Incidence of upper respiratory tract *Mycoplasma pneumoniae* infections among outpatients in Rhône-Alpes, France, during five successive winter periods. *J Clin Microbiol.* 1999 Jun;37(6):1721-6. doi: 10.1128/JCM.37.6.1721-1726.1999. PMID: 10325314; PMCID: PMC84933.

Ledford H. 2020

Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature.* 2020 Jun;582(7813):469. doi: 10.1038/d41586-020-01824-5. PMID: 32546811.

Li S et al., 2017

Li S, Wu J, Zhu S, Liu YJ, Chen J. Disease-Associated Plasmacytoid Dendritic Cells. *Front Immunol.* 2017;8:1268. Published 2017 Oct 16. doi:10.3389/fimmu.2017.01268

Li Y et al ., 2021

Li Y, Wang H, Wang F, et al. Co-infections of SARS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected children: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(11):e24315. doi:10.1097/MD.00000000000024315

Liu Y et al., 2021

SARS-CoV-2–Reactive Mucosal B Cells in the Upper Respiratory Tract of Uninfected Individuals

Yanling Liu, Patrick Budykowski, Shilan Dong, Zhijie Li, Sofiya Goroshko, Leslie Y.

T. Leung, Eyal Grunebaum, Paolo Campisi, Evan J. Propst, Nikolas E. Wolter, James

M. Rini, Amin Zia, Mario Ostrowski, Götz R. A. Ehrhardt

*The Journal of Immunology* November 15, 2021, 207 (10) 2581-2588; DOI: 10.4049/jimmunol.2100606

Loske J et al., 2022

Loske, J., Röhmel, J., Lukassen, S. et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Biotechnol* 40, 319–324 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41587-021-01037-9>

Ma Q et al., 2021

Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, Wu Y, Liu M. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021 Dec 1;4(12):e2137257.

doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.37257. PMID: 34905008; PMCID: PMC8672238

Madjoubi A et al., 2021

Majdoubi A, Michalski C, O'Connell SE, Dada S, Narpala S, Gelinis J, Mehta D, Cheung C, Winkler DF, Basappa M, Liu AC, Gorges M, Barakauskas VE, Irvine M, Mehalko J, Esposito D, Sekirov I, Jassem AN, Goldfarb DM, Pelech S, Douek DC, McDermott AB, Lavoie PM. A majority of uninfected adults show preexisting antibody reactivity against SARS-CoV-2. *JCI Insight*. 2021 Apr 22;6(8):e146316. doi: 10.1172/jci.insight.146316. PMID: 33720905; PMCID: PMC8119195.  
Mallapaty, 2021) (Mallapaty S. Kids and COVID: why young immune syst

Mao T et al., 2022

Tianyang Mao, Benjamin Israelow, Carolina Lucas, Chantal B.F. Vogels, Maria Luisa Gomez-Calvo, Olga Fedorova, Mallery I. Breban, Bridget L. Menasche, Huiping Dong, Melissa Linehan, Yale SARS-CoV-2 Genome Surveillance Initiative, Craig B. Wilen, Marie L. Landry, Nathan D. Grubaugh, Anna M. Pyle, Akiko Iwasaki; A stem-loop RNA RIG-I agonist protects against acute and chronic SARS-CoV-2 infection in mice. *J Exp Med* 3 January 2022; 219 (1): e20211818. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20211818>

Mak JWY et al ;, 2020

Mak JWY, Chan FKL, Ng SC. Probiotics and COVID-19: one size does not fit all. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;5(7):644-645. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30122-9. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32339473; PMCID: PMC7182525

(National Health Committee of the People's Republic of China. National Administration of Traditional Chinese Medicine Diagnostic and therapeutic guidance for 2019 novel coronavirus disease (version 5)

<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/d4b895337e19445f8d728fcdf1e3e13a/files/ab6bec7f93e64e7f998d802991203cd6.pdf>)

Mercier JC et al., 2021

Mercier JC, Maroni A, Levy M, et al. COVID-19 chez l'enfant : syndrome inflammatoire multi-systémique lié à SARS-CoV-2 mimant un syndrome de Kawasaki [COVID-19 in children: SARS-CoV-2-related inflammatory multisystem syndrome mimicking Kawasaki disease]. *Bull Acad Natl Med*. 2021;205(6):579-586. doi:10.1016/j.banm.2020.11.018

Mick E et al, 2020

Mick, E., Kamm, J., Pisco, A.O. et al. Upper airway gene expression reveals suppressed immune responses to SARS-CoV-2 compared with other respiratory viruses. *Nat Commun* 11, 5854 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19587-y>

Mick E et al. 2022

Mick, E., Tsitsiklis, A., Spottiswoode, N. et al. Upper airway gene expression shows a more robust adaptive immune response to SARS-CoV-2 in children. *Nat Commun* 13, 3937 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31600-0>

Milligan WH & Fletcher RD, 1975

Milligan WH, Fletcher RD. Effect of *Mycoplasma pneumoniae* on poliovirus replication. *Infect Immun*. 1975;11(3):607-608. doi:10.1128/iai.11.3.607-608.1975

Million et al., 2021

Million M, Lagier JC, Tissot-Dupont H, Ravaux I, Dhiver C, Tomei C, Cassir N, Delorme L, Cortaredona S, Amrane S, Aubry C, Bendamadji K, Berenger C, Doudier B, Edouard S, Hocquart M, Mailhe M, Porcheto C, Seng P, Triquet C, Gentile S, Jouve E, Giraud-Gatineau A, Chaudet H, Camoin-Jau L, Colson P, Gautret P, Fournier PE, Maille B, Deharo JC, Habert P, Gaubert JY, Jacquier A, Honore S, Guillon-Lorvellec K, Obadia Y, Parola P, Brouqui P, Raoult D. Early combination therapy with hydroxychloroquine and azithromycin reduces mortality in 10,429 COVID-19 outpatients. *Rev Cardiovasc Med*. 2021 Sep 24;22(3):1063-1072. doi: 10.31083/j.rcm2203116. PMID: 34565108.

Moderbacher RC et al., 2020

Rydzynski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, Belanger S, Abbott RK, Kim C, Choi J, Kato Y, Crotty EG, Kim C, Rawlings SA, Mateus J, Tse LPV, Frazier A, Baric R, Peters B, Greenbaum J, Ollmann Saphire E, Smith DM, Sette A, Crotty S. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*. 2020 Nov 12;183(4):996-1012.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.038. Epub 2020 Sep 16. PMID: 33010815; PMCID: PMC7494270.

Montagnier et al., 1990

<https://www.science.org/doi/pdf/10.1126/science.1670968>

Montagnier Pursues the Mycoplasma-AIDS Link: In the face of stubborn skepticism from the AIDS research community, Luc Montagnier presents new results (à propos de L ; Montagnier et al. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 311:425 (1990))

Monto AS et al., 2020

Monto AS, DeJonge PM, Callear AP, Bazzi LA, Capriola SB, Malosh RE, Martin ET, Petrie JG. Coronavirus Occurrence and Transmission Over 8 Years in the HIVE Cohort of Households in Michigan. *J Infect Dis*. 2020 Jun 16;222(1):9-16. doi: 10.1093/infdis/jiaa161. PMID: 32246136; PMCID: PMC7184402. Morán Blanco JI et al., 2021

Morán Blanco JI et al., 2021

Morán Blanco JI, Alvarenga Bonilla JA, Homma S, Suzuki K, Fremont-Smith P, Villar Gómez de Las Heras K. Antihistamines and azithromycin as a treatment for COVID-19 on primary health care - A retrospective observational study in elderly patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021 Apr;67:101989. doi: 10.1016/j.pupt.2021.101989. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33465426; PMCID: PMC7833340.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33465426/>

Moss P. et al., 2022

Moss, P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol* **23**, 186–193 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01122-w>.

Natarajan A et al., 2022

Natarajan A, Zlitni S, Brooks EF, Vance SE, Dahlen A, Hedlin H, Park RM, Han A, Schmidtke DT, Verma R, Jacobson KB, Parsonnet J, Bonilla HF, Singh U, Pinsky BA, Andrews JR, Jagannathan P, Bhatt AS. Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection. *Med (N Y)*. 2022 Jun 10;3(6):371-387.e9. doi: 10.1016/j.medj.2022.04.001. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35434682; PMCID: PMC9005383.

Neeland MR et al., 2021

Neeland MR, Bannister S, Clifford V, Dohle K, Mulholland K, Sutton P, Curtis N, Steer AC, Burgner DP, Crawford NW, Tosif S, Saffery R. Innate cell profiles during the acute and convalescent phase of SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Commun*. 2021 Feb 17;12(1):1084. doi: 10.1038/s41467-021-21414-x. PMID: 33597531; PMCID: PMC7889848.

Netea MG et al., 2020.

Netea, M.G., Domínguez-Andrés, J., Barreiro, L.B. et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol* **20**, 375–388 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>

Ng KW et al., 2020

Ng, K. W., N. Faulkner, G. H. Cornish, A. Rosa, R. Harvey, S. Hussain, R. Ulferts, C. Earl, A. G. Wrobel, D. J.

Benton, et al. 2020. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science* 370: 1339-1343.

Nicolson, G. and de Mattos, G. (2020)

Nicolson, G. and de Mattos, G. (2020) COVID-19 Coronavirus: Is Infection along with *Mycoplasma* or Other Bacteria Linked to Progression to a Lethal Outcome?. *International Journal of Clinical Medicine*, **11**, 282-302. doi: [10.4236/ijcm.2020.115029](https://doi.org/10.4236/ijcm.2020.115029).

<https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=100307>

Oshansky CM, et al., 2014

Oshansky CM, Gartland AJ, Wong SS, Jeevan T, Wang D, Roddam PL, Caniza MA, Hertz T, Devincenzo JP, Webby RJ, Thomas PG. Mucosal immune responses predict clinical outcomes during influenza infection independently of age and viral load. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Feb 15;189(4):449-62. doi: 10.1164/rccm.201309-1616OC. PMID: 24308446; PMCID: PMC3977720.

Palma G et al., 2020

Palma G, Pasqua T, Silvestri G, Rocca C, Gualtieri P, Barbieri A, De Bartolo A, De Lorenzo A, Angelone T, Avolio E, Botti G. PI3K $\delta$  Inhibition as a Potential Therapeutic Target in COVID-19. *Front Immunol*. 2020 Aug 21;11:2094. doi: 10.3389/fimmu.2020.02094. PMID: 32973818; PMCID: PMC7472874. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32973818/>

Patel AB, et al., 2020

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766522> May 20, 2020 Patel AB, Verma A. Nasal ACE2 Levels and COVID-19 in Children. *JAMA*. 2020 Jun 16;323(23):2386-2387. doi: 10.1001/jama.2020.8946. PMID: 32432681

Pekayvaz et al., 2022

Pekayvaz, K., Leunig, A., Kaiser, R. *et al.* Protective immune trajectories in early viral containment of non-pneumonic SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* **13**, 1018 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28508-0>

Peng Y et al., 2022

Peng, Y. et al. An immunodominant NP105-113-B\*07:02 cytotoxic T cell 91. response controls viral replication and is associated with less severe COVID-19 disease. *Nat. Immunol.* **23**, 50–61 (2022).

Pierce CA et al., 2021

Pierce CA, Sy S, Galen B, Goldstein DY, Orner E, Keller MJ, Herold KC, Herold BC. Natural mucosal barriers and COVID-19 in children. *JCI Insight*. 2021 May 10;6(9):e148694. doi: 10.1172/jci.insight.148694. PMID: 33822777; PMCID: PMC8262299.

Renegar KB et al. 2004

Role of IgA versus IgG in the Control of Influenza Viral Infection in the Murine Respiratory Tract

Kathryn B. Renegar, Parker A. Small, Lou G. Boykins, Peter F. Wright

The Journal of Immunology August 1, 2004, 173 (3) 1978-1986; DOI: 10.4049/jimmunol.173.3.1978

Reznikov LR et al., 2021

Reznikov LR, Norris MH, Vashisht R, Bluhm AP, Li D, Liao YJ, Brown A, Butte AJ, Ostrov DA. Identification of antiviral antihistamines for COVID-19 repurposing. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 Jan 29;538:173-179. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.11.095. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33309272; PMCID: PMC7713548.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7713548/>

Rouchka EC et al., 2021

Rouchka, E.C., Chariker, J.H., Alejandro, B. et al. Induction of interferon response by high viral loads at early stage infection may protect against severe outcomes in COVID-19 patients. *Sci Rep* 11, 15715 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95197-y>

SAJID, M. et al., 2006

SAJID, M., IQBAL, Z., MUHAMMAD, G., & IQBAL, M. (2006). Immunomodulatory effect of various anti-parasitics: A review. *Parasitology*, 132(3), 301-313. doi:10.1017/S0031182005009108...

Saletti G et al. , 2020

Saletti, G. et al. Older adults lack SARS CoV-2 cross-reactive T lymphocytes directed to human coronaviruses OC43 and NL63. *Sci. Rep.* **10**, 21447 (2020)

Sayed N et al., 2021

Sayed, N., Huang, Y., Nguyen, K. *et al.* An inflammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging. *Nat Aging* **1**, 598–615 (2021). <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00082-y>

Say D et al., 2021

Say D, Crawford N, McNab S, Wurzel D, Steer A, Tosif S. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021 Jun;5(6):e22-e23. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00124-3. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33891880; PMCID: PMC8057863.

Schimke, L F et al. 2022

Schimke, Lena F et al. “Severe COVID-19 Shares a Common Neutrophil Activation Signature with Other Acute Inflammatory States.” *Cells* vol. 11,5 847. 1 Mar. 2022, doi:10.3390/cells11050847

Sigal A. et al., 2022

Sigal, A., Milo, R. & Jassat, W. Estimating disease severity of Omicron and Delta SARS-CoV-2 infections. *Nat Rev Immunol* 22, 267–269 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00720-5>

Selva KJ et al., 2021

Selva, K.J., van de Sandt, C.E., Lemke, M.M. et al. Systems serology detects functionally distinct coronavirus antibody features in children and elderly. *Nat Commun* 12, 2037 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22236-7>

Sterlin D et al., 2020

Sterlin D, Mathian A, Miyara M, Mohr A, Anna F, Claër L, Quentric P, Fadlallah J, Devilliers H, Ghillani P, Gunn C, Hockett R, Mudumba S, Guihot A, Luyt CE, Mayaux J, Beurton A, Fourati S, Bruel T, Schwartz O, Lacorte JM, Yssel H, Parizot C, Dorgham K, Charneau P, Amoura Z, Gorochov G. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *Sci Transl Med.* 2021 Jan 20;13(577):eabd2223. doi: 10.1126/scitranslmed.abd2223. Epub 2020 Dec 7. PMID: 33288662; PMCID: PMC7857408.

Suskun C et al., 2022

Suskun C, Kilic O, Yilmaz Ciftdogan D, Guven S, Karbuz A, Ozkaya Parlakay A, Kara Y, Kacmaz E, Sahin A, Boga A, Kizmaz Isancli D, Gulhan B, Kanik-Yukse S, Kiral E, Bozan G, Arslanoglu MO, Kizil MC, Dinleyici M, Us T, Varis A, Kaya M, Vandenplas Y, Dinleyici EC. Intestinal microbiota composition of children with infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). *Eur J Pediatr.* 2022 May 19:1–17. doi: 10.1007/s00431-022-04494-9. Epub ahead of print.

Erratum in: Eur J Pediatr. 2022 Jun 13;: PMID: 35585256; PMCID: PMC9117086

Swaminathan S et al., 2022

Swaminathan S, Lineburg KE, Ambalathingal GR, Crooks P, Grant EJ, Mohan SV, Raju J, Panikkar A, Le Texier L, Tong ZWM, Chew KY, Neller MA, Short KR, Gowda H, Gras S, Khanna R, Smith C. Limited Recognition of Highly Conserved Regions of SARS-CoV-2. *Microbiol Spectr.* 2022 Feb 23;10(1):e0278021. doi: 10.1128/spectrum.02780-21. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35196796; PMCID: PMC8865427.

Thors V et al., 2022

Thors V, Bjornsdottir KL, Love T, Haraldsson A. SARS-CoV-2 Infections in Icelandic Children: Close Follow-Up of All Confirmed Cases in a Nationwide Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2022 Jul 8. doi: 10.1097/INF.0000000000003626. Epub ahead of print. PMID: 35797713.

Tsukinoki T et al., 2022

Prevalence of Salivary IgA Reacting with SARS-CoV-2 among Japanese People Unexposed to the Virus Keiichi Tsukinoki, Tetsuro Yamamoto, Jiro Saito, Wakako Sakaguchi, Keiichiro Iguchi, Yoshinori Inoue, Shigeru Ishii, Chikatoshi Sato, Mina Yokoyama, Yuki Shiraishi, Noriaki Kato, Hiroyasu Shimada, Akio Makabe, Akihiro Saito, Masanori Tanji, Isao Nagaoka, Juri Saruta, Tetsutaro Yamaguchi, Shigenari Kimoto, Hideyo Yamaguchi, *medRxiv* 2022.01.09.22268986; doi:<https://doi.org/10.1101/2022.01.09.22268986>

Upham, J.W. et al., 2009

Upham, J.W., Zhang, G., Rate, A., Yerkovich, S.T., Kusel, M., Sly, P.D., and Holt, P.G. (2009). Plasmacytoid dendritic cells during infancy are inversely associated with childhood respiratory tract infections and wheezing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 124, 707, 13.e2.

Vallet H et al., 2019

Vallet H, Fali T, Sauce D. Le vieillissement du système immunitaire : du fondamental à la clinique [Aging of the immune system: From fundamental to clinical data]. *Rev Med Interne.* 2019 Feb;40(2):105-111. French. doi: 10.1016/j.revmed.2018.07.005. Epub 2018 Jul 21. PMID: 30041817

Vono M et al., 2021

Vono M, Huttner A, Lemeille S, Martinez-Murillo P, Meyer B, Baggio S, Sharma S, Thiriard A, Marchant A, Godeke GJ, Reusken C, Alvarez C, Perez-Rodriguez F, Eckerle I, Kaiser L, Loevy N, Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Siegrist CA, Didierlaurent AM. Robust innate responses to SARS-CoV-2 in children resolve faster than in adults without compromising adaptive immunity. *Cell Rep.* 2021 Oct 5;37(1):109773. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109773. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34587479; PMCID: PMC8440231.

Wauters, E. et al., 2021

Wauters, E., Van Mol, P., Garg, A.D. et al. Discriminating mild from critical COVID-19 by innate and adaptive immune single-cell profiling of bronchoalveolar lavages. *Cell Res* 31, 272-290 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00455-9>

Weisberg SP et al., 2021

Weisberg, S.P., Connors, T.J., Zhu, Y. et al. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nat Immunol* 22, 25–31 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00826-9>, Dowell, A.C., Butler, M.S., Jinks, E. et al. Children develop robust and sustained cross-reactive spike-specific immune responses to SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol* 23, 40–49 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01089-8>

Wong, L.Y.R., Zheng, J., Wilhelmsen, K. et al. Eicosanoid signalling blockade protects middle-aged mice from

severe COVID-19. *Nature* 605, 146–151 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04630-3>

Xu G et al., 2022

Xu G, Qi F, Wang H, Liu Y, Wang X, Zou R, Yuan J, Liao X, Liu Y, Zhang S, Zhang Z. The Transient IFN Response and the Delay of Adaptive Immunity Feature the Severity of COVID-19. *Front Immunol.* 2022 Jan 14;12:816745. doi: 10.3389/fimmu.2021.816745. PMID: 35095917; PMCID: PMC8795972

Yang F et al., 2021

Yang F, Nielsen SCA, Hoh RA, Röltgen K, Wirz OF, Haraguchi E, Jean GH, Lee JY, Pham TD, Jackson KJL, Roskin KM, Liu Y, Nguyen K, Ohgami RS, Osborne EM, Nadeau KC, Niemann CU, Parsonnet J, Boyd SD. Shared B cell memory to coronaviruses and other pathogens varies in human age groups and tissues. *Science.* 2021 May 14;372(6543):738-741. doi: 10.1126/science.abf6648. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33846272; PMCID: PMC8139427

Yamaguchi T et al., 2021

Yamaguchi T, Shinagawa T, Kobata H, Nakagawa H. Immunity against seasonal human coronavirus OC43 mitigates fatal deterioration of COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021 Aug;109:261-268. doi: 10.1016/j.ijid.2021.07.015. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34273512; PMCID: PMC8278827.

Yonker LM et al., 2020

Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, et al. Pediatric SARS- CoV-2: clinical presentation, infectivity, and immune responses. *J Pediatr.* 2020;227:45–52.e5. doi:10.1016/j. Jpeds.2020.08.037)

Yonker LM et al., 2022

Yonker LM, Swank Z, Gilboa T, et al. Zonulin Antagonist, Larazotide (AT1001), As an Adjuvant Treatment for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Case Series. *Crit Care Explor.* 2022;10(2):e0641. Published 2022 Feb 18. doi:10.1097/CCE.0000000000000641

Yoshida et al. (2021)

Yoshida, M., Worlock, K.B., Huang, N. *et al.* Local and systemic responses to SARS-CoV-2 infection in children and adults. *Nature* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04345-x>

You, M. et al., 2021

You, M., Chen, L., Zhang, D. *et al.* Single-cell epigenomic landscape of peripheral immune cells reveals establishment of trained immunity in individuals convalescing from COVID-19. *Nat Cell Biol* **23**, 620–630 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41556-021-00690-1>

Zhang D et al., 2020

Zhang D, Li S, Wang N, Tan HY, Zhang Z, Feng Y. The Cross-Talk Between Gut Microbiota and Lungs in Common Lung Diseases. *Front Microbiol.* 2020 Feb 25;11:301. doi: 10.3389/fmicb.2020.00301. PMID: 32158441; PMCID: PMC7052046.

Zimmerman et Curtis, 2021

Zimmermann P, Curtis N, Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections, *Archives of Disease in Childhood* 2021;106:429-439

Zimmerman et Curtis, 2022

Zimmermann P, Curtis N. Why Does the Severity of COVID-19 Differ With Age?: Understanding the Mechanisms Underlying the Age Gradient in Outcome Following SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J.*

