

Etat des connaissances et hypothèses explicatives de la circulation atypique d'agents infectieux

Rencontres de Santé Publique France 2023

Session « COVID-19 et crise sanitaire : quelles conséquences sur la santé des Français ? »

Dr Armelle Pasquet Cadre-ANRS|MIE

Pr Guislaine Carcelain Université Paris Cité; AP-HP Hôpital Robert Debré

20 juin 2023



Liens d'intérêts

Cette intervention est faite en toute indépendance vis-à-vis de l'organisateur de la manifestation.

Nous n'avons pas de lien d'intérêts avec le sujet traité.

Profil saisonnier atypique d'agents infectieux en 2022-2023

- Recrudescence du nombre d'infections invasives à **méningocoque**
- Augmentation du nombre d'infections invasives pédiatrique à **Streptocoque A** en France et en Europe,
 - >50% cas post virales (grippe, VRS)
- Profil saisonnier de la **grippe** avec un début précoce, profil hospitalisation chez jeunes adultes:
 - Sévérité avec niveau > hospitalisation en réanimation et USC <65 ans
- Saisonnalité **bronchiolite** précoce, intensité >10 années précédentes

Figure 3A. Évolution par mois et par année du nombre d'infections invasives à SGA rapportées par 160 laboratoires Epibac (2018-2022, données reçues au 28/03/2023) – Enfants < 18 ans

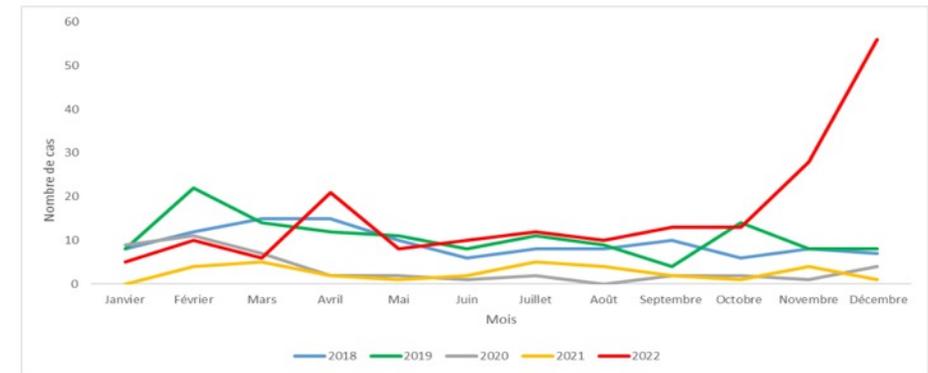
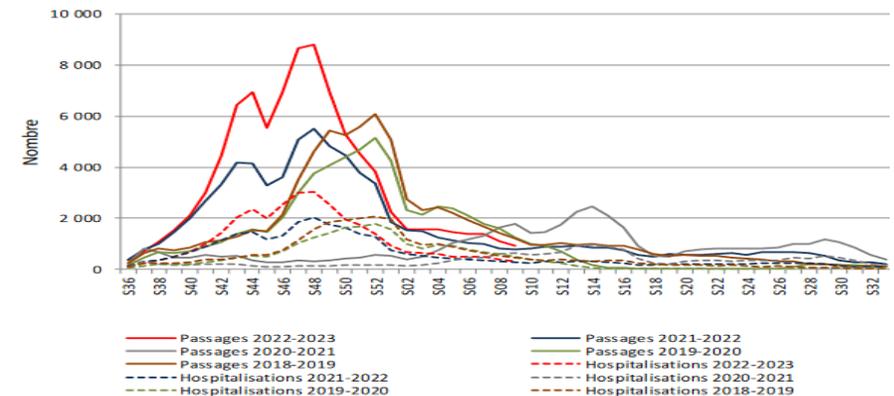


Fig.1-Passages et hospitalisations suite aux passages aux urgences* pour bronchiolite en France métropolitaine, enfants de moins de 2 ans, Saisons 2019-20 à 2022-23





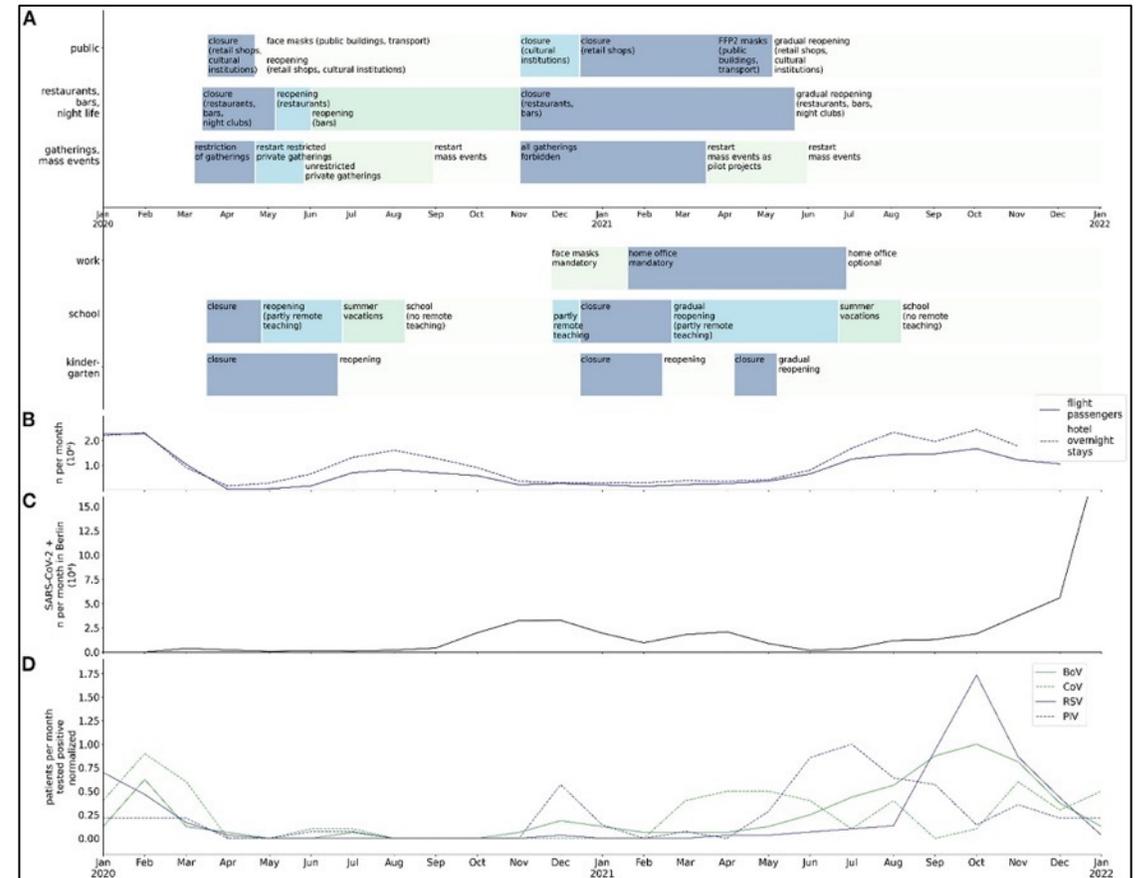
Circulation plus forte des antigènes dans une population adulte non immunisée

Hypothèses soulevées

Bronchiolites

○ Etude rétrospective qui compare les taux mensuels de détection des virus respiratoires chez des enfants hospitalisés au BCH 2016-2022

- Adultes et adolescents réservoir/transmetteurs principaux du VRS car son augmentation était concomitante de ouverture vie nocturne, restaurant, tourisme...
- Augmentation infections VRS en absence influenzae ou rhinovirus (interactions)



Prospective surveillance study on the kinetics of the humoral immune response to the respiratory syncytial virus fusion protein in adults in Houston, Texas. Vaccine 2021.

Transmission of paediatric respiratory syncytial virus and influenza in the wake of the COVID-19 pandemic. Eurosurveill. 2021.

Viral infections in hospitalized children in Germany during the COVID-9 pandemic: association with non-pharmaceutical interventions. Frontiers in paediatrics 2022.

Infections invasives bactériennes

○ Diminution du portage collectif Méningocoque suite NPI dans cadre COVID

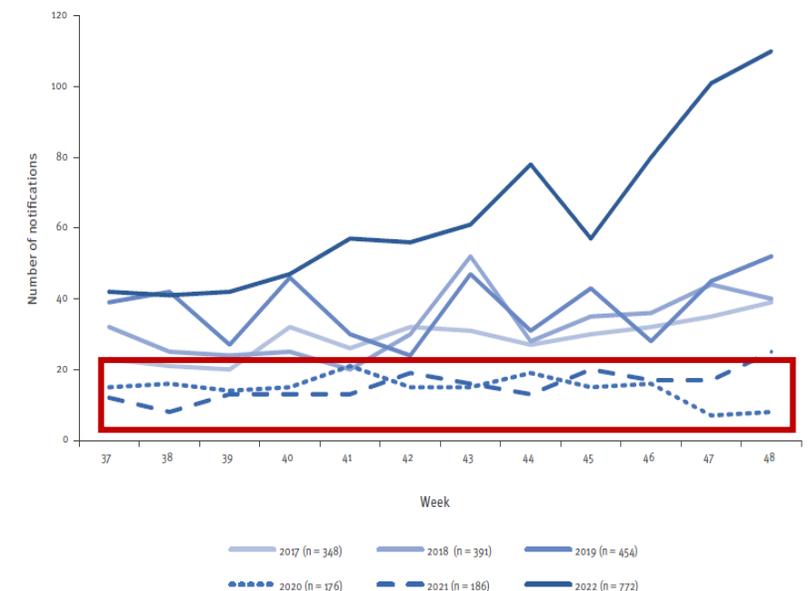
- Ac bactéricides fabriqués en réponse au portage rhinopharyngé de *N. meningitidis* avec production ultérieure d'IgG, d'IgM et d'IgA spécifiques rhinopharyngé
- Peut perdurer pendant plusieurs mois après que les souches ne soient plus détectées

○ IISGA lié au rebond épidémique viral

- Moindre exposition 2020-2022
- Rebond viral: Grippe FDR connue II méningocoque/streptocoque

FIGURE 1

Weekly laboratory notifications of invasive group A streptococcal infections, England, weeks 37–48, 2017–2022* (n = 2,327)





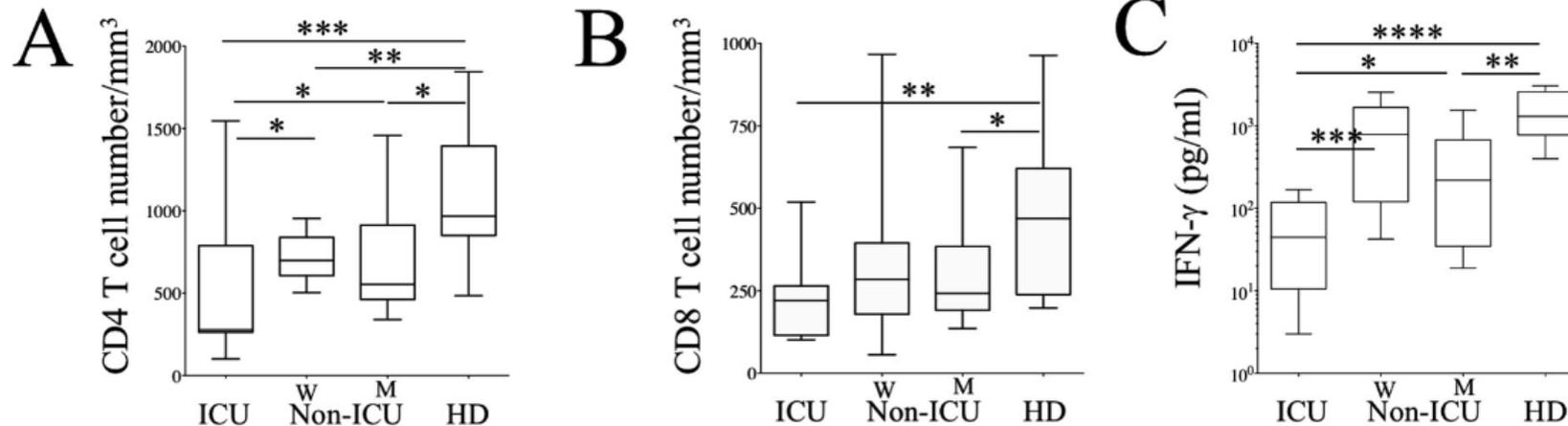
Une réponse immunitaire inappropriée

Hypothèses soulevées

Immunité post COVID

○ Dysfonction immunitaire post infection SARS-COV2

- Apoptose lymphocytes T après COVID sévère (caspase)
- Sénescence Lymphocytes T post infection bénigne/modérée
- Perdre quelques mois après infection



T cell apoptosis characterizes severe Covid-19 disease; nature 2023

Spheromers reveal robust T cell responses to the Pfizer/BioNTech vaccine and attenuated peripheral CD8⁺ T cell responses post SARS-CoV-2 infection, immunity 2023

Covid 19 induces senescence and exhaustion of T cells in patients with mild/moderate and severe disease during a 7 day interval. Preprint 2023

> 1000 cas hépatites d'origine inconnue

○ Analyse étiologique

- 38 cas, 66 témoins immunocompétents et 21 cas immunodéprimés appariés selon l'âge en UK
- **Probable co infection à adénovirus 2 et HHV6** ayant déclenche une maladie **hépatique immune médiée** chez des enfants génétiquement prédisposés (HLA DRB1*0401) mais aussi immunologiquement

Baisse infections à adénovirus chez les enfants du fait NPI Covid 2020-2022

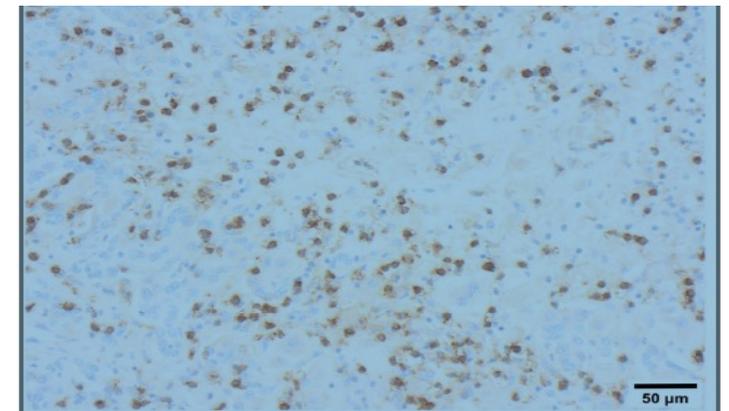
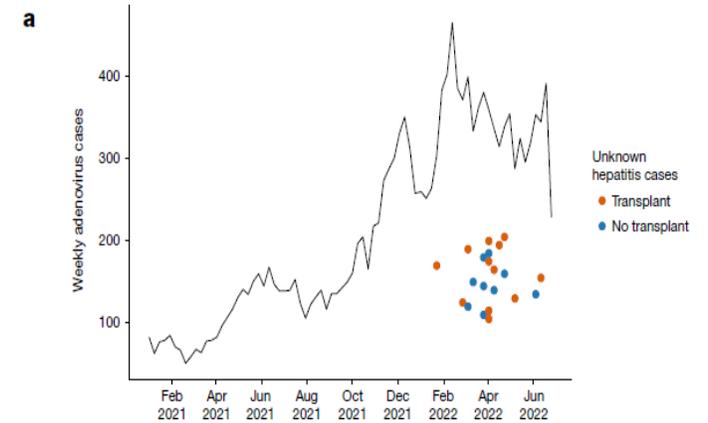


Levée des NPI: possible réplication excessive adénovirus et herpes virus au niveau hépatique= maladie hépatique immune médiée chez des enfants pré disposés

Article

Genomic investigations of unexplained acute hepatitis in children

564 | Nature | Vol 617 | 18 May 2023





Dette d'exposition aux agents pathogènes (« immune debt/gap »)

Hypothèses soulevées

- **Manque d'immunité adaptative et d'immunité entraînée suite à une exposition réduite aux pathogènes circulants : enfants < 1 an**

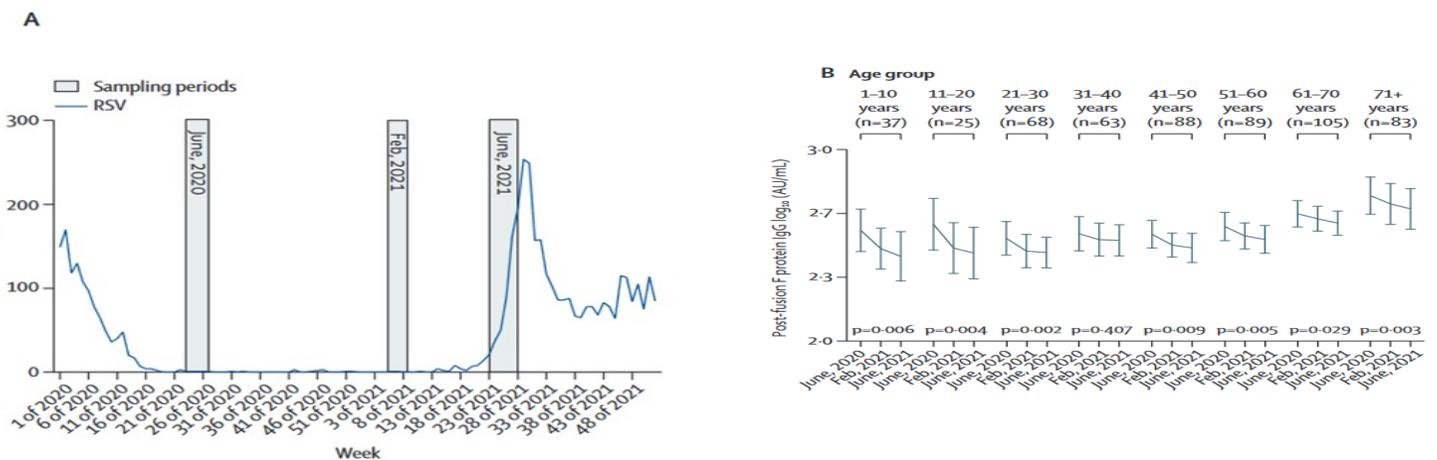
- Répertoire immunitaire s'est moins diversifié chez les enfants faute de contacts mais il va le faire + tard au grès des rencontres virales suite levée des restrictions

- **Passage d'anticorps de la mère à l'enfant: immunité passive**

- Réduction du taux d'anticorps anti-VRS (protéine F pré-fusion) et leur capacité de neutralisation chez les femmes et les nourrissons
- Nécessité expositions répétées au VRS pour maintenir des niveaux d'Ac

Infectious Diseases Now 51 (2021) 418–423

Review
 Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap?

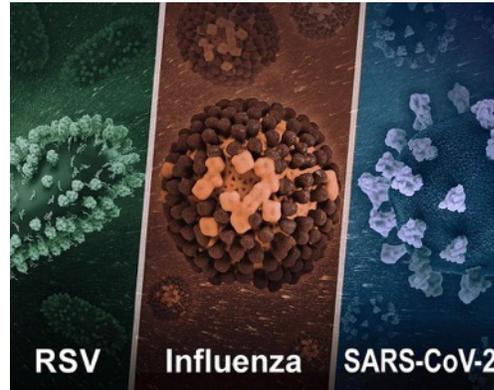


Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now*. 2021.

The role of neutrophils in trained immunity. *Immunol Rev*. 2022.

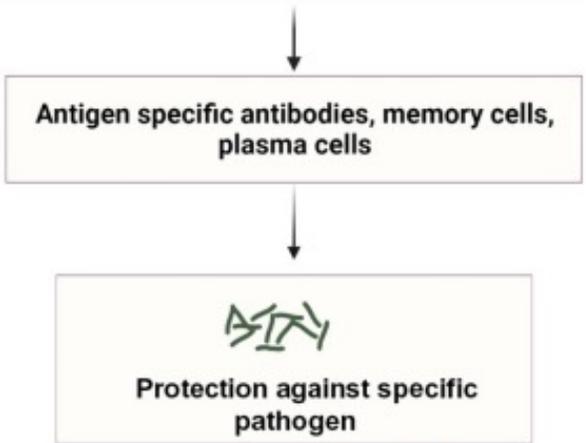
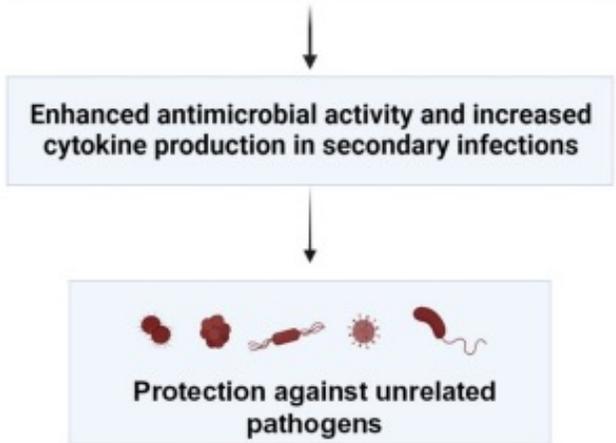
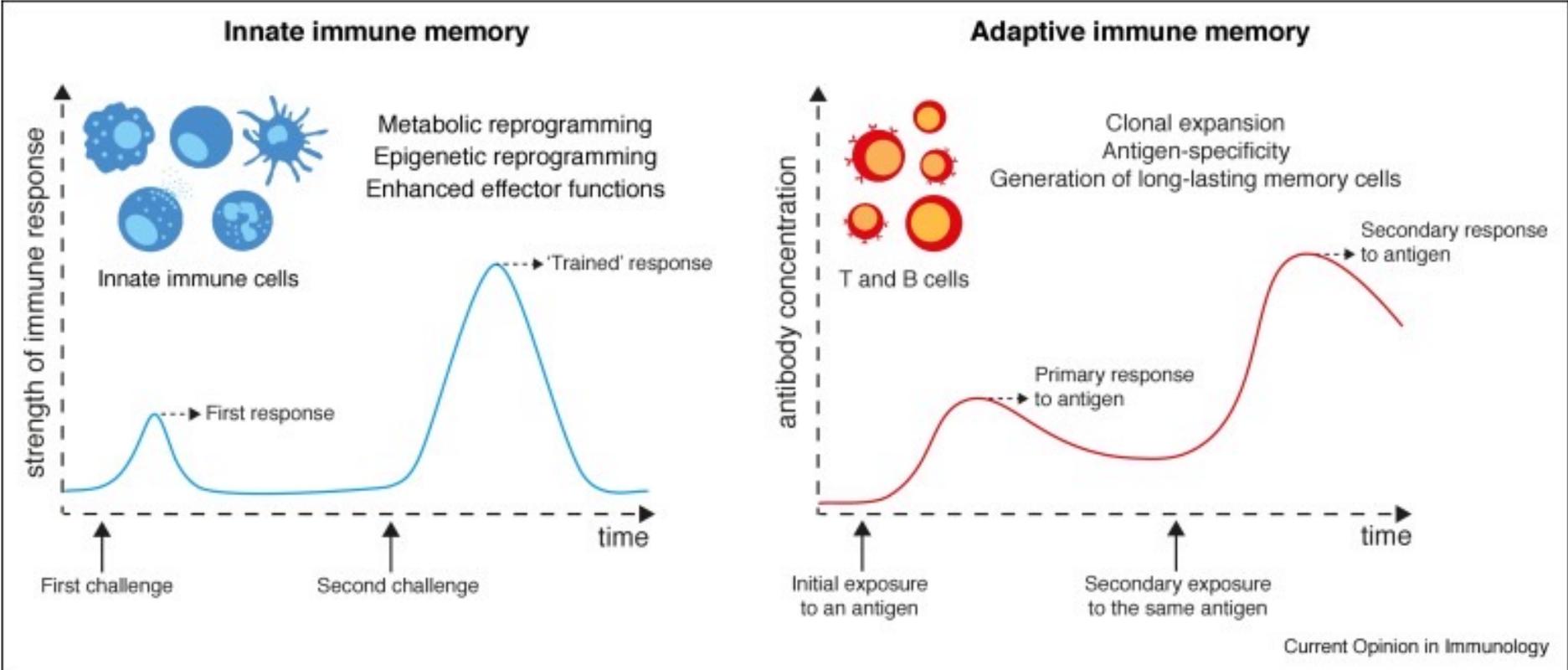
Trained Immunity: A Memory for Innate Host Defense. *Cell Host Microbe*. 2011.

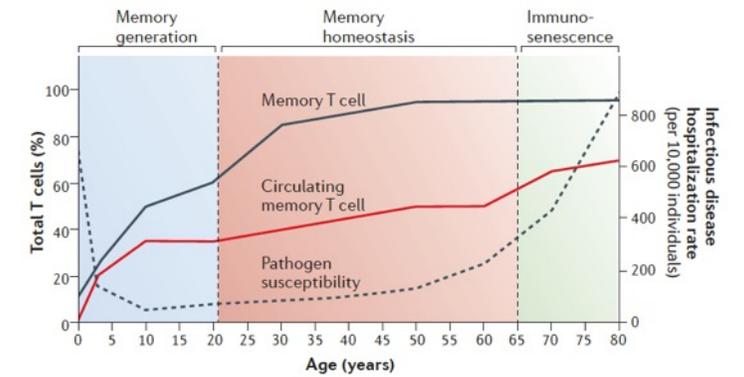
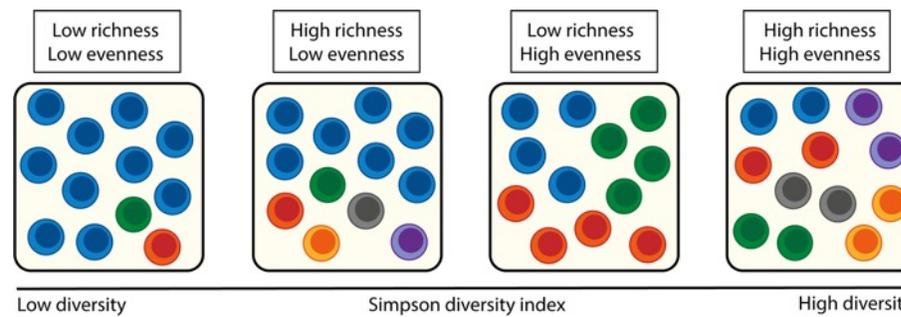
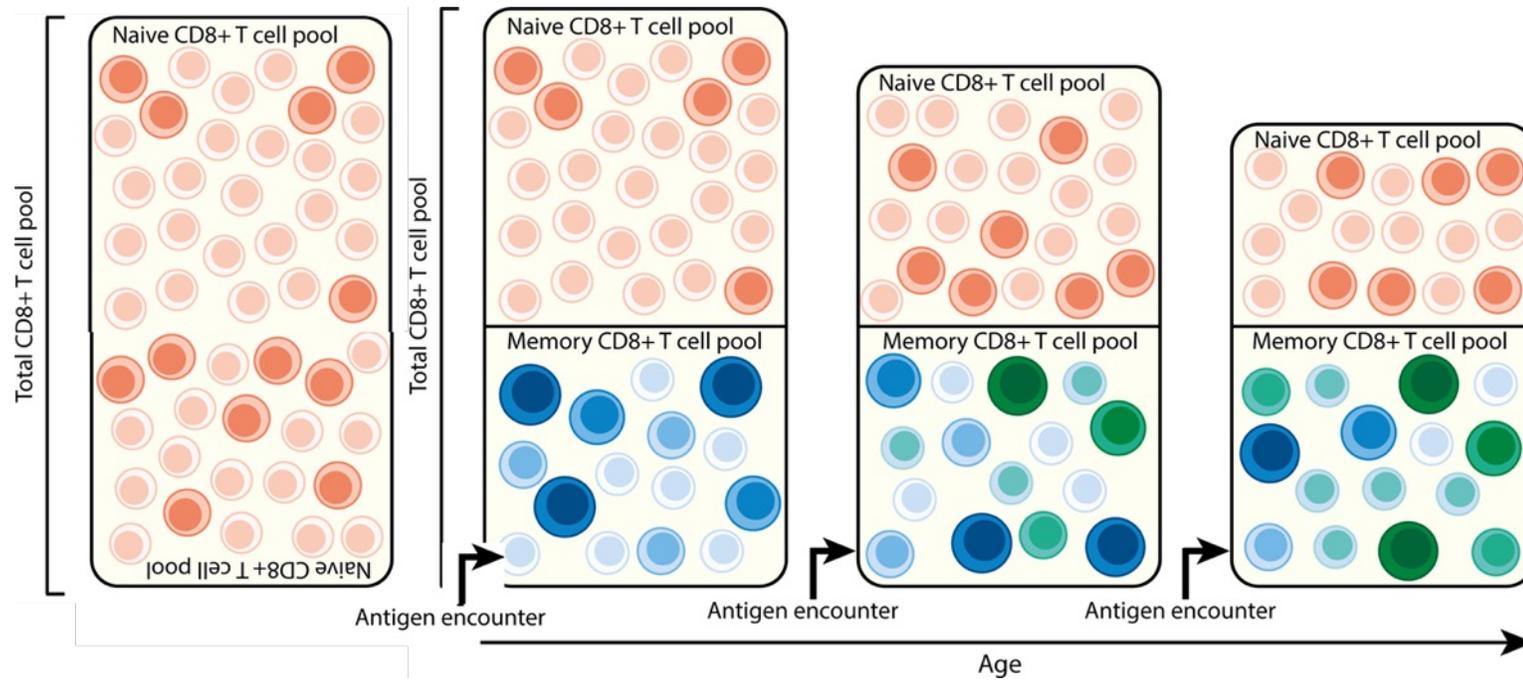
Decline of RSV-specific antibodies during the COVID-19 pandemic. *The lancet infectious disease*. 2022



Le COVID-19 a-t-il entraîné une « dette immunitaire » / VRS?

Le COVID-19 a-t-il entraîné une « dysfonction immunitaire » aggravant les autres infections saisonnières /Influenza?





Farber 2014

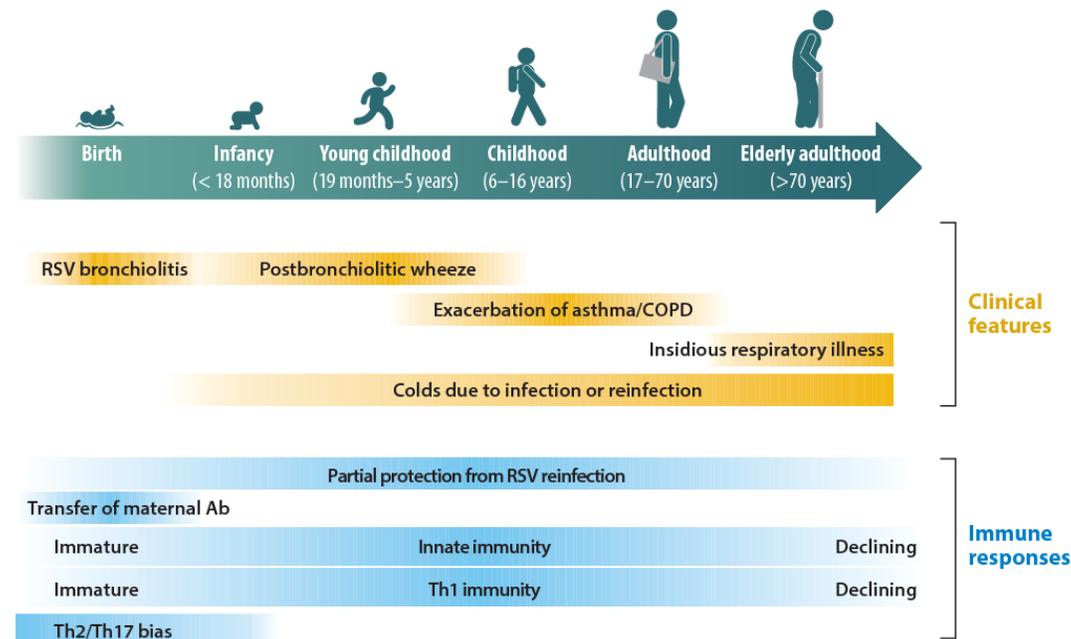
Le COVID-19 a-t-il entraîné une « dette immunitaire » VRS chez l'enfant ?

Le VRS a une transmission interhumaine par contact proche avec une personne infectée /via droplets

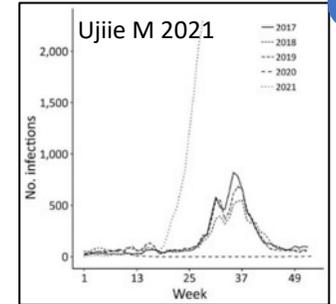
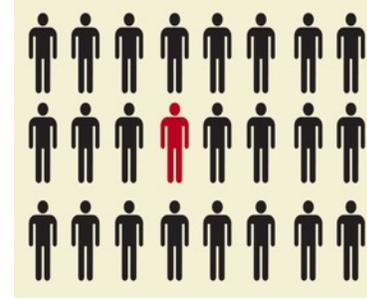
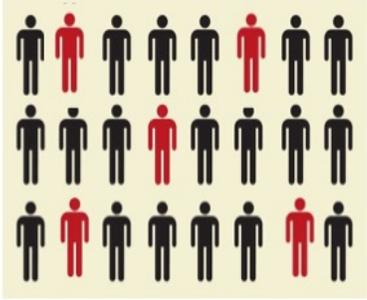
L'infection par ce virus est inéluctable chez l'homme, nous ne sortons pas de l'enfance sans avoir connu au moins une infection, réinfections tout au long de la vie :

→ Chaque année un « **pool** » d'**enfants naïfs** est infecté au cours de ses 1ères années de vie par ce virus (bronchiolite, primo-infection), c'était le cas avant le COVID et reste vrai aujourd'hui

→ Développement d'une **mémoire immunitaire innée et spécifique** mais **réinfections**



Le COVID-19 a-t-il entraîné une « dette immunitaire » VRS chez l'enfant?



Les NPI ont limité la transmission du SARS-CoV-2 mais aussi des autres pathogènes ayant le même mode de transmission, **avec en particulier une augmentation post covid pour le VRS :**

- du nombre d'enfants sans mémoire immune spécifique et innée, sans anticorps maternels
- du nombre d'adultes sans mémoire immune spécifique et innée récente

A l'arrêt des NPI le VRS a circulé dans un **pool de sujets non/moins bien immunisés plus grand:**

⇒ + d'infections à tous les âges → + d'infections des plus fragiles (i.e formes sévères)

Phénomène normal, transitoire, contrôlable, >< vaccination ++++

NPI justifiées en situation d'infection sévère (individus / structure hospitalière)

Le COVID-19 a-t-il entraîné une « dysfonction immunitaire » aggravant les autres infections saisonnières ?



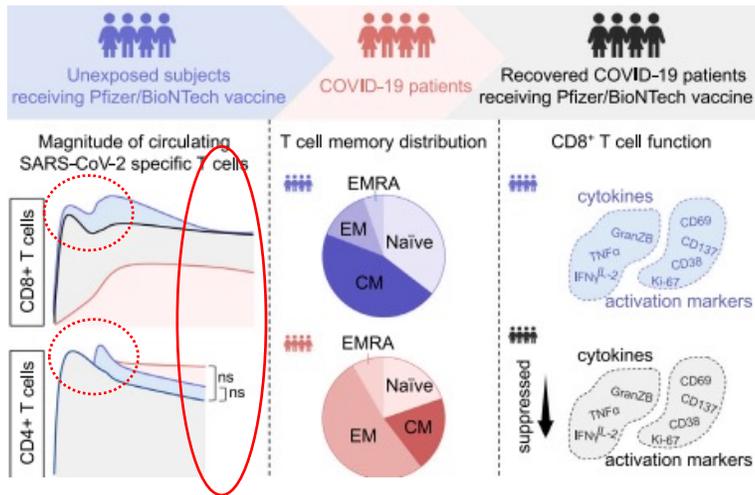
Immuno-suppression induite par des virus:

- infection des cellules immuno-compétentes,
- synthèse de protéines virales immunosuppressives

- | | | |
|-------------|---|-------------------------------|
| - Rougeole: | cellules mémoires / anergie | >> Complications bactériennes |
| - CMV: | neutropénie / atteinte MO | >> Complications bactériennes |
| - HIV : | déficit T CD4 / infection des cellules CD4+ | >> SIDA |

Effet d'une infection par le SARS-CoV-2 sur une vaccination secondaire

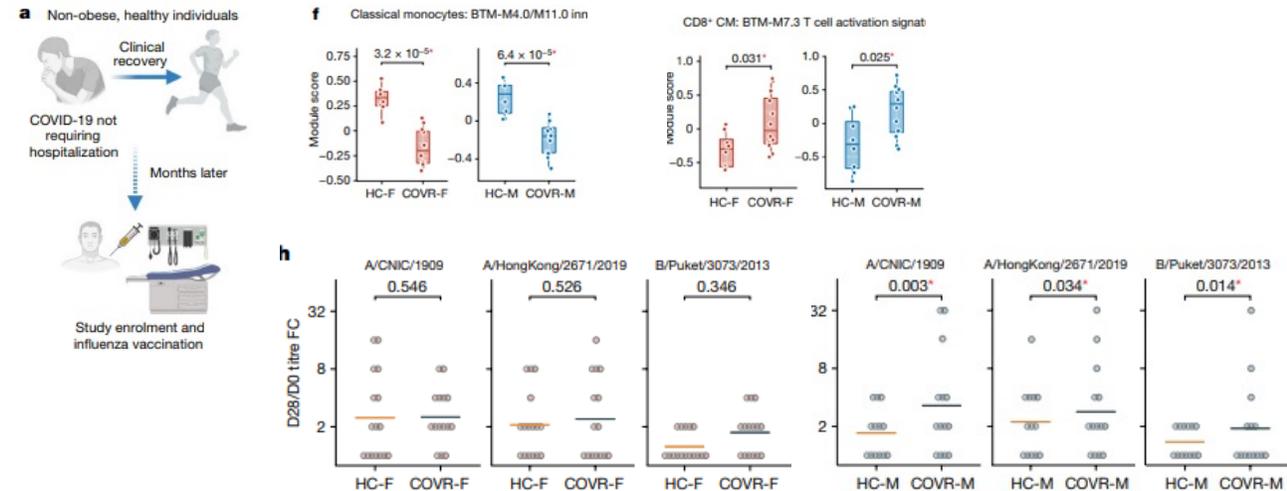
Vaccination Pfizer/BioNTech SARS-CoV-2, Gao 2023



infection SARS-CoV-2 + vaccin SARS-CoV-2

- Réponse T CD8+ plus faible au pic
- T CD8+ fonction et activation plus faibles

Vaccination Influenza, Sparks 2023



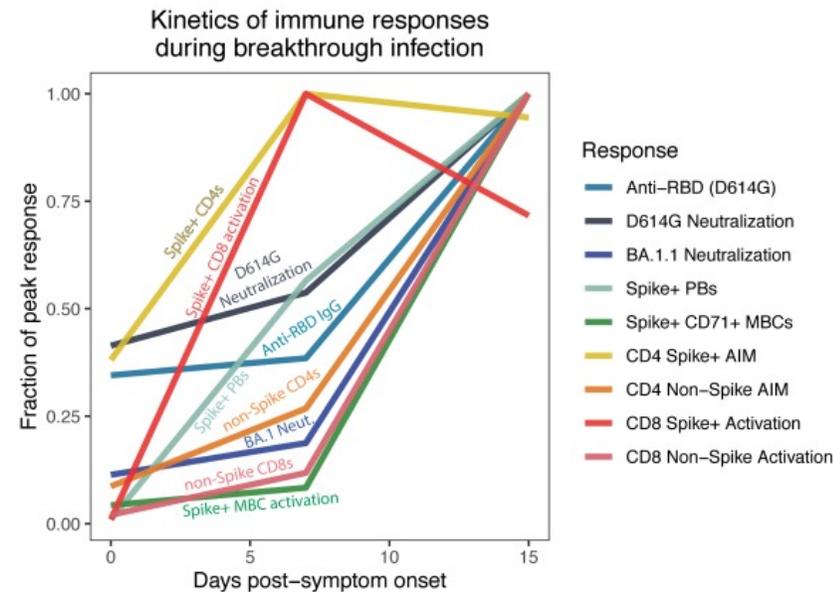
Infection SARS-CoV-2 + vaccin Influenza

- Plus forte réponse innée
- Plus de plasmablastes et anticorps spécifiques





- Les sujets réinfectés ou vaccinés éliminent le virus plus rapidement que lors d'une 1^{ère} infection
Kissler 2023
- Une vaccination préalable augmente les réponses immunes lors d'une infection SARS-CoV-2
Painter 2023



activation précoce des cellules T mémoires
forte production d'anticorps neutralisants

En conclusion

Circulation atypique d'agents infectieux post COVID-19 :

- Beaucoup d'Hypothèses et peu de certitudes
hypothèses difficiles à démontrer expérimentalement
contexte de modification permanente de l'épidémie
- « Dette d'exposition » liée aux NPI (et non au COVID)
dans un contexte justifié de ces mesures
- La vaccination protège :
du SARS-CoV-2, de la « dette d'exposition » (immunité entraînée + spécifique)

