

# Risques et perspectives pour les personnes avec trisomie21 face à la pandémie COVID-19



JMT21-2020

Paris, 20 mars 2021

**J London**

Université de Paris, BFA, UMR-CNRS851



# La population des personnes avec trisomie 21 en France

Les données (provenant de plusieurs registres de malformations) rédigées par Rémi Bertrand et publiées le 28 mars 2018 (Inserm-CNRS) donnaient de **38 700 à 49 100** personnes avec T21 fin 2017,

- **50% d'entre elles de plus de 40 ans**
- 30% entre 20 et 40 ans
- 20% de moins de 20 ans

**Les taux de survie** étant estimés à: 97-90% entre 1 et 20 ans

90-80% entre 20 et 40 ans

80-73 % entre 40 et 50 ans

73-50% entre 50 et 60 ans

16% à 70 ans

Selon l'étude **2021** par De Graaf, Buckley et Skotko (*Eur J Human Genet*, 2021, 9, 402-410), il n'y aurait en **2015** en France que **35 684** personnes dont **25% de moins de 20 ans et 42% de plus de 40 ans.**

# LE VIRUS COVID-19

Les coronavirus appartiennent à la famille des virus à ARN simple brin qui incluent les virus de la grippe, la rage, la rougeole, Ebola. Le génome de SARS-CoV-2 se compose d'un filament **d'ARN** qui porte 29 981 bases codant pour **9 860 acides aminés**, conduisant à la production de **20 protéines dont 4 de structure** et 16 protéines codées par des séquences de l'ARN viral dont la protéine qui permet la **réplication du virus**. Lorsque le virus se réplique (copie son ARN), il est sujet à de **fréquentes mutations** qui conduisent à des variations génétiques au hasard sur lesquelles la sélection naturelle peut agir.

## Le SARS-Cov-2 en détail

Comprendre la structure du virus devrait aider au développement d'un vaccin contre le Covid-19

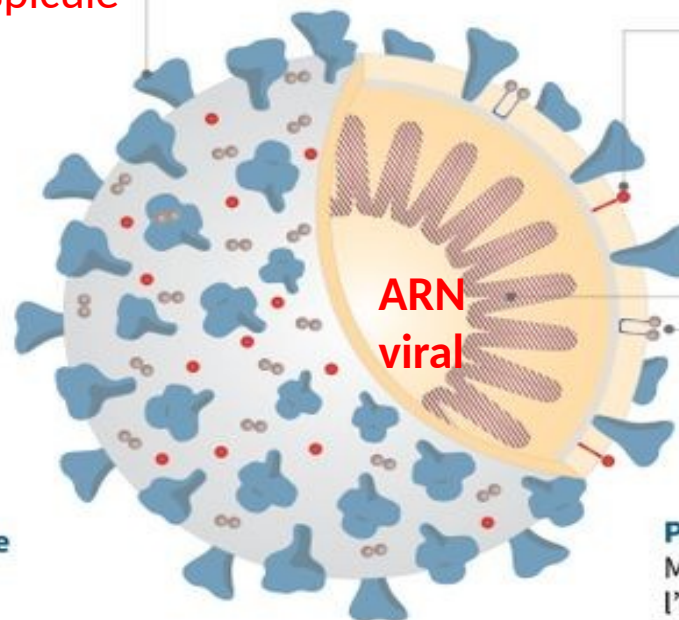
### Protéine S

Pointe permettant au virus de s'accrocher à une cellule hôte et d'y entrer

S: Spike ou spicule

Le nom du virus provient du latin «corona» qui signifie «couronne», en référence à la forme que les pointes lui donnent lorsqu'il est observé au microscope

**Le SARS-CoV-2, virus à l'origine du Covid-19, appartient à la famille des coronavirus**



### Protéine E

Enveloppe servant à l'assemblage des nouveaux virus et à l'éclatement des cellules hôtes

### Protéine N

La nucléocapside contient l'acide ribonucléique (ARN), le code pour que le virus se multiplie

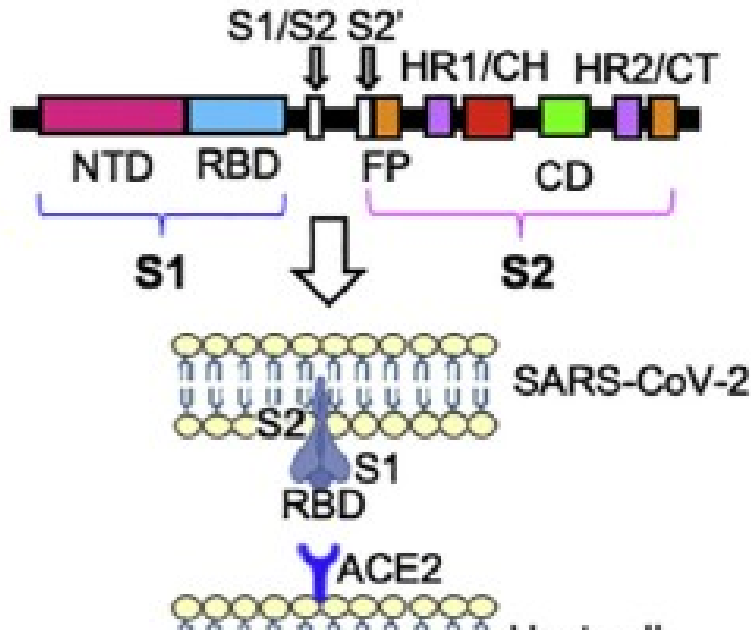
### Protéine M

Membrane maintenant l'ensemble. Joue un rôle important dans la coordination entre les autres protéines

## Spike (S) protein

Binding to host cells & entry

Major target of COVID-19 vaccines



La protéine S est composée de 2 sous unités:

- S1 responsable de la liaison aux récepteurs sur les cellules humaines en particulier la région RBD (receptor Binding Protein)
- S2 qui permet la fusion entre le virus et la cellule hôte

La protéine S est la pièce centrale de la capacité du virus à infecter une cellule et, par son exposition à l'extérieur de l'enveloppe virale, elle est la cible de la réaction immunitaire, naturelle ou vaccinale car elle est très immunogène contrairement aux autres protéines du virus.

Le virus utilise pour entrer dans les cellules hôtes, la protéine ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2).

Une seconde protéine de l'hôte intervient après la fixation de la protéine S sur ACE2 : l'enzyme **TMPRSS2** qui coupe la protéine virale Spike en plusieurs endroits pour permettre au virus de pénétrer dans la cellule.

**Les gènes pour ACE2 et TMPRSS2 sont sur le chromosome 21**

# Les mutations, les variants

la mutation **N501Y**(**variant anglais** B.1.1.7) signifie que, sur le 501<sup>e</sup> acide aminé de la protéine **S**, une asparagine (N) a remplacé une tyrosine (Y). **La protéine S de ce variant a 11 fois plus d'affinité pour le récepteur ACE2 que la protéine S initiale** (Wuhan).

De la même manière, **E484K** (**variant sud-africain**) mais aussi présent dans le variant Britannique) signifie qu'un acide glutamique (E) a remplacé une lysine (K) sur le 484<sup>e</sup> acide aminé de la protéine S.

Ces mutations suivies dans le temps conduisent à des **lignées** de virus visualisables comme des branches dans l'arbre généalogique du virus.

Sur ces branches, un groupe de virus partageant un même ensemble de mutations est appelé **variant**.

Ainsi le variant Britannique contient au moins les mutations **E484K, N501Y, P681H**

Sud-africain

**E484K, N501Y, K417N/T**

Américain

**L452R** S13I, W152C

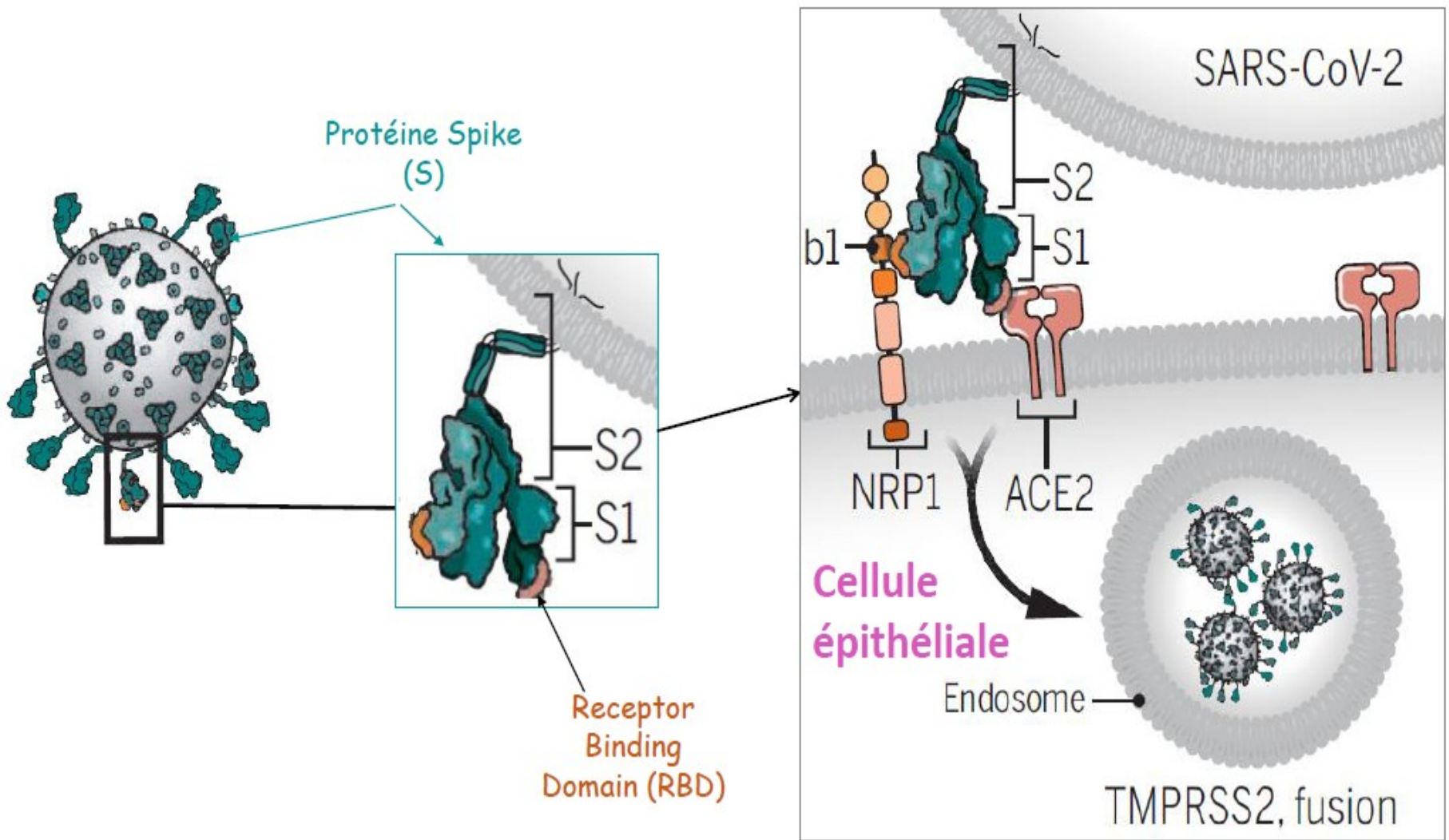
Breton

9 mutations dans la S et 3 dans la E

**Suivant la position des mutations dans les régions de la protéine S le virus sera plus ou moins contagieux et plus ou moins agressif.**

**Le variant breton a des mutations sur deux protéines du virus la S sur une autre. Ce variant semble atteindre très vite les voies pulmonaires et échapperait ainsi à la détection naso-pharyngée**

# Entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule



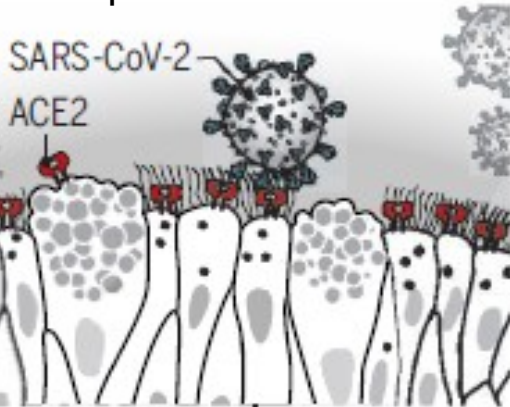
**Pr. Samira FAFI-KREMER**

CHU- Strasbourg

# Phases clés de la progression de la maladie



Infection des cellules épithéliales à ACE2 des voies respiratoires supérieures

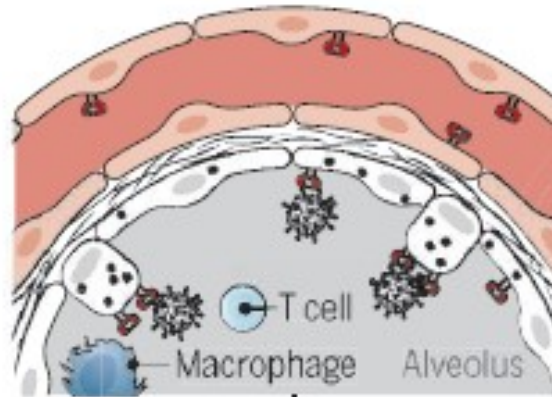


Presymptomatic/asymptomatic



Infection des cellules épithéliales alvéolaires exprimant ACE2 des voies respiratoires inférieures

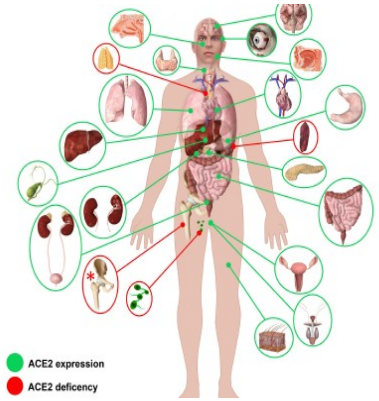
**PNEUMONIE**



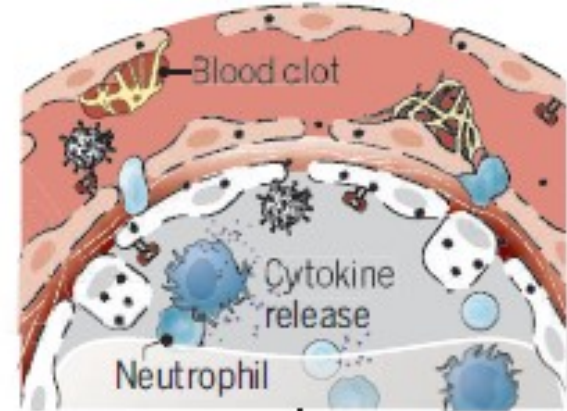
Day 1

**Symptomatic** Early phase

**Maladie sévère** avec destruction de la barrière épithélium-endothélium **hyperinflammation**; atteinte possible d'autres organes ayant des cellules à ACE2



● ACE2 expression  
● ACE2 deficiency

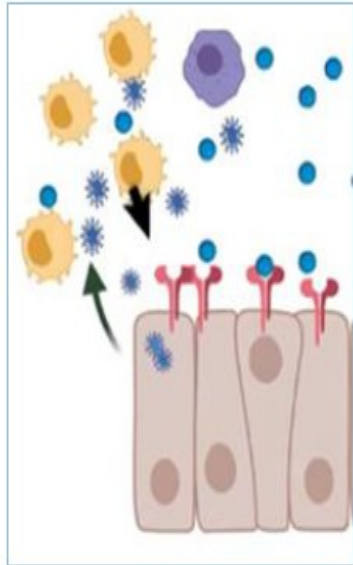


Days 7 to 10

Late phase

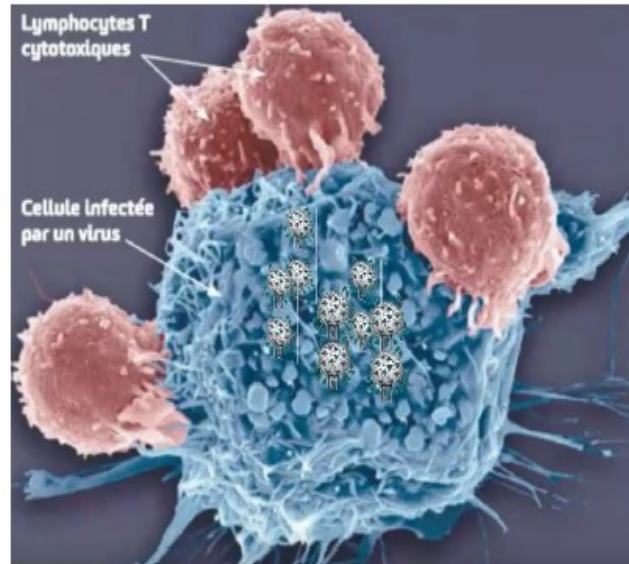
# La réponse immunitaire

Réponse innée  
(immédiate non spécifique)

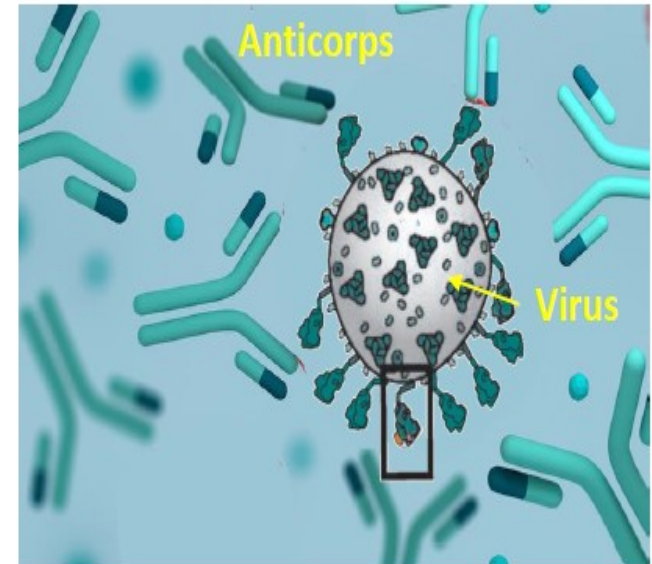


Réponse adaptative (spécifique) → réponse mémoire

Réponse cellulaire T



Réponse humorale (=anticorps)



Heures  
0 6 12

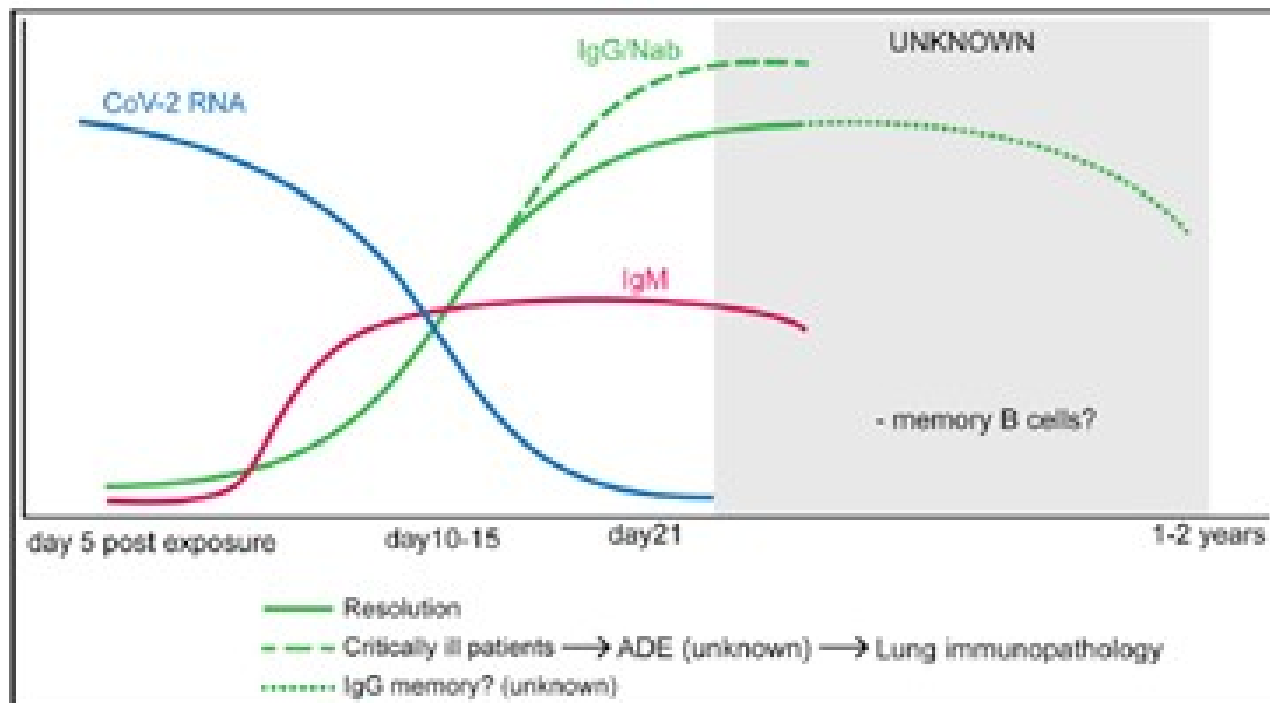
Jours  
1 3 6

Délai depuis le  
début de  
l'infection



# Immunology of COVID-19: Current State of the Science

Immunity 52, June 16, 2020



# Quand le système immunitaire s'emball

Si le mécanisme provoquant les effets les plus graves du Covid-19 est encore à l'étude, certains scientifiques suggèrent qu'une réponse excessive du système immunitaire d'un patient pourrait être la cause de sa mort

## Choc cytokinique

Une réaction immunitaire trop forte

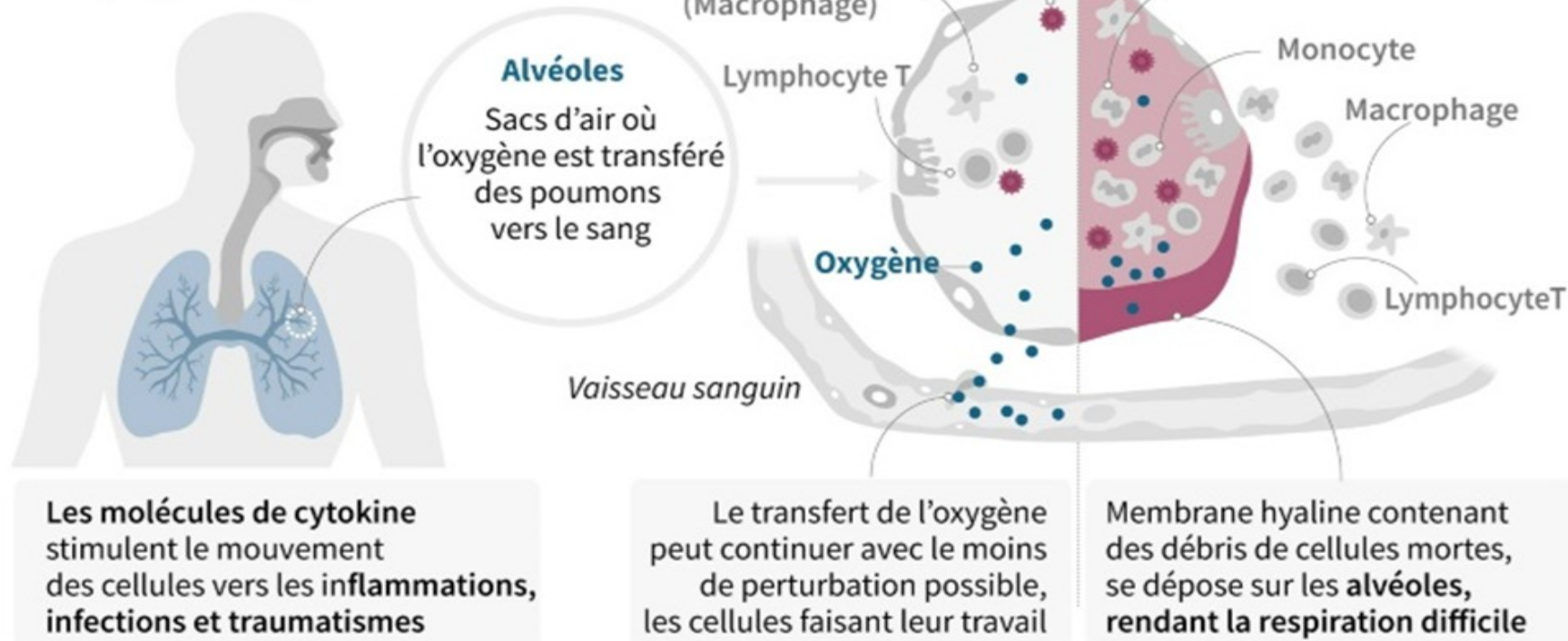
- ▶ Remarqué chez des malades de la grippe, du SARS et du MERS
- ▶ Également visible dans des maladies non contagieuses comme la sclérose en plaques ou la pancréatite

## Réaction protectrice

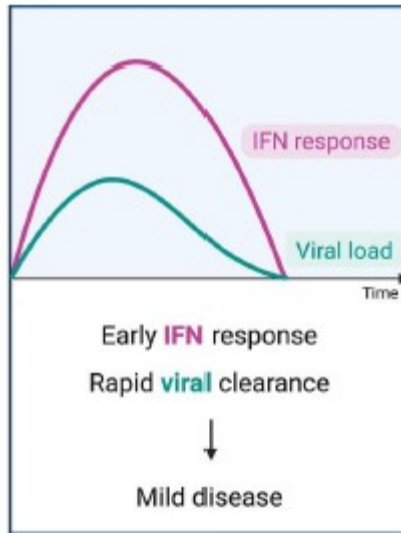
Les cellules immunitaires sont présentes sur l'infection en nombre suffisant

## Réaction excessive

Les cytokines activent trop de cellules immunitaires, menant à une hyperinflammation



Stimulation précoce de la  
réponse IFN

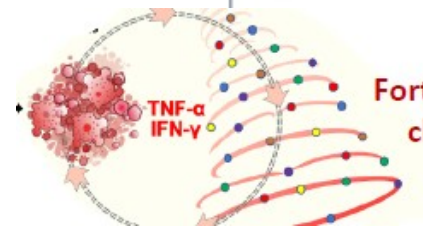
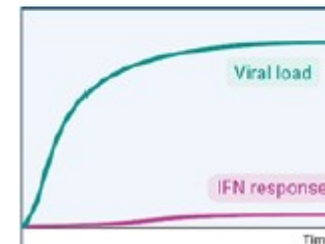
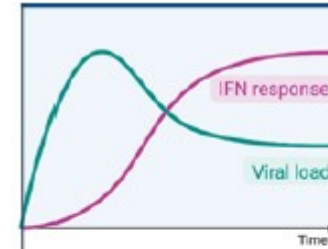


**Elimination rapide  
du virus**



**Peu ou pas de symptômes**

Production **retardée**  
ou **absente** de l'IFN  
type 1



Forte production de **cytokines** et  
**chémokines** inflammatoires

**Emballement, hyper-  
inflammation = COVID sévère**

**Pr. Samira FAFI-KREMER**

CHU- Strasbourg

# Facteurs de risque pour COVID19 dans la population générale

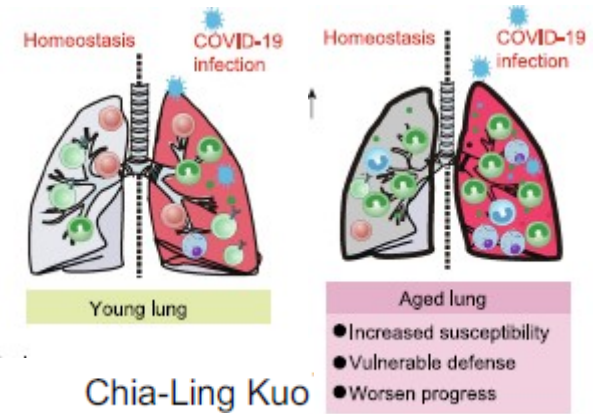
## • Age:

> 85 ans: 10-27% ; 65-84 ans: 3-11%; 55-64 ans: 1-3%; 20-54 ans: <1%

**plus d'hommes que de femmes** (**attention**: pas vrai pour le variant anglais)

**Comorbidités**: obésité, diabète, épilepsie, problèmes pulmonaires, hypertension, maladie d'Alzheimer.....

**MAIS Attention**: il y a des personnes de moins de 60 ans sans facteur de risque qui peuvent faire des formes sévères et même mortelles surtout avec les variants:



Chia-Ling Kuo

July 2020

## et chez les adolescents et enfants?

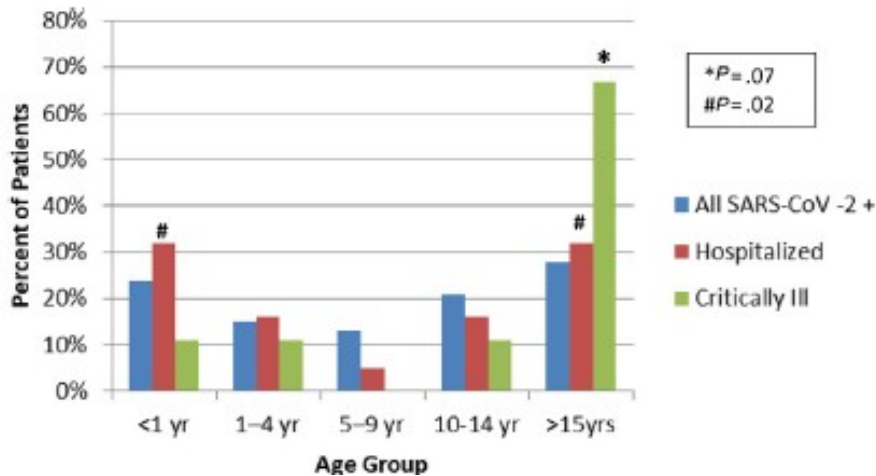
Plusieurs études

**A) 1 étude chinoise de Wuhan** entre fin janvier et fin février 2020  
171 enfants (âge moyen 6.7 ans **1 mort**)

**B) 1 étude franco-suisse** entre 22/03 et 30/04: 35 enfants (15 entre **6-10 ans** et 16 entre **11-16 ans**) importants problèmes cardiovasculaires, pas de mortalité

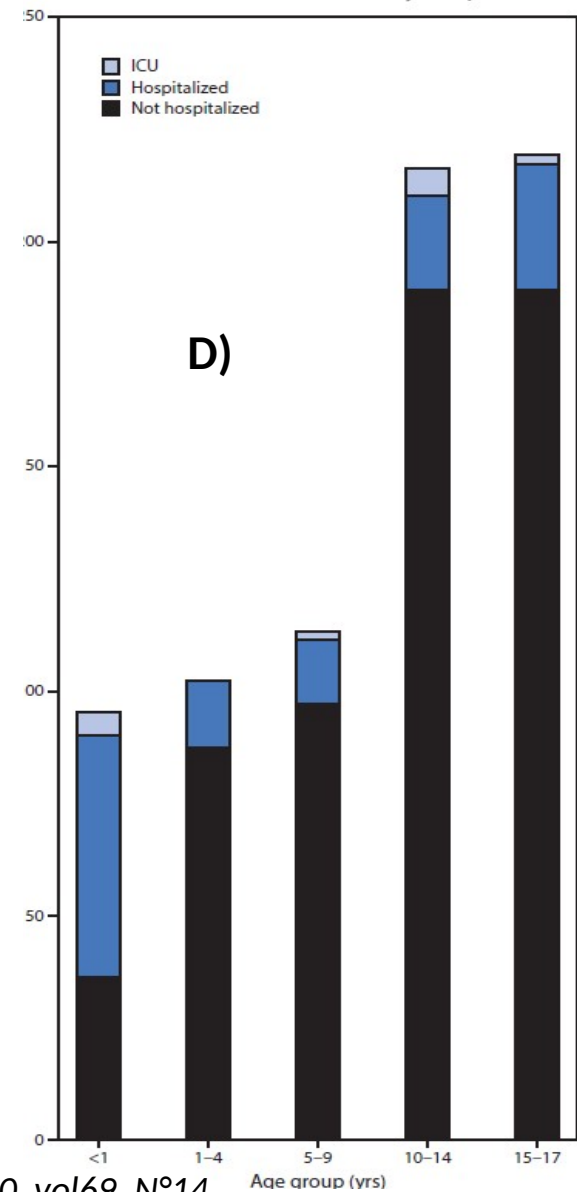
# C) Deux études américaines

C) De Biasi New York 2020



177 enfants dont quelque uns de moins de 4 ans et des adolescents hospitalisés voir en situation critique

D)



Bialek S MMWR avril 2020, vol69, N°14

Très grosse étude avant avril 2020

1.7% des personnes sur 149.000 sont des patients de moins de 18 ans

Parmi les 95 enfants de moins de 1 an, 59 ont été hospitalisés

Il y a eu 3 morts sans précision d'âge /ou de comorbidités

# Facteurs de risques chez les personnes avec T21

## A) Comorbidités

Certaines de ces comorbidités sont reconnues maintenant comme facteurs de risques dans la population générale

Cardiopathies congénitales, anatomiques en particulier du tractus respiratoire, les **apnées du sommeil**, le **diabète**, l'**obésité**, **vieillesse précoce**

## B) Risques d'infection virales /bactériennes

*(specific susceptibility to COVID-19 in adults with DS, NeuroMol Med march 2021)*

- Plusieurs études ont montré leur sensibilité aux virus de la grippe (influenza) et surtout **au virus respiratoire (RSV)**, aux **pneumonies** (streptocoques), aux infections cutanées (champignons) et aux infections chroniques inflammatoires du périodonte
- **Lors de la pandémie H1N1 en 2010**, une étude publiée (*Perez-Padilla R et al emerging Inf Dis 2010*) venant de Mexico montrait pour la population avec DS (60 personnes/45 800) des augmentations de 6 fois pour les hospitalisations, de 8 fois pour les intubations et de 230 fois pour la mortalité!!! De plus les patients étaient plus jeunes (15.2/41.6)
- **Un article récapitulant 12 études de cohortes dans 10 pays chez des enfants** (*Beckhaus AA et al Pediatrics 2018*): 3662 enfants avec DS contre 1.100 000 contrôles: augmentation de: 11% des hospitalisations, du temps d'hospitalisation et de 38% de la mortalité

# Specific Susceptibility to COVID-19 in Adults with Down Syndrome

## Niveau cellulaire

Inflammation

Hyper-réponse aux interférons

Réponses altérées aux lymphocytes T

Réponses altérées au système du complément

Vieillessement accéléré

## Les niveaux de réponses du système immunitaire

Réponses anticorps dérégulées

Immunité innée dérégulée

Immunité acquise dérégulée

Susceptibilité au COVID-19 augmentée

## Le niveau du patient

Comorbidités spécifiques

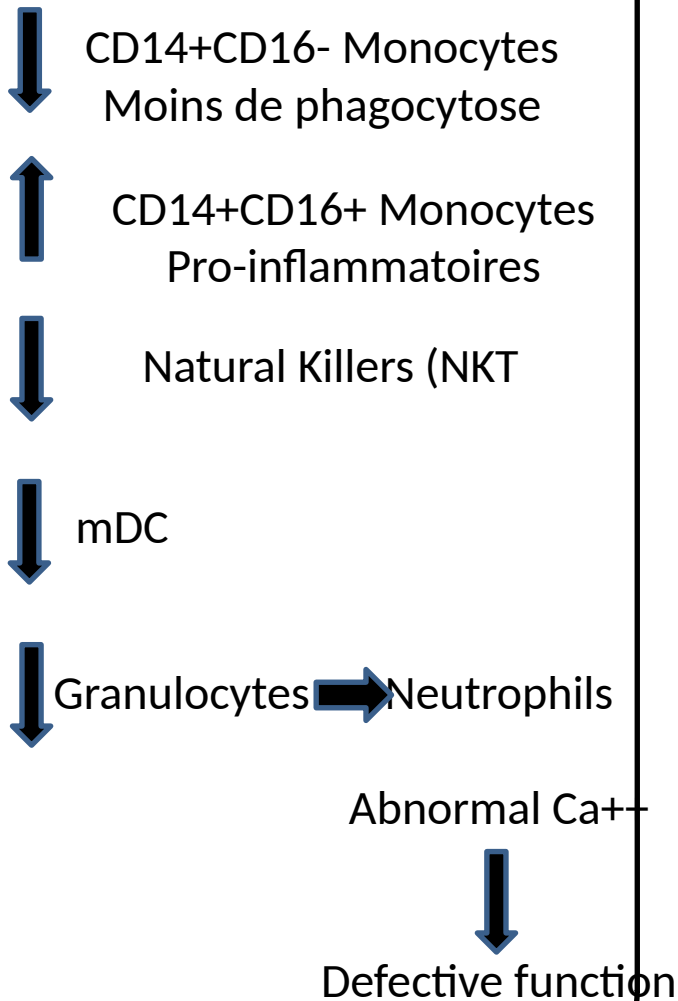
Réponses aux vaccinations

Responses aux médicaments

Conditions sociales, lieux de vie

**Augmentation de la susceptibilité au COVID19 des personnes avec T21/DS**

# Immunité innée



# Down's syndrome

## Réponse humorale

Total IgG titers  
↓  
Saliva IgA, IgG

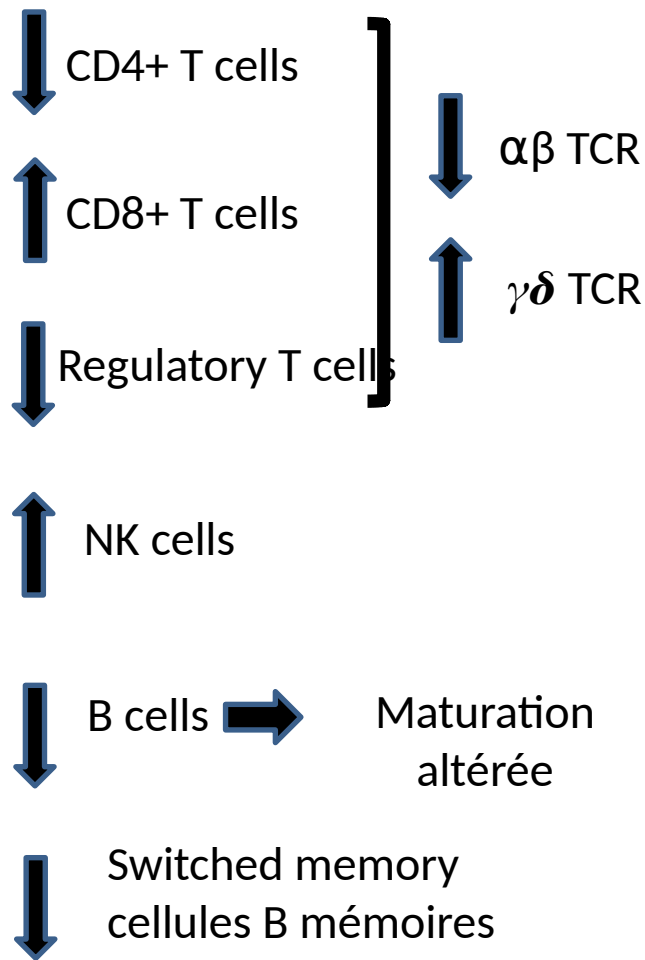
↓  
, IgG2  
, IgG4  
IgM

↑  
, IgG1  
, IgG3  
IgA

Nécessite  
plusieurs rappels  
après les

vaccinations ??

# Immunité adaptative



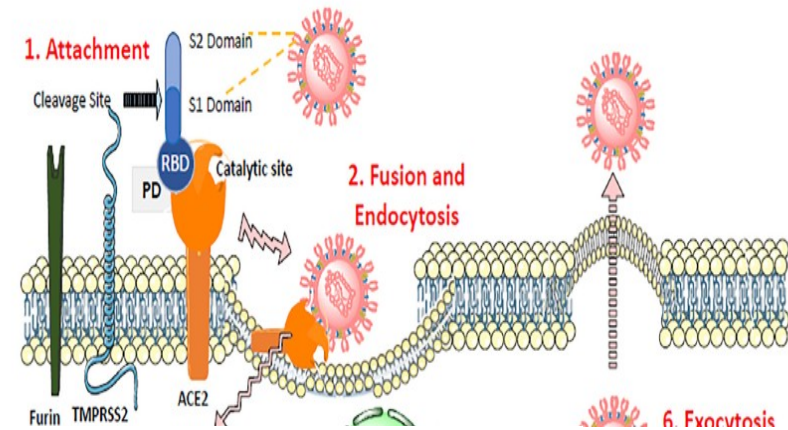


# Les gènes du chromosome 21 impliqués

R. Poduri, et al.

Cellular Signalling 74 (2020) 109721

Les gènes qui contrôlent directement ou indirectement l'entrée du virus via: **ACE2 et TMPRSS2**  
**TMPRSS2 est sur le chromosome 21**

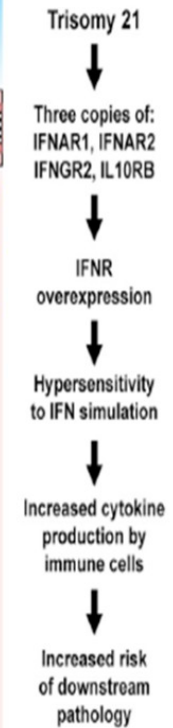
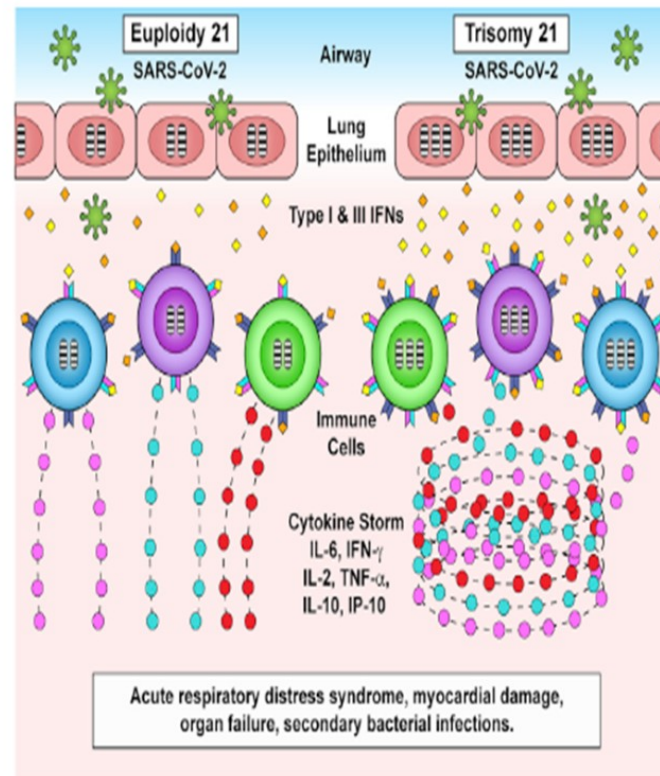


**4 gènes du chromosome 21**  
 sont des **récepteurs aux interférons**  
 (IFNAR1, IFNAR2, IFNGR2, IL10RB)

Les interférons sont produits par les cellules en réponse aux infections virales et bactérienne et par conséquent il y a une activation constante de la signalisation aux interférons

**Taux élevés de cytokines pro-inflammatoires**

IL-6, TNF $\alpha$



Espinosa J 2020

# Les études concernant DS et COVID19

- Étude belge , mai 2020
- Etude italienne mai 2020
- Opinions et alertes: Espinosa J mai 2020; Dard R et al juin 2020
- Étude T21 RS en juin-juillet 2020
- Octobre 2020: étude américaine (Mont Sinai),  
étude de cohorte britannique (étude de cohorte)
- Décembre 2020: étude italienne sur deux enfants (14 ans et 34 mois)
- Janvier 2021: étude américaine sur adolescents et bébé ( 3 de 14, 15, 17 ans et 1 de 10 mois.
- Février 2021 étude iranienne
- Février 2021: étude de cohorte en France

# Les études concernant trisomie 21 et COVID19:

## Études de quelques cas et études plus larges (T21RS et de cohortes)

### 1) Are patients with Down syndrome vulnerable to life-threatening to COVID-19

La première étude (belge) en Europe

Acta Neurologica Belgica

<https://doi.org/10.1007/s13760-020-01373-8>

Étude observationnelle dans un lieu de résidence pour personnes avec DI

Dans cette résidence il y a eu un cluster de 22 personnes dont 5 avec T21/DS testées positives au COVID19.

Les personnes non T21 ont eu des signes légers ne nécessitant pas d'hospitalisation

**5 personnes avec T21 sont 4 femmes entre 48 et 62 ans et un homme de 43 ans; l'homme n'a pas eu de signes cliniques, les 4 femmes ont eu des signes cliniques nécessitant l'hospitalisation, trois ont guéri, la troisième n'a pas répondu au traitement et est décédée.**

Cette étude montre pour la première fois par une publication que la trisomie 21 est un facteur de risque ainsi que l'âge.

### 2) Étude italienne (*Vita S et al Int J Inf Dis. 2021 mais reçu le 3 juillet 2020!*)

Deux femmes de 59 et 49 ans avec des comorbidités, la plus âgées est décédée

### 3) Etude américaine: St Jude children's research hospital, Tennessee

Newmann et al *J. Pediatrics* août 2020 publié en 2021

3 adolescents de 17, 15 et 14 ans et un bébé de 10 mois.

- Les trois adolescents avaient des anomalies cardiaques, de l'obésité et des apnées du sommeil, celui de 17 ans est resté 23 jours à l'hôpital, les deux autres entre 2 et 4 jours
- Le bébé avait eu une tétralogie de Fallot et de l'apnée du sommeil, il est resté 7 jours à l'hôpital

### 4) Etude hôpital Mont Sinai New -York lors de la COVID-19 entre 1/03 et 28/04 2020

L. Malle et al in *Genet in Medecine* en ligne octobre 2020 et publié *Genetics in medicine*, 23,3 march 2021

- 7246 personnes (âge moyen 54 ans) hospitalisées dont 12 avec DS :

1 de moins de 4 ans, 2 entre 15 et 24 ans, 1 de 32ans, 2 autour de 50 ans et 4 de plus de 55 ans

La plupart des 7246 contrôle sont sorties de l'hôpital

**MAIS parmi les 12 avec DS, 4 sont décédées**

**et la durée d'hospitalisation a été 2 fois plus longue**

### 5) Étude iranienne de Shiraz Emami et al. *Neurological Sciences* fev 2021

- 4,851,000 personnes entre 19/02 et 20/11 2020
- 37,968 avec COVID-19 dont 18 avec T21 (11 hommes et 7 femmes).
- Dans la population générale avec COVID-19: 1 mort et dans les 18 avec T21: **8 morts soit 44%!!**

## ENQUETE DE T21RS AUPRES DES PERSONNES AVEC T21 ET COVID-19



801 cas (dont 422 cas d'hospitalisation)  
60% des 801 cas ont récupéré  
14% sont décédés

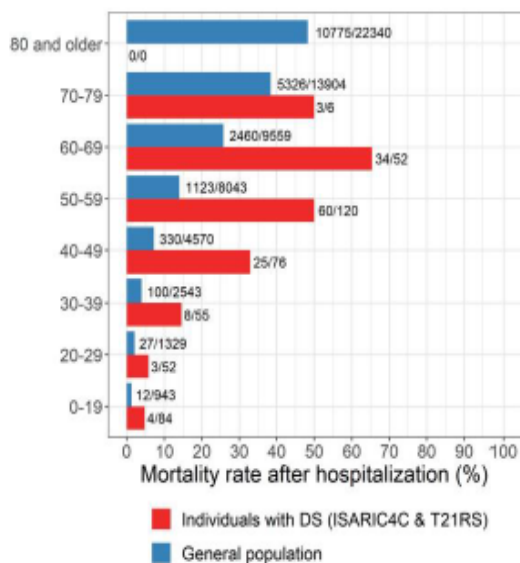
## ENQUETE ISARIC 4C AUPRES DE PERSONNES HOSPITALISEES POUR COVID-19 AU ROYAUME UNI



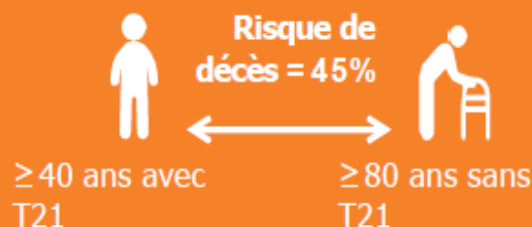
100 cas de sujets avec T21  
400 cas sélectionnés au hasard (parmi les 58 916 sujets sans T21) et 100 cas avec T21 (parmi les 422 de T21RS) d'âge et de sexe similaires pour comparaison

Publiée MedRxiv nov 2020  
EClinicalMedecine 2021  
*Strydom A et al.*

## LE RISQUE DE DECES CHEZ LES PATIENTS AVEC T21 HOSPITALISES AUGMENTE A PARTIR DE 40 ANS



A titre d'exemple, les patients avec T21 âgés de 40 ans et plus présentent un risque de décès similaire à celui des patients sans T21 âgés de 80 ans et plus (voir graphique à gauche)



Décès après hospitalisation, comparant les patients avec T21 aux patients du groupe contrôle anglais de même âge et de même sexe

	With Down syndrome		Without Down syndrome
	T21RS survey	UK survey	UK survey
Younger (<age 40)	6%	12%	3%
Older (>age 40)	43%	49%	17%



Comme dans la population générale, peu d'enfants avec T21 sont décédés du COVID-19  
Plus de données sont nécessaires pour déterminer le risque de formes graves chez les enfants

## OBSERVATION: BRIEF RESEARCH

Ashley Kieran Clift, ... J. Hippisley-Cox

### COVID-19 Mortality Risk in Down Syndrome: Results From a Cohort Study Of 8 Million Adults

- **Etude anglaise de cohorte en population générale** lors de la première pandémie entre le **24 janvier et le 30 juin 2020**  
8.252.105 personnes en population générale  
**4053 personnes avec DS**

## RÉSULTATS

- 1) la population avec **DS a 4 fois plus de risque d'être hospitalisée et 10 fois plus de risque de mourir.**
- 2) Cette étude donne comme principaux facteurs de risque:
  - pour les 2 groupes :asthme et les maladies cardiaques congénitales
  - pour le groupe DS: démence et épilepsie

# Publication d'une vaste étude réalisée sur 66 millions de personnes sur les facteurs de risque associés à l'hospitalisation et au décès pour Covid-19

09/02/2021

Med

Février 2021



**Etude en France sur une cohorte** constituée de toutes les personnes vivantes au 15/02/2020 et ayant eu au moins une prestation de soin remboursée dans l'année précédente.

Population hospitalisée pour COVID-19 entre le **15 février et le 15 juin 2020**

- A) Sur **66 050 090 personnes, 87 809 ont été hospitalisées** (134/100 000) et 15 661 (24/100 000) sont décédées.
- B) Facteurs de risque: âge, hommes, comorbidités et en particulier les affections chroniques
- C) **7 pathologies** ont été associées en population générale à un risque d'hospitalisation supérieur à 2 et à un risque de décès supérieur à 4

D) Parmi ces pathologies:	pathologie	risque hospitalisation	risque décès
	<b>trisomie 21</b>	<b>7,0</b>	<b>22,9</b>
	autres DI	3,8	7,3
	transplantation rein	4,6	7,1
	transplantation poumon	3,5	6,2
	<b>mucoviscidose</b>	<b>3,7</b>	<b>6,0</b>
	cancer actif du poumon	2,6	4,0

## Des recherches pour mieux comprendre

- Certes, les facteurs de risques existent mais dans certains cas des personnes avec DS et exposées au COVID n'ont pas eu la maladie ou peu de symptômes (cf questionnaire de l'AFRT sur 12 familles), comme dans la population générale, alors chercher pourquoi?
- Mieux étudier si les personnes avec T21 sont plus ou moins sensibles à tel ou tel variant
- Déterminer donc plus précisément les facteurs de risque et de protection
- Déterminer si les personnes avec T21 et ayant été vaccinées auront une réponse anticorps, comme dans la population générale, en terme de types d'anticorps et de durée ( pour revaccination éventuelle) ainsi qu'une réponse cellulaire



# Conclusions et perspectives

## A)

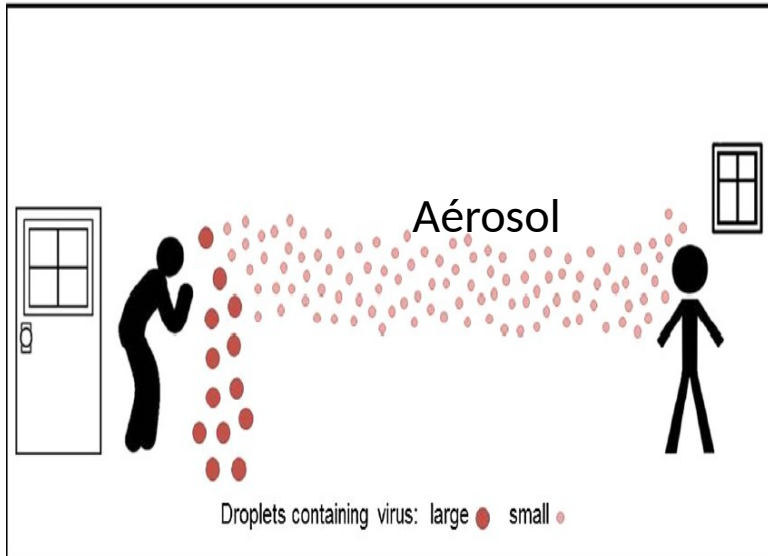
- Faire vacciner contre la grippe saisonnière
- Faire vacciner contre le COVID-19 pour les plus de 18 ans
- Pour les plus jeunes, tenir compte qu'ils peuvent être vulnérables:
  - Attention particulière aux apnées du sommeil, à l'obésité et dans les cas particuliers aux autres comorbidités (pneumonies).
  - Mesures barrières, en attendant des thérapies antivirales adaptées en cours d'élaboration et des vaccins adaptés aux enfants et adolescents

## 2) Diminuer les pollutions

### La transmission du coronavirus par aérosol (microgouttelettes)

**Transmission d'une personne infectée asymptomatique ou malade à une personne saine en parlant, chantant, toussant, éternuant.**

microgouttelettes ( 1 à 10  $\mu\text{m}$ ) jusqu'à 8m



#### **Microgouttelettes: voie possible**

Persistent plusieurs heures dans l'atmosphère sous forme de particules fines

Contiennent de l'ARN viral mais sans qu'on sache si elles sont infectantes.

Peuvent s'accumuler en milieu confiné contenant beaucoup de personnes

Les microgouttelettes peuvent atteindre le niveau des alvéoles pulmonaires

**d'où l'aération indispensable**

Grosses et moyennes gouttelettes ( 10 à 100 $\mu\text{m}$ ): 1 à 2m

### 3) Les mesures barrières

Medical Mask



3-Layer Cotton Mask



VS



Type I : efficacité de filtration bactérienne > 95% particules 3 $\mu$   
Protège l'environnement du patient symptomatique ou Covid-19 en retenant les gouttelettes émises lors de la toux, des éternuements et de la parole. Protège les personnes vulnérables  
Masques usage unique

Les masques de catégorie 1 « Grand public » ont la même efficacité que les masques à usage médical ( filtration > 90% particules 3 $\mu$ m )

Les masques de catégorie 2 « Grand public » réduisent le risque de transmission si toutes les personnes le porte en même temps.  
( filtration > 70% particules 3 $\mu$ m)

Masques lavables et réutilisables

L'hygiène des mains

La distance physique d'au moins 1mètre

L'aération des locaux confinés pour diluer l'aérosol

# Propos de *Taskforce de l' Association espagnole T21*

- Nous pensons que la baisse d'infection depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2020 en Espagne des personnes avec T21 pourrait en partie être expliquée par **certaines caractères comportementaux et cognitifs non présents chez des personnes avec d'autres DI dont la ténacité, la constance et l'investissement dans les tâches**. Les personnes avec T21 ont des comportements de répétitions et d'imitations, leur donnant une ritualisation et un perfectionnisme et leur permettant d'intégrer des habitudes importantes et bénéfiques pour elles.
- Le succès des personnes avec T21 à se conformer aux mesures recommandées dépend des interventions appropriées de leur famille et des personnes accompagnantes.
- Les personnes avec T21 sont peut-être en train de donner une leçon silencieuse au reste de la population, à savoir l'hygiène et l'adaptation aux mesure recommandées.
- **Si notre observation tient la route le comportement des personnes avec T21, devrait servir de modèle pour que la population générale évite la propagation du virus SARS-COV-2 et les suivants!**

Je vous remercie de votre attention, je  
m'excuse du temps dépassé et je  
suis prête à répondre à vos questions  
maintenant ou plus tard

# Suppléments



- Le Coronavirus SARS-CoV2 (ou COVID-19), comme tous les virus, se multiplie dans l'organisme hôte qu'il infecte. Cette multiplication s'accompagne de quelques « modifications » du génome, encore appelées mutations. La plupart des mutations sont silencieuses. Parfois, une mutation entraîne l'émergence d'une nouvelle souche du virus, légèrement différente, que l'on appelle un variant. Dans le cas de virus COVID-19, les variants semblent plus contagieux que la souche initiale. Les mutations touchent principalement la protéine responsable de l'accrochage du virus aux voies respiratoires. On a ainsi observé une plus forte transmissibilité de ces variants.



# Risk factors for severity in children with COVID

## 19: a comprehensive literature review

Sophia Tsabouri, MD, PhD<sup>\*,1</sup>, Alexandros Makis, MD, PhD<sup>1</sup>,

pediatric.theclinics.com

First Author	Region	Study Period	Number of Children	Mean Age (% of Young Children)	Underlying Diseases Present (Diseases)	Severity	Risk Factors
Bialek et al <sup>9</sup>	United States (33% from New York City, 23% from the rest of New York State, 15% from New Jersey, 29% from other jurisdictions)	February 12 to April 2, 2020	2572	11 (<1 y, 15%)	23% (chronic lung disease, cardiovascular disease, immunosuppression)	5.7%–20% hospitalized, 0.58%–2% admitted to ICU, aged <1 y: 15%–62% hospitalized, 3 deaths	Children aged <1 y, underlying condition
Dong et al, <sup>10</sup> 2020	Chinese CDC, cases from Hubei province and Anhui, Henan, Hunan, Jiangxi, Shanxi, and Chongqing	January 16 to February 8, 2020	2135 suspected and confirmed cases	7 (<1 y, 17.6%)	Not available	90% had asymptomatic to moderate disease Severe or critical disease in 10.6% <1 y, 7.3% 1–5 y, 4.1% 6–10 y, 3% >16 y; 1 14-year-old boy died	Young age
Lu et al, <sup>30</sup> 2020	Wuhan Children's Hospital, China	January 28 to February 26, 2020	171	6.7 (<1 y, 18%)	3 patients (hydronephrosis, leukemia, intussusception)	3 patients with invasive mechanical ventilation (all with underlying condition), 1 death	Underlying condition
DeBiasi et al, <sup>22</sup> 2020	Children's National Hospital Washington	March 15 to April 30, 2020	177	9.6	39% (asthma, neurologic condition, DM, obesity, cardiac problem, hematological disease, oncological condition)	9 critically ill patients	Adolescents and young adults
Belhadjer et al, <sup>49</sup> 2020	14 ICUs in France and Switzerland	March 22 to April 30, 2020	35	10	28% had comorbidities (asthma, overweight)	Multisystem inflammatory syndrome–acute cardiac failure	Cytokine storm and macrophage activation

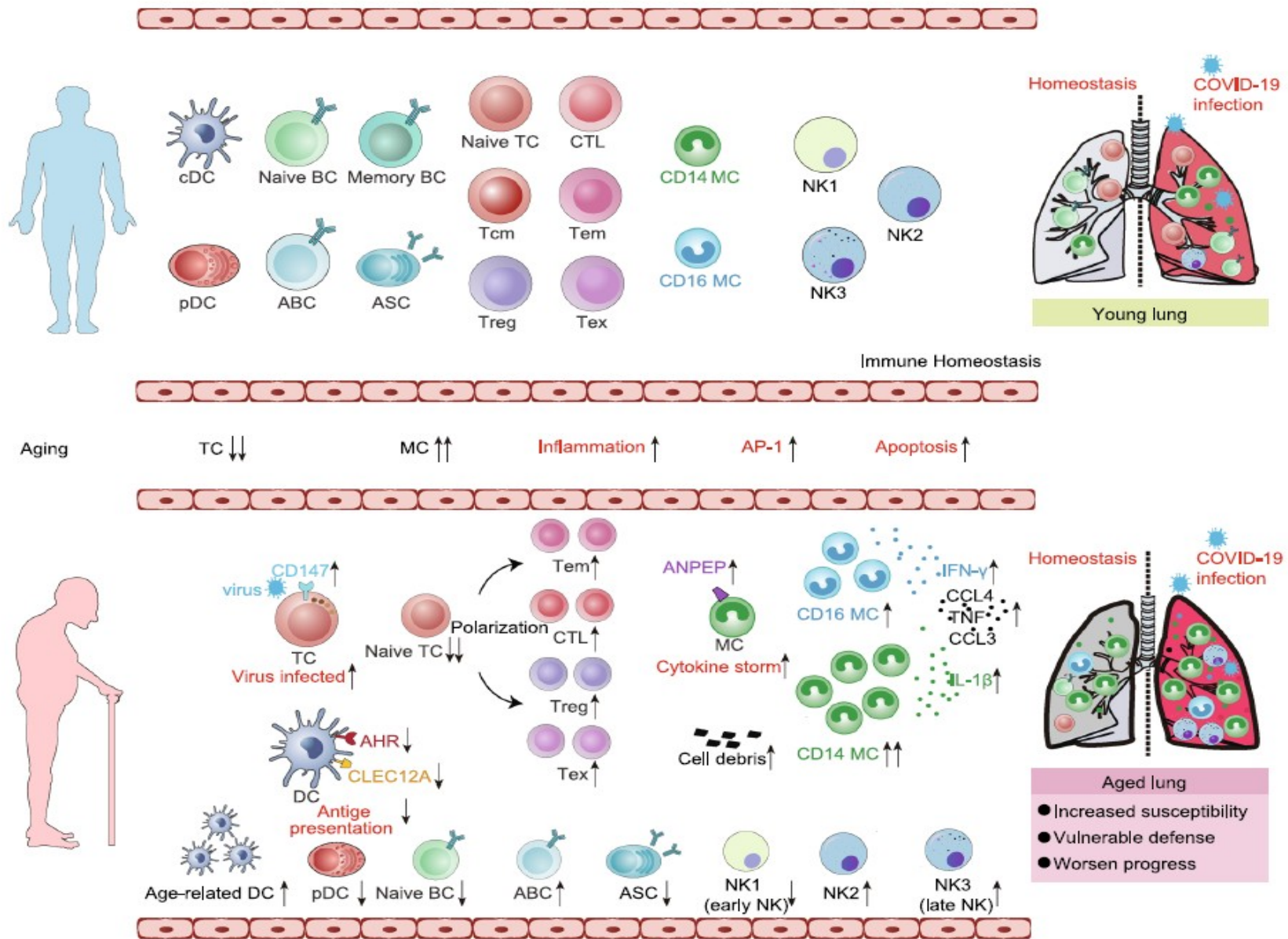
# Les signes dans la population générale

- La durée de l'incubation est se fait progressivement en moyenne de 5 jours, avec des extrêmes de 2 à 12 jours. Les premiers symptômes sont peu spécifiques : maux de tête, douleurs musculaires, fatigue puis arrivent la fièvre et les signes respiratoires, toux, douleurs thoraciques nécessitant un scanner
- Il peut aussi y avoir des signes d'atteinte du système nerveux central en particulier chez les personnes âgées : désorientation, perte du goût ou/et de l'odorat, avec une prédominance féminine.
- La gravité des signes cliniques nécessite le maintien à l'hôpital d'environ 20% des malades et 5% nécessitent une admission en réanimation. Les formes les plus graves sont observées principalement chez des personnes vulnérables en raison de leur âge (plus de 70 ans) ou de maladies associées (comorbidités), en particulier l'obésité.
- Des études observationnelles ainsi que des travaux de modélisation ont montré que l'infection peut être asymptomatique ou paucisymptomatique (entraîner pas ou peu de manifestations cliniques) chez 30 à 60 % des sujets infectés, en particulier chez les jeunes enfants (moins de 12 ans).

# A human circulating immune cell landscape in aging and COVID-19

Étude chinoise très complète

Protein Cell 2020, 11(10):740–770



# L'orage des cytokines

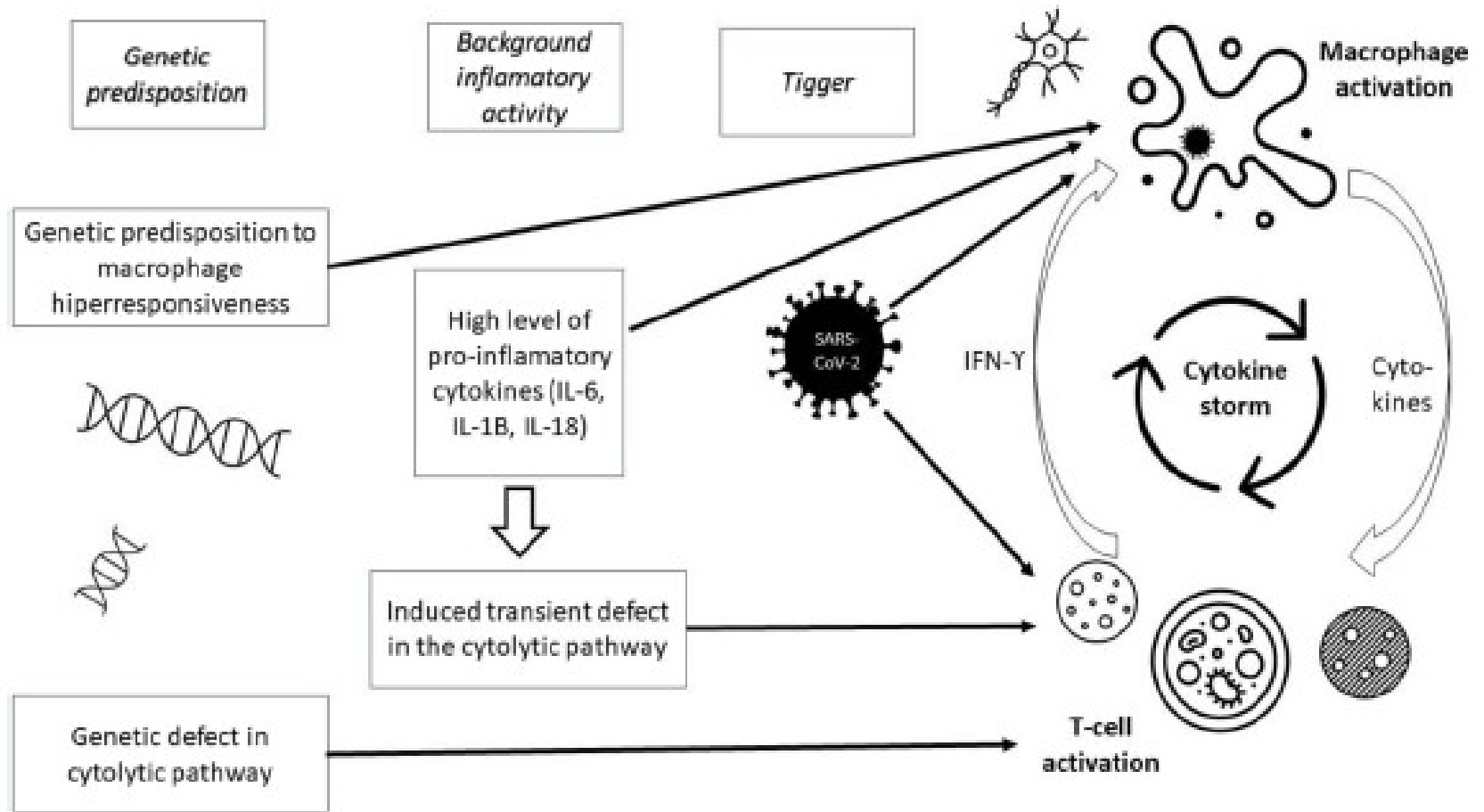
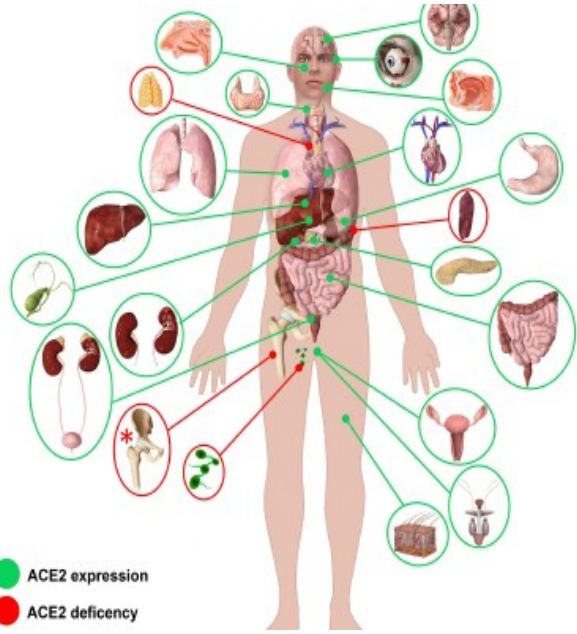
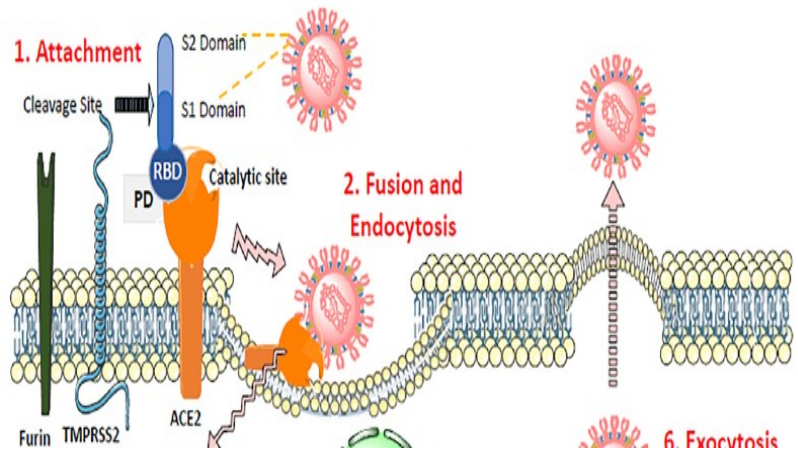


Fig. 1 Model of pathogenic events leading to the cytokine storm

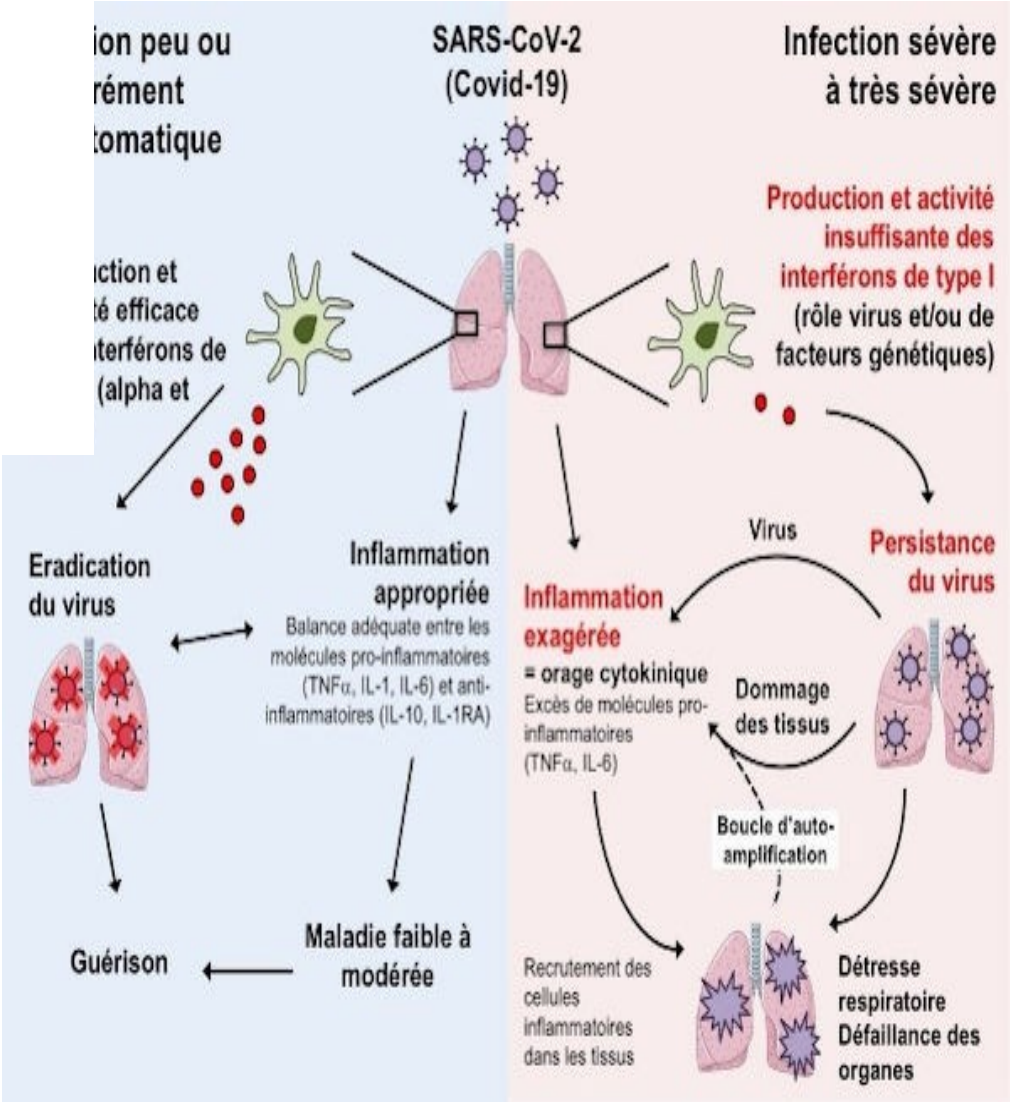
# Le corona virus ( SARS Cov 2 ) induit une inflammation modérée à sévère dans les poumons à cause du récepteur ACE2 mais pas uniquement

R. Poduri, et al.

Cellular Signalling 74 (2020) 109721



http: scier



# Le cours de la pathologie

## STADE 1

Entrée-ACE-2-TMPRSS-2

Réponse immunitaire limitée

charge virale faible

Détection du virus dans le nez

## STADE 2

Le virus atteint les alvéoles pulmonaires

Réponse immunitaire exagérée

Augmentation CXCL10

Augmentation **IFN $\beta$**  et **IFN  $\gamma$**

## Stade 3

Hyperinflammation

Augmentation charge virale

Mort des alvéoles

## Quand le système immunitaire s'emballe

Si le mécanisme provoquant les effets les plus graves du Covid-19 est encore à l'étude, certains scientifiques suggèrent qu'une réponse excessive du système immunitaire d'un patient pourrait être la cause de sa mort

### Choc cytokinique

Une réaction immunitaire trop forte

- ▶ Remarqué chez des malades de la grippe, du SARS et du MERS
- ▶ Également visible dans des maladies non contagieuses comme la sclérose en plaques ou la pancréatite

### Réaction protectrice

Les cellules immunitaires sont présentes sur l'infection en nombre suffisant

### Réaction excessive

Les cytokines activent trop de cellules immunitaires, menant à une hyperinflammation

