

Revue succincte des connaissances scientifiques sur la maladie Covid 19 et sur le Coronavirus SARS-CoV-2

Préambule

Au vu de l'évolution rapide des connaissances portant sur le virus et sa pathologie, les informations données dans cette note sont susceptibles d'évoluer.

Date de dernière mise à jour : 12/05/2020

UCom Saclay/DRF

Le virus SARS-CoV-2

Son profil :

SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN¹ appartenant à la famille des coronavirus, à laquelle appartient également les virus SARS-CoV et MERS-CoV. Il est légèrement plus grand que les virus de la grippe, du SRAS et du MERS, avec une taille en moyenne de 125 nanomètres. Son génome a été séquencé et est composé de 15 gènes, faisant partie des plus longs génomes chez les virus à ARN. Les fonctions de la majorité des protéines codées par ce génome sont connues : parmi elles, la protéine Spike (ou S) située à la surface de l'enveloppe virale qui joue un rôle clé dans l'entrée du virus dans la cellule cible.

Comme tous les virus à ARN, SARS-CoV-2 présente un taux de mutation élevé. Il a été recensé 8 souches différentes de ce virus depuis le début de l'épidémie (référence 1). Ceci étant, la mutation du virus n'est pas nécessairement synonyme d'augmentation de sa virulence ou de modification de son tropisme.

Son mécanisme infectieux :

SARS-CoV-2 se lie par l'intermédiaire de la protéine virale Spike aux récepteurs membranaires ACE2² présents à la surface de certaines cellules de l'organisme (les cellules nasales, la partie basse des poumons, la cornée, l'œsophage, la vésicule biliaire, l'iléon, le colon) (référence 2). Il fusionne alors avec la cellule cible, y libère son ARN et détourne la machinerie propre à la cellule qui se met à produire des copies du virus (ou virions). Ces copies bourgeonnent dans la cellule infectée, « s'enveloppent » d'une partie de ses membranes puis se disséminent hors de la cellule et vont infecter d'autres cellules.

Son origine :

Les comparaisons génomiques orientent vers une probable origine dans le monde animal : le pangolin pourrait être impliqué comme hôte intermédiaire entre la chauve-souris et l'homme (références 3,4). Aucune preuve scientifique n'indique d'intervention humaine sur ce virus (référence 5).

¹ Les virus sont constitués de matériel génétique (ADN ou ARN) entouré d'une structure protectrice. Certaines familles de virus possèdent une enveloppe extérieure supplémentaire, dérivée des membranes des cellules infectées (virus enveloppés).

² Ces récepteurs servent à réguler la pression artérielle et maintenir l'homéostasie – l'échange équilibré d'éléments chimiques nécessaires aux cellules dans un tissu.

Populations à risque :

Les populations ayant plus de risques de développer des formes graves sont les personnes âgées (déficit immunitaire global lié à l'âge avec notamment production d'anticorps moins affins) et celles présentant des comorbidités comme l'hypertension artérielle (30 % des cas de comorbidité) ou le diabète (19 %). En effet, les traitements contre l'hypertension et le diabète sembleraient entraîner une augmentation de l'expression de l'ACE2 à la surface des cellules, ce qui faciliterait ainsi l'absorption virale (modifier le traitement de ces patients est actuellement injustifié, en l'absence de preuve expérimentale).

Dans un premier temps, il était attendu que les comorbidités comme l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) prédisposeraient à l'infection par le virus et/ou à développer les formes les plus sévères de la Covid-19. Contre toute attente, lors des 4 premiers mois de pandémie, ces deux maladies ont été sous-représentées dans les comorbidités signalées. Un schéma similaire, non expliqué, avait été observé avec l'épidémie de SRAS en 2003. Néanmoins, pour les patients entrés en phase aiguë de la maladie, présenter une MPOC comme comorbidité est de mauvais pronostic (référence 6).

Des personnes sans facteurs de risque peuvent également contracter la Covid-19 et développer une forme grave, sans explication pour lors. Le nombre de malade est égal entre les sexes, mais parmi les personnes sévèrement touchées, une surmortalité masculine est constatée.

La population pédiatrique est largement épargnée par la maladie, la majorité des enfants étant asymptomatique. Plusieurs hypothèses sont avancées :

- i) la réponse immunitaire évolue en fonction de l'âge, celle des enfants pourraient être plus adaptée pour ce pathogène ;
- ii) l'existence d'une immunité croisée liée à des infections antérieures par d'autres coronavirus dont les enfants sont cibles ;
- iii) l'immaturité des récepteurs ACE2 chez l'enfant induisant un taux d'infection plus bas du virus pour ce type de cellules (référence 7).

Contagiosité :

La transmission interhumaine du virus se fait surtout par l'intermédiaire de gouttelettes respiratoires et postillons, renfermant de très nombreux virions, notamment lors de toux et éternuements. Il peut alors soit entrer directement en contact avec des tissus cibles qu'il peut infecter, ou se retrouver déposé sur une surface³ : par contact manuel suivi d'un toucher sur le visage (muqueuses de la bouche, du nez et des yeux), le virus pénétrera dans un nouvel organisme.

La période d'incubation dure 2 à 14 jours (5 jours en moyenne). Une récente étude de modélisation a conclu que l'infectiosité commence durant la phase d'incubation du virus, 2-3 jours avant les premiers symptômes de la maladie (référence 8). Les personnes infectées asymptomatiques peuvent aussi transmettre le virus.

Plusieurs données épidémiologiques tendent à montrer que la population pédiatrique est très peu vectrice de la maladie (référence 9).

Enfin, des analyses faites sur des animaux de compagnies (chats, chiens) ont révélé que certains étaient porteur sain du virus, mais il n'y a aucune preuve que les animaux de compagnie infectés soient vecteur de la maladie pour les personnes ou pour les autres animaux de compagnie (référence 10).

³ voir « survie dans l'environnement »

Survie du virus dans l'environnement :

Le temps de « survie » du virus en suspension sèche dans l'air (hors gouttelettes) est évalué à plus de 3 heures, sur du carton à plus de 24 heures et sur des surfaces sèches et lisses, comme le plastique ou l'inox, à plus de 72 heures (référence 11).

Néanmoins, les quantités de virus utilisées pour ces tests en laboratoire sont 1 000 fois plus importantes que celles que l'on retrouve lors de contaminations d'environnement extérieur par une personne infectée, laissant à penser que la survie du virus dans ces conditions est moindre que celles affichées dans cette étude et qu'il est probablement très peu contaminant.

Les symptômes/manifestations cliniques :

La Covid-19 n'a pas les mêmes effets en fonction des personnes atteintes (référence 12). Une partie des personnes atteintes n'ont aucun symptôme. La plupart des autres ne ressentent que des symptômes bénins ou modérés : de la fièvre, une sensation de fatigue, une toux sèche, pour les plus courants. Certaines éprouvent des myalgies, une congestion et/ou écoulement nasales, des maux de gorge, des diarrhées.

Cependant, environ 20 % des personnes malades présentent des symptômes plus graves et jusqu'à mortels, dont le syndrome de détresse respiratoire aiguë ou choc cytokinique⁴.

Selon certaines observations cliniques, certains cas graves d'enfants ayant été infectés auparavant par la Covid19 se traduisent par des myocardites, proches du syndrome de Kawasaki, conséquences d'un état inflammatoire prolongé de l'organisme. Cependant, le lien entre cette forme atypique et le virus n'est toutefois pas formellement établi au 1er mai 2020 (référence 12).

Taux de létalité et mortalité :

Le taux de létalité au niveau mondial (ratio nombre décès/nombre personnes diagnostiquées positives) a été réévalué à la baisse par l'Organisation mondiale de la santé et les Centers for Disease Control and Prevention au cours de l'épidémie : de 3 % au mois de janvier, il a été réévalué à près de 2 % au mois de mars. Néanmoins, le taux de létalité est calculé sur le nombre de cas déclarés et ne tient pas compte des cas non diagnostiqués (au nombre inconnu).

Le 21 avril, une modélisation de l'Institut Pasteur indique que le taux de mortalité (comptabilisant donc toutes les personnes possiblement infectées par le SARS-CoV-2, y compris les personnes asymptomatiques) est en moyenne de l'ordre 0,5 % (référence 13). Ce taux de mortalité évolue en fonction de l'âge : il est de 8 % pour les plus de 80 ans alors que celui de la population pédiatrique est de 0,001 %.

Les pistes curatives ou prophylactiques :

Il n'y a pas de médicament curatif reconnu selon l'Organisation mondiale de la santé au 1^{er} mai 2020. Les traitements sont jusqu'à présent symptomatiques. Ils visent à suppléer les défaillances viscérales (cardiaques, pulmonaires, rénales). Des vaccins et des traitements médicamenteux sont à l'étude et font l'objet d'essais cliniques, parmi lesquels :

- Des antiviraux ciblant la protéine Spike, protéine virale permettant l'accroche du virus aux cellules (griffithsine) ou inhibant la réplication du virus (Remdésivir, Ribavirine, Lopinavir/Ritonavir) ;

⁴ Lors d'une infection, certaines cellules du système immunitaire sécrètent des molécules, dites cytokines, jouant le rôle « messenger » ayant pour rôle de coordonner et maîtriser la réaction inflammatoire dans tout l'organisme permettant ainsi la résolution de l'infection. Mais dans certaines pathologies, la sécrétion de cytokines est si brutale et importante qu'au lieu de réguler l'inflammation, elle provoque des défaillances organiques parfois mortelles : c'est le « choc cytokinique ».

- Des agents immunomodulateurs de la réponse immunitaire de l'hôte tels que les immunoglobulines (Méplazumab, Tocilizumab) ;
- L'hydroxy-chloroquine, dont les études *in vitro*⁵ démontrent que son utilisation induit une modification partielle du pH interne des cellules, bloquant le transfert du virus vers son site de réplication. Son usage est très médiatisé et controversé. Une étude préclinique du CEA Idmit à Fontenay-aux-Roses (institut Jacob), en cours de publication (référence 14), statue sur son inefficacité dans le modèle primate non humain (consortium national REACTing) ;
- Plus de 70 candidats vaccins en phase exploratoire ou préclinique ont été recensés à travers le monde (références 15 et 16).

Au-delà des recherches thérapeutiques, plusieurs études portant sur le virus SARS-CoV-2 sont en cours au CEA, parmi lesquelles :

- Le développement d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2, pour la mise au point de nouveaux tests sériques de dépistage plus spécifiques et moins onéreux (Institut Joliot) ;
- Le développement de nouveaux tests de dépistage génomique du virus par rtPCR plus rapides (Institut Joliot) ;
- La mise au point de nouvelles méthodologies (notamment par spectrométrie de masse) pour l'étude de la physiopathologie de l'infection par dosage de biomarqueurs d'infection ou d'inflammation (Instituts Joliot et Irig) ;
- L'identification d'anticorps inactivant le virus, pour le développement d'un anticorps thérapeutique à longue échéance (Institut Joliot).

Références bibliographiques

- (1) : Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. Pachetti *et al.* Journal of translational medicine.
- (2) : SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Sungnak *et al.* Nature medicine.
- (3) : Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. Current biology. Zhang *et al.* Current biology.
- (4) : A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Zhou *et al.* Nature.
- (5) : Le coronavirus, fabriqué à partir du virus du sida ? La thèse très contestée du professeur Montagnier, article Le monde, 17 avril 2020.
- (6) : Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? Halpin *et al.* The Lancet, respiratory medicine.
- (7) : Insight into COVID-2019 for pediatricians. Li *et al.* Pediatric pulmonology.
- (8) : Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. He *et al.* Nature medicine.
- (9) : Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020. Kostas *et al.* Clinical Infectious Diseases.
- (10) : Can companion animals become infected with Covid-19? Almendros *et al.* Veterinary record.
- (11) : Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. van Doremalen *et al.* The new England journal of medicine.
- (12) : who.int/fr, site de l'Organisation Mondiale de la Santé.
- (13) : Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. Salje *et al.* Site internet de l'institut Pasteur.
- (14) : Hydroxychloroquine in the treatment and prophylaxis of SARS-CoV-2 infection in non-human primates. Maisonnasse *et al.* Preprint Nature research.
- (15) : The COVID-19 vaccine development landscape. Le *et al.* Nature review.
- (16) : The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Callaway *et al.* Nature.

⁵ *In vitro* : se qualifie un processus biologique étudié dans des conditions artificielles, hors organisme vivant.