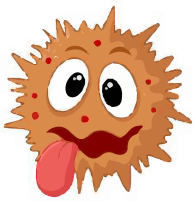
La Microbe Academy du LAAS

On vous raconte tout sur le coronavirus



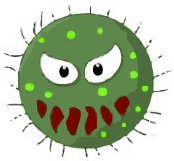
Qu'est-ce qu'un microbe ?
Qu'est-ce que le COVID-19 ?

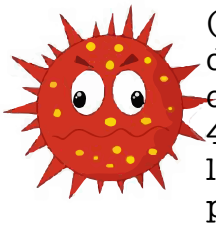
Les micro-organismes sont des entités unicellulaires aussi divers que les bactéries, les virus ou encore les champignons microscopiques. Ils sont réunis sous le terme « microbe » en raison de leur taille : microscopique.

La plupart d'entre eux sont inoffensifs et contribuent même à notre bonne santé : par exemple les levures dont on fait le pain et la bière, les bactéries lactiques pour le yaourt et les bactéries de notre flore intestinale qui participent à notre bonne digestion. Certains virus sont même en nous !

Malheureusement, quelques-uns sont pathogènes parce que leur multiplication n'est pas contrôlée par notre système immunitaire, ou encore parce qu'ils produisent des toxines.

Ce qui distingue les virus des autres microbes n'est pas leur taille, ni le fait que l'on puisse vivre avec ou pas. A la différence des autres microbes, les virus sont des parasites. Sans hôte biologique à infecter, le virus ne peut pas se répliquer : ils ne se multiplient que grâce aux cellules qu'ils infectent. Il existe des virus de toutes sortes, qui peuvent infecter spécifiquement les levures, les bactéries, les plantes, les animaux et même... les virus eux-mêmes ! La zoologie du vivant n'a pas de limite.





Le COVID-19 est une maladie induite par un « coronavirus » (**CO**rona**VI**rus **D**isease of 20**19**), dont l'image est représentée ci-contre. C'est un assez gros virus de 40-60 nm de diamètre que nous, l'espèce humaine, ne connaissions pas.

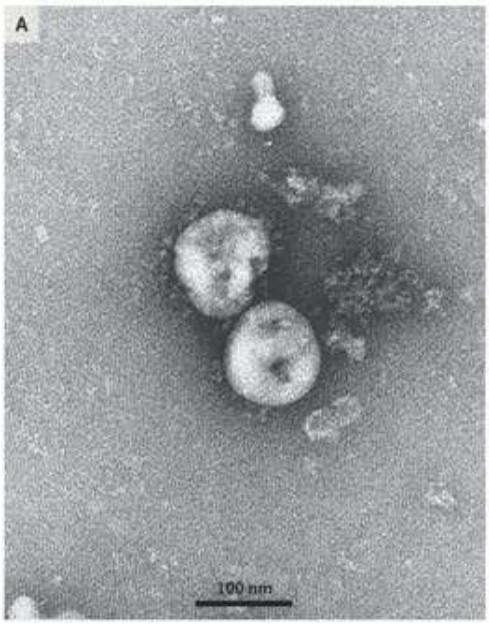
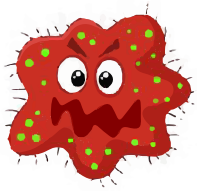
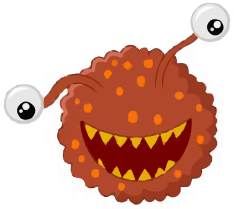


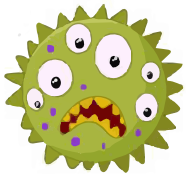
Image du coronavirus responsable du COVID-19. Extrait de la publication de janvier 2020 (Zhu et al, NEJM).

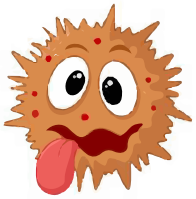
Dans les prochains numéros, qui sortiront à hauteur de 3 par semaine, nous vous expliquerons mieux ce qu'est le coronavirus, comment les infections microbiennes sont traitées, et l'état des avancées scientifiques sur le sujet.

A lundi prochain !







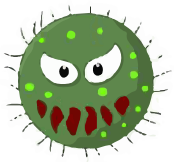


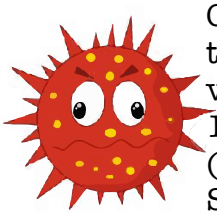
Qu'est-ce qu'un coronavirus ?

Les coronavirus forment un très grand groupe de virus, infectant principalement les oiseaux et les mammifères, comme l'homme. Bien que la classification ait évolué dans les années 1990, leur nom a été proposé dans les années 1960, suite à des images de microscopie électronique. La microscopie électronique, de manière simplifiée, permet de prendre des photos à une échelle totalement invisible à l'homme.

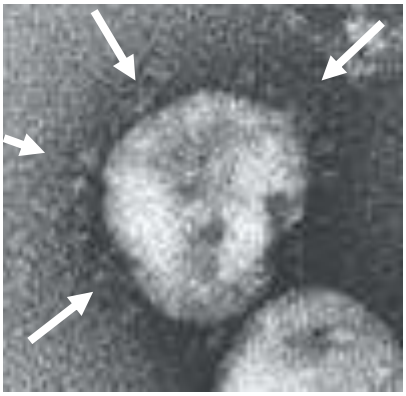
Les premiers clichés ont montré des virus formant une boule (une « capside ») entourée de piques, formant une « couronne ». C'est cette forme qui est reprise régulièrement par les médias, et qui ressemble au cartoon de gauche (←), énervé ou hagard. C'est sur cette couronne que se trouvent les molécules d'adhésion du virus aux cellules pulmonaires.

Les coronavirus regroupent des virus assez grands (typiquement de l'ordre de 100 nm), qui ont pour matériel génétique de l'ARN (Acide RiboNuléique). L'ARN, comme l'ADN (Acide DesoxyriboNucléique) est une forme de support de l'information, un livre. Le livre des coronavirus comporte de l'ordre de 30 000 lettres ou bases ce qui est assez long pour un virus. Il permet de créer des protéines, qui sont des molécules complexes exécutant des fonctions précises dans nos cellules (par exemple elles forment la capside du virus, permettent à l'ARN de se répliquer dans nos cellules, ou forment les piques de la couronne).



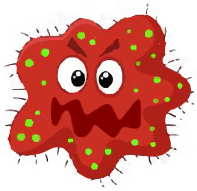


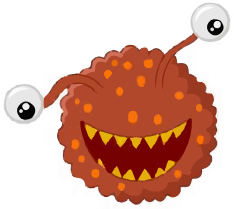
Comme les rhinovirus, responsables du rhume, les coronavirus touchent les voies respiratoires de l'homme. Le SARS-CoV-2 est le virus responsable de la maladie COVID-19. « SARS » est le « SRAS » en français (pour Syndrome Respiratoire Aigu Sévère). Pourquoi le « 2 » ? De récentes analyses génétiques ont montré que ce coronavirus est de la même famille que celui qui a créé une épidémie en 2003, et qui a été nommé SARS-CoV. Il présente en réalité 82% de similitudes avec ce dernier.

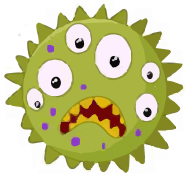


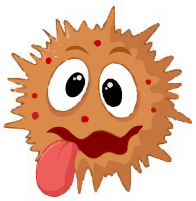
Zoom sur la couronne moléculaire du coronavirus SARS-CoV-2. Extrait de la publication de janvier 2020 (Zhu et al, NEJM).

Dans le prochain volume, nous en apprendrons plus sur le SARS-CoV-2 en particulier, sur son mode de réplication, et d'infection.









Qu'est-ce que le SARS-CoV-2 ?

Le SARS-Cov-2 fait partie de la famille des coronavirus et est responsable de la maladie COVID-19. Le virus et la maladie portent donc deux noms différents, comme VIH et SIDA, c'est simple non ?

Comment se multiplie-t-il ?

Le SARS-Cov-2, présente à sa surface une couronne de molécules appelées "spike", qui aident la membrane du virus à fusionner avec celle de la cellule. Le virus libère alors son ARN viral et utilise les outils de nos propres cellules pour se répliquer. La cellule remplie de nouveaux virus meure et libère ces derniers, qui peuvent alors aller infecter d'autres cellules.

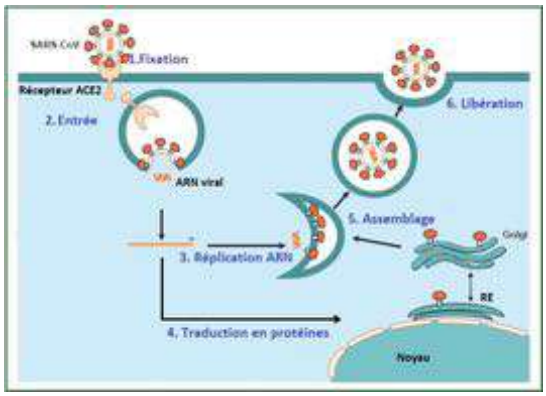
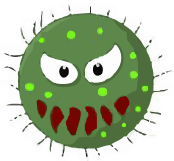
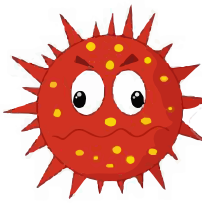


Schéma simplifié de la réplication des coronavirus (adapté de Zu, X. et al, 2013)

Comment provoque-t-il les symptômes ?

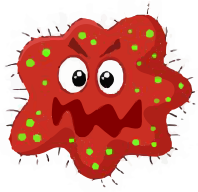


Le SARS-CoV-2 infecte d'abord les cellules de la surface des poumons. Il infecte aussi des cellules du système immunitaire. Bien que ce ne soit pas encore très clair, l'attaque de nos poumons et de notre système immunitaire peut provoquer de graves inflammations et dysfonctionnements de nos organes, que nous ressentons.

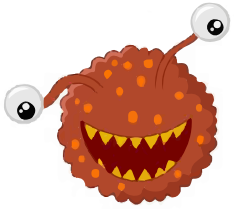


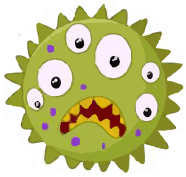
Comment se transmet-il ? Comment se protéger ?

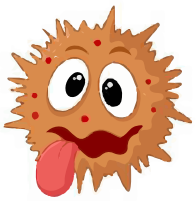
Nos poumons atteints sont remplis de virus, qui se retrouvent dans les voies respiratoires et notre salive notamment. La toux expulse des gouttelettes chargées de virus par une personne infectée, qui peuvent se retrouver un peu partout selon la manière dont on tousse. Le virus se transmet par l'inhalation de gouttelettes, ou le frottement de muqueuses comme les yeux, le nez, la bouche. Le SARS-CoV-2 peut survivre de plusieurs heures à plusieurs jours sur les surfaces. Heureusement, il est très vulnérable au savon, solutions hydro-alcooliques et désinfectants ménagers courants.



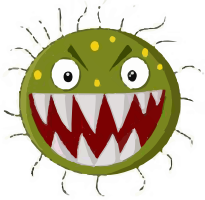
Dans le prochain numéro, nous ferons le point sur les termes endémie, épidémie et pandémie. A bientôt !





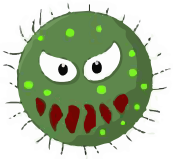


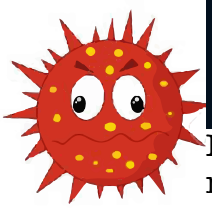
Epidémie, Pandémie, Endémie : quelles différences ?



On nous parle d'épidémie, de pandémie, d'endémie… qu'est-ce que ces termes veulent dire exactement et quelles différences referment-ils ? En voici des définitions rapides :

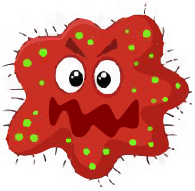
- L'endémie est la présence habituelle et constante d'une maladie infectieuse dans une région. Par exemple, la tuberculose est endémique en Inde.
- L'épidémie est l'apparition rapide et localisée d'une maladie infectieuse et contagieuse. Nous subissons par exemple chaque année une épidémie de grippe pendant l'hiver. Puis le virus disparaît pour réapparaitre l'année suivante (nous en parlerons dans un prochain numéro).
- La pandémie, c'est une épidémie à l'échelle mondiale. Comme pour l'épidémie son apparition est rapide et en général liée à l'émergence d'un nouveau virus. C'est le cas du SARS-CoV-2, responsable du COVID-19. Peste, malaria, choléra ou encore fièvre jaune en sont de tristes exemples.

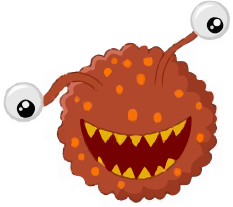


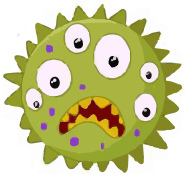


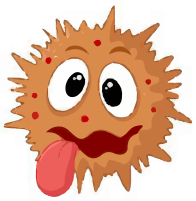
La carte ci-dessus, mise à jour par le Johns Hopkins University montre la répartition géographique des cas de COVID-19 au 25 mars 2020. A cette date, 176 Etats et régions (sur les 197 reconnus par l'ONU) sont touchés, plus ou moins gravement.

La dynamique de la pandémie actuelle dépend du nombre de personnes qu'un porteur du virus peut contaminer. Ce chiffre est autour de 2-3 pour le SARS-CoV-2, ce qui est autant que l'épidémie de grippe espagnole qui a sévi en 1918. En l'absence de vaccination ou d'immunité de groupe pour enrayer la pandémie, il faut que ce chiffre passe en dessous de 1. Le confinent que nous vivons est à ce jour la meilleure solution pour y parvenir. Nous reviendrons plus précisément sur la pandémie de COVID-19 dans le prochain volume.

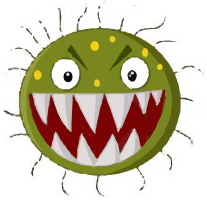






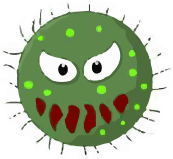


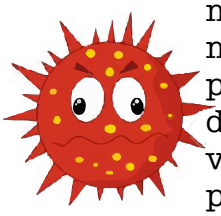
La pandémie de COVID-19



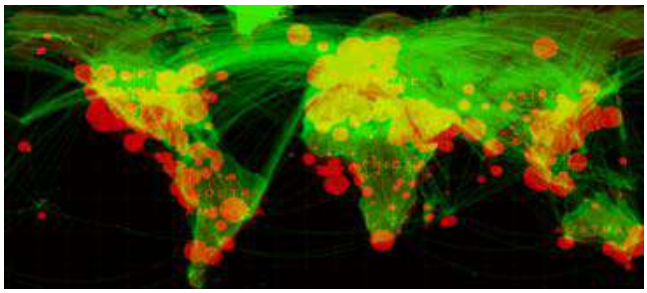
La pandémie aurait commencé en Chine dans la ville de Wuhan (province de Hubei en Chine centrale) en novembre/décembre 2019. La date exacte est difficile à déterminer, de même que le patient zéro, les symptômes initiaux étant larges, et l'absence de test à l'époque ne permettant pas de dépistage post-mortem. Le docteur Li Weniang a été l'un des premiers médecins à lancer l'alerte, avant d'être arrêté par le pouvoir. Il mourra quelques temps après du COVID-19.

Comment est-ce possible ? Le « patient-zéro » ne pourra pas être retrouvé. L'hypothèse de la fréquentation du marché d'animaux de Wuhan a longtemps été, et reste encore, l'hypothèse la plus probable. Les chauves-souris sont des « réservoirs » (des porteurs sains en quelque sorte) des coronavirus, en particulier pour les SARS-CoV et SARS-CoV-2, mais elles ne sont pas vendues sur ce marché. Il est concevable que la transmission soit passée par un hôte intermédiaire, comme la civette ou le pangolin dont les sécrétions salivaires ont pu être en contact avec les humains. Quelle qu'en soit l'origine exacte, l'activité humaine détruit de nombreux habitats pour animaux et chamboule les écosystèmes, faisant se rencontrer des animaux qui ne se croisent d'ordinaire pas. L'apparition de nouveaux virus est naturelle, mais il y a consensus scientifique sur le fait que l'activité humaine favorise leur transmission inter-espèces, et vers l'homme notamment.

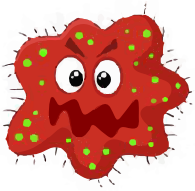




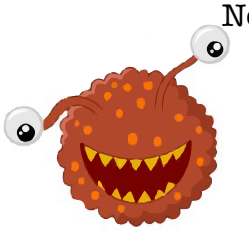
Le SARS-CoV-2 a un taux de reproduction de base très élevé : chaque malade infecte en moyenne 2 à 3 personnes. La grande densité humaine de ces villes a entrainé une propagation initiale rapide de ce virus. Le grand nombre de voyages à travers le monde et les délais entre la prise de conscience et la prise de décision des gouvernements ont favorisé sa dissémination. Le 11 mars, l'Organisation Mondiale de la Santé (l'OMS) requalifie l'épidémie de SARS-CoV-2 en pandémie, touchant maintenant presque tous les Etats et régions du monde. Près d'un million de cas recensés à travers le monde, probablement largement sous-estimé, de même que le nombre de décès, font de cette crise sanitaire la plus grande depuis un siècle et la grippe espagnole. L'heure n'est pas encore au bilan.

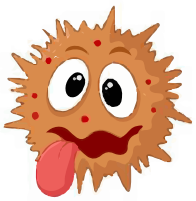


Superposition de la carte du trafic aérien (vert) et des cas (rouge).



Nous discuterons de la modélisation de l'épidémie en France.

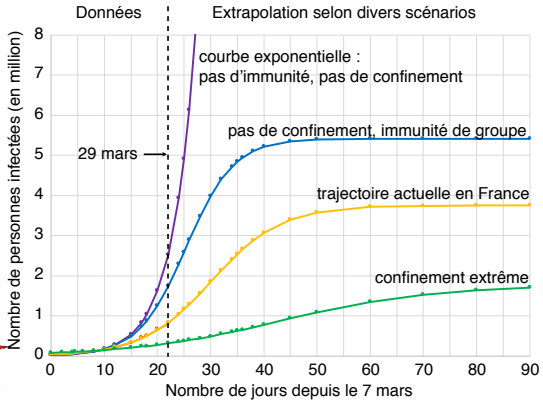


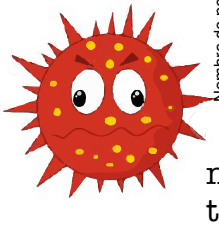


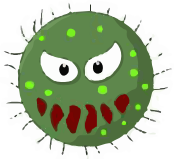
Comment modéliser une épidémie ?

Les modèles mathématiques décrivant l'évolution des épidémies sont issus des travaux de P.F. Verhulst (1801-1849) dédiés à l'analyse de la démographie des pays européens au 19e siècle. Le modèle SIR, proposé en 1927 par W. Kermack et A. Mc Kendrick pour modéliser les épidémies de peste, sépare la population en groupes S, I et R : sains (S), infectés (I) et résistants (R). Ce modèle étudie les évolutions temporelles de chacun des groupes au cours d'un épisode épidémique (un exemple est donné ci-dessous). Ces modèles peuvent être affinés pour prendre en compte des personnes en quarantaine, asymptomatiques, ou encore les changements démographiques.

Dans sa phase initiale, le nombre de personnes infectées (I) varie exponentiellement (courbe violette). Une variation exponentielle signifie que tous les jours le nombre de nouvelles personnes infectées est proportionnel au nombre total de personnes infectées. L'augmentation dépend du taux de reproduction du virus R_0 (voir Volume 5). A de rares exceptions près, cette évolution initiale est constatée pour l'épidémie de COVID-19 actuelle, comme en France sur les dix premiers jours. Il faut mentionner que le nombre de personnes résistantes (R) augmente lui-aussi exponentiellement.

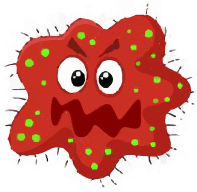


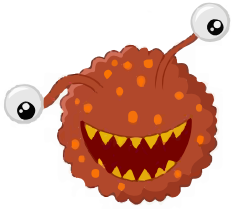


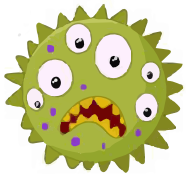


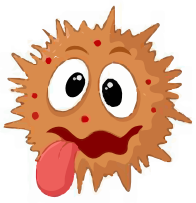
Le nombre de personnes infectées ne peut pas augmenter éternellement et va devenir stable. Vers quelle valeur se stabilisera-t-il ? Cela dépend d'un grand nombre de paramètres, et notamment du confinement de la population, ayant pour but de diminuer R_0 afin de ralentir la propagation. Avec les données actuelles, nous pouvons modéliser différents scénarios, et extrapoler des tendances. Par exemple, sans confinement, la courbe se stabilise car la population devient immunisée au virus (courbe bleue) : c'est ce qu'on appelle l'immunité de groupe. Avec un confinement extrême, la propagation est fortement ralentie (courbe verte). La France semble se situer sur une trajectoire intermédiaire (courbe jaune).

Ce type de modèles permet d'extrapoler, avec de fortes hypothèses, le nombre de personnes infectées ou la durée de l'épidémie, et d'analyser l'impact des mesures prises pour contrer l'épidémie : dépistage, confinement, traitement. Ils sont bien sûr à prendre avec beaucoup de précaution. Nous verrons dans un prochain numéro les traitements classiques utilisés pour soigner les virus.







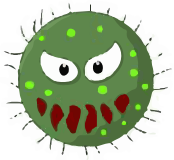


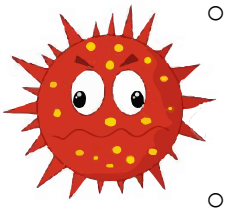
Traitement des maladies virales

Rappelons que les virus sont différents des bactéries ou des levures (voir Volume 1). Les antimicrobiens comme les antibiotiques qui ciblent les bactéries ne sont donc pas efficaces contre les virus. Ils ne sont utiles qu'en cas de surinfection bactérienne, qui peut survenir lorsque le système immunitaire du malade est altéré.

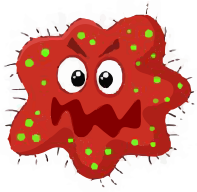
Précisons d'emblée qu'il n'y a pas de médicament efficace contre tous les groupes de virus, chaque groupe étant différent dans ses mécanismes de multiplication, bien qu'il existe des antibiotiques à large spectre qui peuvent être utilisés contre de nombreuses bactéries. La meilleure arme contre la plupart des virus reste notre propre système immunitaire. Il y a quatre manières de prévenir ou de soigner les maladies virales :

- **La prévention**. C'est notamment tout l'enjeu des vaccins, spécifiques aux virus, que nous vous expliquerons dans le prochain numéro.
- **Les traitements symptomatiques**. Les maladies virales se caractérisent par un large spectre de symptômes, allant de la toux, en passant par la fièvre et les douleurs musculaires, jusqu'à d'éventuelles défaillances des grandes fonctions de l'organisme (poumon, foie, rein, immunité, etc.). Les traitements symptomatiques ne sont pas spécifiques du type de virus, et ont pour but de traiter les symptômes : diminuer la fièvre avec un antipyrétique, ou pallier la détresse respiratoire par la respiration artificielle et l'oxygénothérapie. C'est le traitement standard administré dans les formes graves de Covid-19.

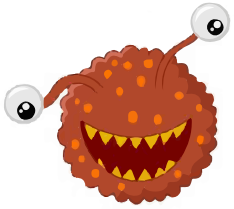


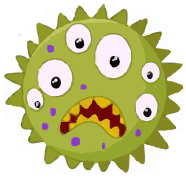


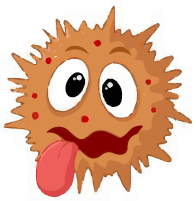
- **L'immunothérapie**. Ce traitement a pour but de stimuler notre système immunitaire. L'interféron, qui stimule les cellules de notre système immunitaire, est le médicament phare dans ce domaine. L'immunothérapie est utilisée dans le traitement de certains virus, mais également dans le cas de certains cancers.
- **Traitement par des anti-viraux**. Contrairement aux traitements symptomatiques et à l'immunothérapie qui ne sont pas spécifiques d'un virus, les anti-viraux ciblent directement la multiplication de certains groupes de virus. Ils peuvent par exemple empêcher la multiplication de l'acide nucléique viral, la formation de la coque du virus ou encore la liaison du virus avec sa cellule hôte.



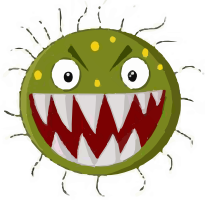
Pour résumer : la prévention est privilégiée lorsqu'un vaccin existe ; si la maladie se déclare, selon la connaissance que la médecine a du virus, les traitements vont du plus général (symptomatique) au plus spécifique (anti-viral).







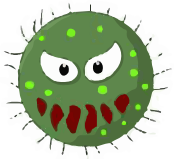
Qu'est-ce que la vaccination ?

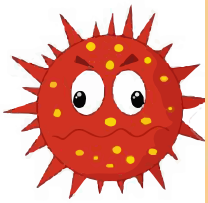


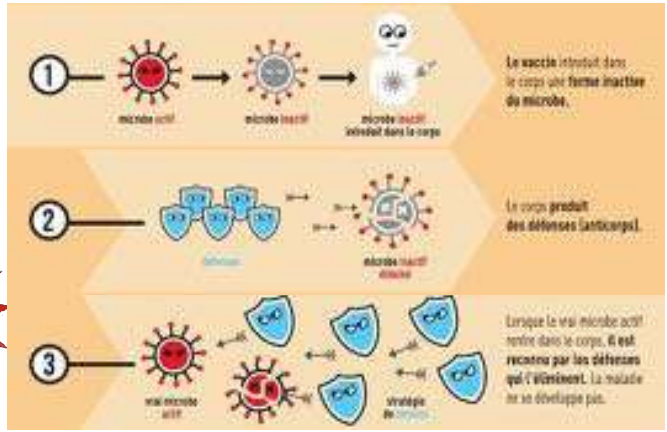
La vaccination est un espoir à long terme dans la lutte contre le COVID-19. Le principe de la vaccination est assez ancien, et a été rationalisé par Pasteur au XIXe siècle. Celui-ci s'applique à de nombreux virus, et permet de sauver des millions de vies.

Le but de la vaccination est d'entrainer le système immunitaire à reconnaitre un pathogène, souvent bactérien ou viral, afin qu'il puisse l'attaquer lorsque celui-ci entrera dans notre corps pour la première fois. Comment réaliser une telle prouesse ?

Pour comprendre le principe de vaccination, il s'agit de comprendre comment fonctionne notre système immunitaire. Lorsqu'un microbe pathogène entre dans notre corps, le système immunitaire le reconnait comme « extérieur » et va tenter de l'éliminer. Pour se faire, les cellules immunitaires vont, à son contact, développer des **anticorps**, sorte de fiche signalétique, spécifiques au pathogène. Lorsque ces cellules qui ont cet anticorps rencontrent le pathogène, elles l'attaqueront directement. Le système immunitaire garde une mémoire de cette rencontre : les anticorps sont produits même si le pathogène n'est pas là, afin de réagir plus rapidement et plus fortement s'il revient. C'est cela qu'on appelle l'**immunisation**.



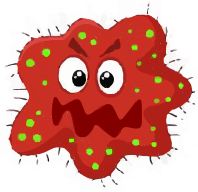


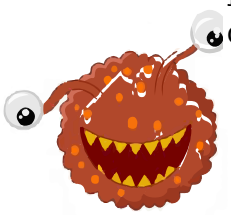


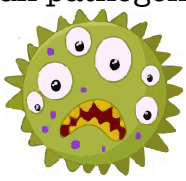
(Institut national de prévention et d'éducation pour la santé)

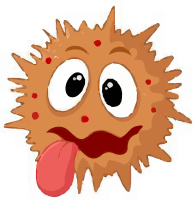
Ainsi, la vaccination consiste à injecter un pathogène qui a été préalablement rendu inoffensif : il ne provoquera pas de maladie, mais sa présence va tout de même entrainer le système immunitaire à produire des anticorps, créant une mémoire contre ce pathogène jamais rencontré dans sa forme offensive. Si l'individu vacciné le rencontre, son système immunitaire sera déjà prêt à l'éliminer.

La vaccination est considérée par l'OMS comme l'intervention sanitaire la plus efficace. Elle crée une immunité de groupe (voir Volume 6), et agit donc en préventif, en limitant fortement la propagation des microbes pathogènes. Elle a permis par exemple d'éradiquer complètement la variole qui faisait des dizaines de milliers de morts par an en Europe jusqu'au XVIIe siècle, et permet d'éviter le retour de nombreux pathogènes dangereux.





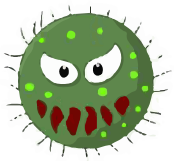


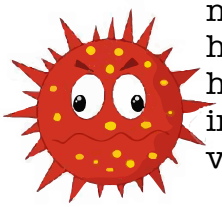


Questions / réponses

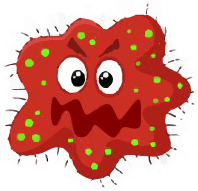
Michel, le 25 mars 2020 :
Ce virus : SARS-CoV-2 qui provoque la maladie CoViD-19 il a bien fallu qu'il arrive, qu'il y ait un départ. Sait-on comment ce virus a contaminé le patient "zéro" ? On parlait pour le SARS-CoV (en 2003 si je ne me trompe pas) d'une épidémie qui serait arrivée par la "chauve - souris" mais comment ? Et pour celui-ci (SARS-CoV-2) de la chauve - souris et du pangolin. Une morsure de l'un ou l'autre de ces animaux "porteur du virus / de la maladie" (car je doute qu'il s'agisse d'un éternuement) a-t-elle pu déclencher cette pandémie (épidémie mondiale) ?

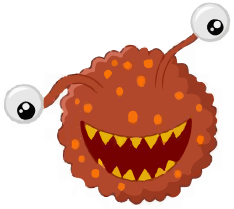
Réponse :
"Le" patient zéro n'a pas été formellement identifié. Le marché de Huanan, à Wuhan a été désigné comme source initiale de l'épidémie par les autorités chinoises le 31 décembre 2019 et a été fermé le lendemain même. Toutefois, d'autres cas de personnes infectées auparavant et n'ayant eu aucun contact avec ce marché ont été reportés, l'origine exacte n'est donc pas connue à ce jour. En revanche, l'origine "chauve-souris" fait consensus: cet animal est un réservoir de coronavirus (SARS-Cov, SARS-Cov-2 entre autres). Le marché de Huanan vendait une grande diversité de faune sauvage mais les chauve-souris ne semblent pas en faire partie. Il est probable que le coronavirus se soit propagé via un hôte intermédiaire : potentiellement le pangolin pour le SARS-Cov-2 (et la civette dans le cas du SARS-Cov en 2003). Celui-ci est consommé illégalement en Chine et est présent sur le marché en question, mais son rôle dans l'épidémie reste débattu. Malgré nos recherches, nous ne trouvons pas le moyen exact par lequel la transmission animal-humain a pu s'effectuer, nous imaginons que les premiers cas humains ont été en contact avec les sécrétions de l'hôte intermédiaire (pangolin ou autre) et ont porté leurs mains au visage.

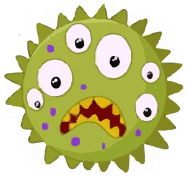


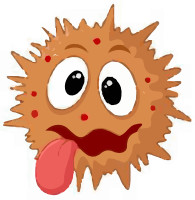


En espérant avoir répondu au mieux à la question,
En prime, une image de civette (gauche) et de pangolin (droite) !

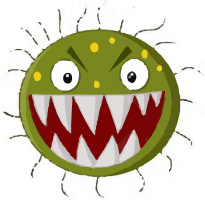








Les Essais Cliniques

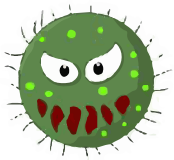


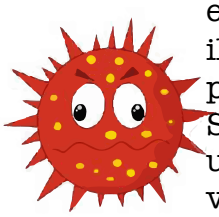
Entre la découverte d'une molécule pouvant devenir un médicament et sa mise sur le marché, il se passe généralement entre 10 et 15 ans. Les essais cliniques sont la dernière phase d'un long processus allant de la recherche fondamentale à la clinique. Ils ont pour but d'assurer l'efficacité et la sécurité du nouveau médicament en 4 phases.

La phase I vérifie la sécurité et la tolérance du médicament. Elle inclut un petit nombre de volontaires sains afin d'identifier la dose maximale tolérée et la fréquence d'administration du médicament. Cette phase dure généralement plusieurs mois.

La phase II est réalisée sur un nombre limité de personnes malades et a pour but de confirmer l'activité du médicament, de déterminer la dose efficace et d'identifier les principaux effets indésirables à court terme. La durée d'une phase II est de quelques mois à deux ou trois ans. Parfois, les phases I et II sont combinées pour un accès rapide aux molécules innovantes. Seulement un tiers des médicaments testés franchissent les essais de phase I et II.

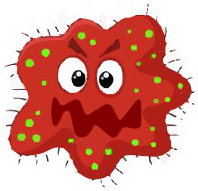
La phase III confirme les propriétés thérapeutiques du médicament sur plusieurs centaines de patients et des durées de traitement prolongées. En général, ces essais sont **contrôlés**, l'efficacité du médicament testé étant comparée à un placebo (substance sans effet biologique) ou à un traitement de référence pour voir si l'effet observé est bien dû au médicament testé. Pour ne pas influencer les résultats, les patients sont aléatoirement répartis dans des groupes « placebo » et « médicament » (« étude **randomisée** »). L'étude est dite en **simple aveugle** lorsqu'ils ne connaissent pas le groupe dans lequel ils ont été assignés, et en **double aveugle** si le médecin ne le connait pas non plus. Les essais de phase III peuvent durer plusieurs années. S'ils démontrent un bénéfice pour les patients, l'industriel dépose une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le vendre, qui est examinée par les agences du médicament.

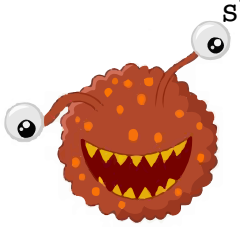


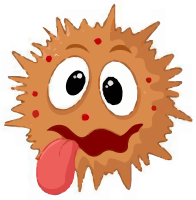


La phase IV de la pharmacovigilance intervient après la mise sur le marché. Les médicaments continuent d'être suivis au long terme afin de recenser des effets qui n'auraient pas été identifiés.

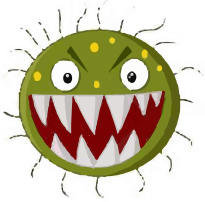
Les essais cliniques, dans une démarche sanitaire et scientifique robuste, prennent du temps. Ainsi, même si un médicament est déjà sur le marché pour traiter une maladie et qu'il pourrait s'avérer bénéfique pour combattre une autre maladie, il devra repasser en essai clinique afin de déterminer sa sécurité d'utilisation et son efficacité dans cette nouvelle indication. C'est dans ce contexte que s'inscrit l'essai DISCOVERY qui fera l'objet du prochain numéro.







Questions / réponses



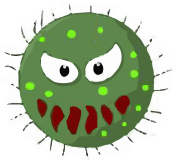
Michel, le 30 mars 2020 :
Petites questions :

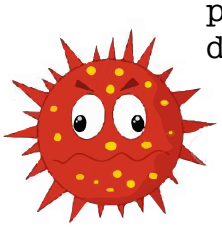
1. Est-il juste de dire comme je l'entends dans les médias "telle ou telle personne a été testée positive au CoViD-19" ? Ne serait-il pas plus juste de dire "telle ou telle personne a été testée positive au SARS-CoV-2" ?
2. Est-il possible qu'un moustique (exemple moustique tigre dont l'arrivée est précoces vu l'hiver "chaud" que nous avons eu) puisse véhiculer le virus ?

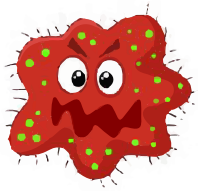
Réponse :
Bonjour Michel,
Merci pour tes questions.

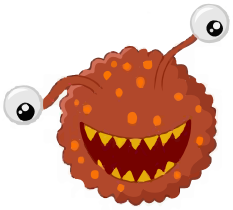
1. Tu as raison le virus c'est le SARS-COV-2. C'est sa présence que l'on recherche dans les tests. Quand on dit de quelqu'un qu'il est positif c'est donc bien au SARS-COV-2. Le COVID-19 est la maladie qui est induite par SARS-COV-2.

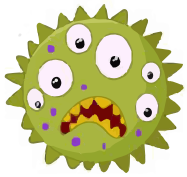
2. Il n'y a pas d'éléments indiquant la possibilité d'une transmission par un moustique. Certains virus comme zika, la fièvre jaune ou la dengue sont en effet transmis par les moustiques. Le moustique devient réceptacle en piquant une personne contaminée, le virus se multiple dans le moustique, puis lors d'une prochaine piqûre il contamine une nouvelle personne. Dans le cas de SARS-COV-2 il ne semble pas être présent dans le sang des personnes infectées. Donc le virus ne pourrait pas a priori se retrouver dans les moustiques. De plus, les moustiques ne sont à priori par sensible à SARS-COV-2 et donc il ne pourrait pas s'y multiplier.

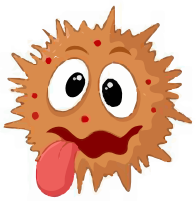








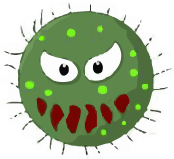




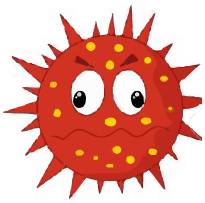
L'essai clinique « Discovery »

Un essai clinique est une étude scientifique réalisée en thérapeutique humaine pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement (voir Volume 9). Pour rappel, sa méthodologie doit être rigoureuse afin de s'assurer de la fiabilité des résultats. **Discovery** est un essai clinique à l'échelle européenne qui prévoit d'inclure 3200 patients de 7 pays. Il s'agira d'évaluer l'efficacité de quatre molécules ou combinaisons de molécules contre le SARS-Cov-2: le remdesivir, le lopinavir avec le ritonavir, le lopinavir avec le ritonavir et l'interféron bêta, et enfin l'hydroxy-chloroquine. Tous ces traitements seront comparés aux soins normalement distribués, afin de contrôler leur efficacité relative (groupe contrôle). Contrairement à la plupart des essais cliniques, Discovery n'est pas fait en aveugle : à la fois les patients et les médecins savent quel traitement est administré.

- Le **remdesivir** est un antiviral expérimental développé pour traiter la maladie à virus Ebola. Même si son mode de fonctionnement est encore inconnu, il permet de ralentir la production de matériel génétique par le virus. Il a par la suite montré une activité sur le MERS-CoV de 2012 et le SARS-CoV de 2003, faisant de lui une option médicamenteuse sérieuse contre le SARS-CoV-2.
- Le **lopinavir** est un antiviral utilisé contre le VIH, responsable du SIDA chez l'homme. Il permet de limiter la production des protéines du virion, et donc entre autres la fabrication du virus.

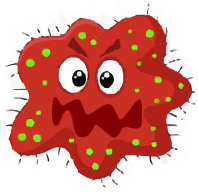


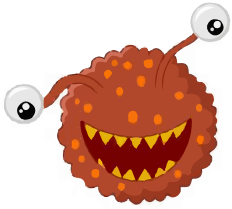
- Le **ritonavir** est, comme le lopinavir, une autre molécule qui inhibe la fabrication des protéines du virion, et est aussi utilisée comme antiviral contre le VIH.

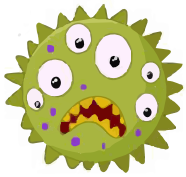


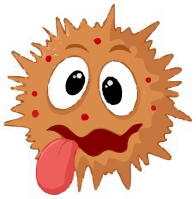
- L'**interféron bêta** est une protéine naturellement synthétisée par notre système immunitaire, qui a pour but de le renforcer. Celle-ci est utilisée pour traiter de nombreuses maladies comme les hépatites virales, certains cancers ou la sclérose en plaque.
- L'**hydroxy-chloroquine** est la molécule qui défraie la chronique, notamment par les effets adverses qu'elle semble avoir et l'absence de groupe de contrôle lors des premières études. Les mécanismes d'action de cette molécule, impliqués dans la réponse immunitaire, sont complexes. Elle est principalement utilisée contre le paludisme et la polyarthrite rhumatoïde.

Discovery a démarré le 23 mars. Lorsque les premiers résultats seront analysés, l'essai sera adapté afin d'éliminer les molécules moins efficaces et les remplacer. Cette étude est unique en son genre par sa rapidité et son ampleur, montrant la gravité de la situation. Dans le prochain volume, nous présenterons d'autres approches également testées, qui ne font pas partie de Discovery.









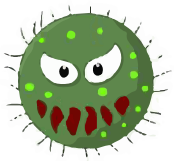
Questions / réponses

André, le 30 mars 2020 :
Bonjour,
Sait-on quelle est l'origine des virus ? Comment se forment-t-ils et quel est l'âge de leur apparition ? Darwin ?
Merci pour votre travail.

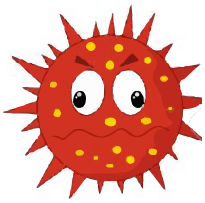
Réponse :
Bonjour André,
Là, tu touches la question Nobel.

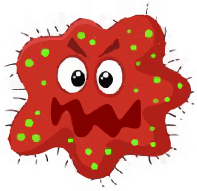
Réponse courte : on ne sait pas! Nous savons, c'est frustrant. Mais les virus ne fossilisent pas, on ne peut pas facilement étudier leur passé. Leur apparition est l'objet d'étude des paléovirologues.

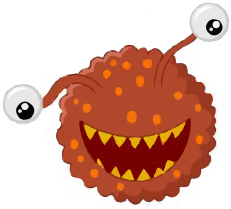
Nous allons essayer de répondre tout de même un peu. Il y a à ce jour 3 hypothèses :
1/Il se peut que les virus soient aussi vieux que les cellules elles-mêmes, et aient évolués à partir des cellules (les cellules auraient régressé pour devenir des virus).
2/ Il se peut aussi que les virus soient issus directement des cellules (des morceaux de cellules en fait).
3/ Enfin, il est possible qu'ils aient émergé en même temps que les cellules, et aient co-évolué avec elles.

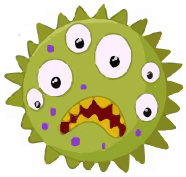


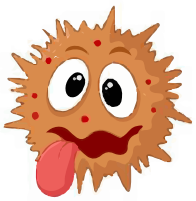
Les techniques d'analyse génomique actuelles vont certainement aider à trouver une réponse.











Autres approches thérapeutiques

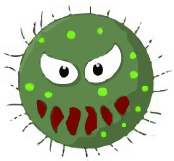
Le Covid-19 est à ce jour une maladie dont les mécanismes exacts sont mal compris mais dont les symptômes sont relativement circonscrits. Ainsi, de nouvelles approches visant à protéger de la maladie, à la soigner ou à en soigner les manifestations voient le jour. Elles ne font pas parti de l'essai Discovery (Volume 10), mais d'essais de plus petites envergures, organisés un peu partout sur le territoire, après un accord préalable de l'ANSM (l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament).

Protéger : le vaccin BCG contre la tuberculose

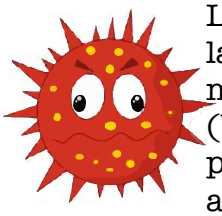
Il est reconnu que le vaccin BCG confère une protection non spécifique à d'autres types d'infections respiratoires. Une étude récente semble montrer une corrélation entre taux de morbidité du Covid-19 et taux de vaccination au BCG. Déterminer l'efficacité réelle du BCG est très complexe, particulièrement dans un pays comme la France où la vaccination était obligatoire. Un essai clinique en double aveugle est en préparation à l'Institut Pasteur de Lille.

Contrôler : traitement par des cellules souches du cordon ombilical

Le 2 avril, l'AP-HP a lancé l'essai Stroma-CoV-2, visant à injecter des cellules souches du cordon ombilical à 20 patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Ce syndrome se caractérise par une forte activité inflammatoire et mortelle. Les cellules du cordon sont connues pour leur effet anti-inflammatoire et leur bonne tolérance. Elles sont déjà utilisées dans d'autres pathologies à fortes composantes inflammatoires.

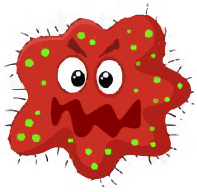


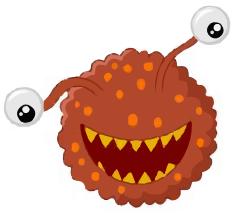
Soigner : utiliser des anticorps de patients convalescents

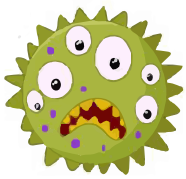


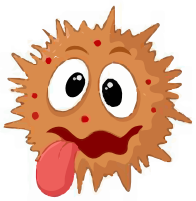
Le 4 avril, l'AP-HP et l'EFS (Etablissement Français du Sang) ont lancé l'essai clinique Coviplasm. En luttant et en vainquant la maladie, les patients convalescents ont développé des anticorps (Volume 8) qui se retrouvent maintenant dans leur plasma (nous en parlerons Volume 13). Une transfusion de plasma contenant les anticorps contre le SARS-CoV-2 permettrait de transférer cette immunité à un patient malade.

D'autres essais cliniques ont été considérés, puis abandonnés. C'est le cas de l'essai MONACO ayant pour but d'injecter une molécule issue d'un ver marin, transportant l'oxygène plus efficacement que notre hémoglobine – cet essai n'a au dernier moment pas été validé par l'ANSM. La communauté scientifique internationale est très dynamique, avec un partage inédit des informations. D'autres études verront le jour, d'autres s'arrêteront selon leur efficacité, jusqu'à trouver l'approche gagnante. Dans le prochain volume, nous discuterons du diagnostic du Covid-19.









Questions / réponses

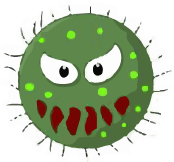
Didier, le 3 avril 2020 :
Bonjour,
Tout d'abord, merci pour votre lettre d'information.

Une question : pourquoi le nombre de cas (et donc d'hospitalisations) continue-t-il à augmenter trois semaines après le début du confinement ? Ne pourrait-on pas s'attendre à ce que le pic soit atteint après un délai à peu près égal à la durée d'incubation + durée de développement de la maladie ?

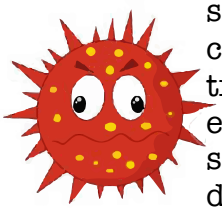
Les informations que l'on trouve :
- durée d'incubation médiane : 3 jours
- durée de l'infection : 5 à 10 jours

Avec un peu de marge, on pourrait s'attendre à ce que le nombre de cas décroisse sensiblement après 16 jours de confinement (donc au début de cette semaine). Cela ne semble pas du tout être le cas. Doit-on en déduire que les cas qui se développent actuellement ont été contaminés pendant le confinement par leurs proches ?

Réponse :

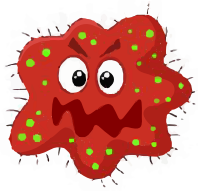


Bonjour Didier,

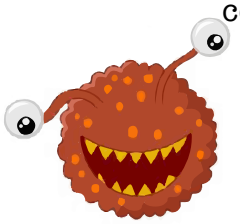


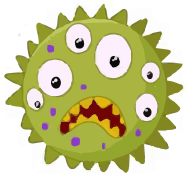
Ta question est légitime, et il n'y a pas de bonne réponse (à comprendre comme "il n'y a pas de réponse chiffrée") à apporter. Dans l'idéal d'un confinement "infini", c'est-à-dire chaque individu est séparé, l'épidémie devrait décroitre au bout de 3 semaines, en effet. Mais nous ne sommes pas dans ce type de confinement : nous avons encore des liens sociaux pour les travailleurs ou quand nous sortons faire les courses, ou même, en effet, au sein de notre famille. Toutes les chaines de transmission ne sont donc pas rompues, et le nombre de cas continue donc d'augmenter - plus lentement ceci dit.

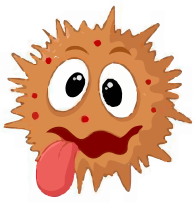
En Chine, le gouvernement avait mis en place des "hôtels de quarantaine" pour séparer des familles les cas contagieux. De plus, toute sortie était interdite (des paniers repas étaient délivrés). Ces mesures peuvent grandement impacter la dynamique de propagation (Volume 6)



Enfin, nous pensons que nous devrions voir un ralentissement, mais qu'il n'est pas mesurable en l'état actuel du dépistage, car tout le monde ne peut pas se faire dépister. Ceci peut donner l'impression que l'épidémie se propage à la même vitesse, mais ce n'est certainement pas le cas.





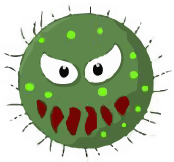


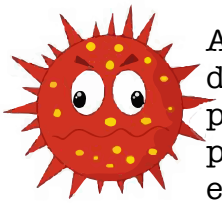
Diagnostic des maladies virales : tests PCR

Il y a plusieurs manières de diagnostiquer les maladies virales. Les praticiens peuvent notamment le faire sur la base des symptômes du patient. Cette manière de procéder consiste en réalité en un traitement statistique de l'information : avec telle liste de symptômes, il est plus probable d'avoir telle maladie. Dans le cas du Covid-19, il a été proposé de diagnostiquer par une radio ou un scanner pulmonaire, les images étant très caractéristiques (en forme de « bris de verre »). Cependant ces diagnostics sont indirects et seulement valables quand la maladie est déclarée, et amènent souvent à des examens complémentaires. Dans le cas des virus, ils sont au nombre de deux : soit détecter le virus (test PCR) soit détecter la réponse immunitaire qu'il a engrangé (test ELISA).

« PCR » est un acronyme anglais qui signifie « réaction en chaine par polymérase », en français. Il permet de rechercher directement le virus à partir de son matériel génétique en l'amplifiant.

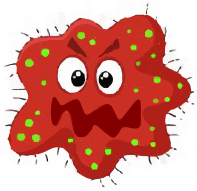
Après un prélèvement (nasal pour le SARS-CoV-2), le matériel génétique du virus (l'ARN ou l'ADN) est récupéré. Ce matériel est mélangé à des molécules biologiques, notamment des enzymes appelés « polymérases », qui permettent sa réplication, et des « amorces », qui sont de petits morceaux d'ADN similaires à l'ADN à amplifier, qui permettent d'amplifier uniquement le matériel viral : les molécules d'ADN virales sont répliquées spécifiquement, à chaque cycle. Au bout de plusieurs cycles, le matériel génétique est amplifié exponentiellement : de N molécules initialement, il passe à N^{20} (« N puissance 20 », c'est-à-dire NxNxNxNxN ... 20 fois de suite).

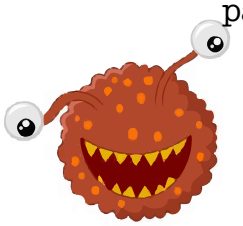


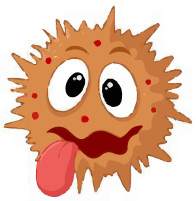


Ainsi, un très grand nombre de molécules virales est produit à partir d'un petit nombre initial. Des molécules émettant de la lumière permettent de mesurer ce nombre. Alors qu'un petit nombre n'est pas détectable (impossible de discriminer entre « 0 » et « 10 » par exemple, trop peu de lumière étant émise), un grand nombre l'est : s'il n'y avait rien dans le prélèvement, rien ne sera détecté. S'il y en avait en revanche un tout petit peu, trop peu pour une détection directe mais assez pour être amplifié exponentiellement, le matériel viral sera détecté. La PCR donne aussi accès à la charge virale (quantité de virus présente dans le prélèvement).

La méthode de détection par PCR est très puissante, et n'a pas d'égale en termes de sensibilité. Notons qu'elle est inutile si le patient est convalescent ou guéri : son corps sera débarrassé du virus, et celui-ci ne sera plus détectable. Il aura en revanche gardé une mémoire immunitaire de sa présence : c'est cette mémoire qui est recherchée par un test ELISA (au prochain numéro !).







Questions / réponses

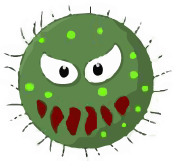
Michel, le 3 avril 2020 :
J'ai entendu un docteur / professeur parler dans ce climat viral de "séropositivité". D'habitude se terme est (peut-être par abus de langage) utilisé pour le VIH (virus) qui déclenche le SIDA.

Pourriez-vous, dans un prochain numéro ou en réponse à mon mail me dire ce qu'est la "séropositivité", et peut-on en parler pour le SARS-CoV-2 ?

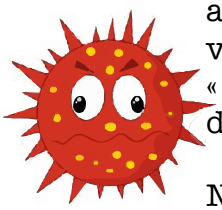
Je pense que la séropositivité est la reconnaissance d'un virus par la présence de son anticorps mais je dis ça du bout des doigts.

Réponse :
Bonjour Michel,

En effet, on utilise le mot séropositivité pour le VIH, mais c'est un raccourci. On est séropositif à beaucoup de virus en fait. Quand on dit séropositif, il faudrait, à chaque fois préciser à quel virus.

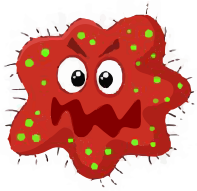


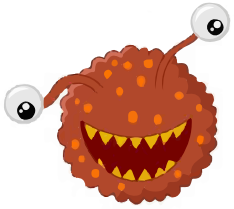
La sérologie est la partie de la médecine qui s'intéresse à l'étude (immunologie notamment) des sérums. Le sérum étant le liquide sanguin débarrassé des cellules (les globules rouges et blancs, les plaquettes).

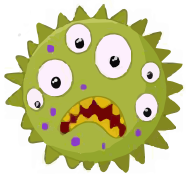


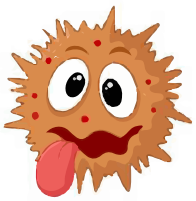
On dit d'un sérum qu'il est positif au VIH quand il contient des anticorps anti-VIH = « Séropositif ». De la même façon on peut dire d'un sérum qu'il est positif à SARS-COV-2 s'il contient des anticorps anti SARS-COV-2. On parle aussi de séro-conversion, à la suite d'une vaccination par exemple. Avant, la personne n'a pas d'anticorps : « séronégatif », puis après la vaccination, il y a production d'anticorps, la personne est « convertie » et devient « séropositive ».

Nous reviendrons plus précisément sur ces questions dans le numéro 13 prochain !







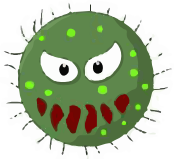


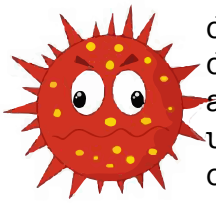
Diagnostic des maladies virales : sérologie

L'identification spécifique d'une infection virale peut soit s'effectuer par la recherche du virus durant la maladie (test PCR, voir Volume 12) ou bien plus tard, par la recherche des défenses développées pour combattre la maladie. Ce sont les tests sérologiques.

Le but de ces tests est la recherche de la présence d'anticorps spécifiques à un virus ou une bactérie. Lors d'une infection, l'organisme développe des défenses, des anticorps, et en garde une mémoire pour se défendre plus efficacement si l'infection revient – c'est immunité (Volume 8). Ces anticorps sont spécifiques du pathogène en ce qu'ils reconnaissent les molécules à la surface de celui-ci, appelées des antigènes. Les anticorps sont présents notamment dans le « sérum » (d'où le terme « sérologie »). Le sérum est ce qu'il reste du sang lorsque ce dernier a été débarrassé des globules rouges et blancs, des plaquettes, et de différentes molécules de coagulation. Il existe différents tests sérologiques pour mettre en évidence des anticorps. La méthode ELISA, de l'anglais « Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay » (en français « dosage d'immunoabsorption par enzyme liée ») est la plus utilisée.

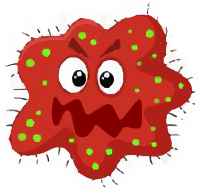
En pratique, le sérum est mélangé avec les antigènes du virus. S'il y a dans le sérum des anticorps contre le virus, ceux-ci se lient fortement aux antigènes du virus. Des molécules qui émettent de la lumière sont ajoutées pour détecter la liaison entre les anticorps du sérum et les antigènes. La mesure de la lumière permet de donner le résultat du test.



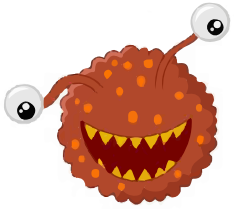


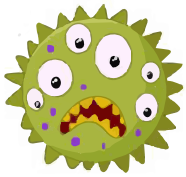
Lorsque de la lumière est détectée, le test est « positif » et permet d'affirmer la présence d'anticorps spécifiques, et peut même en donner le nombre : le patient est « séropositif ». Ce terme, trop associé aux patients porteurs du VIH, est en fait plus générique, et signifie uniquement que le sérum du patient possède des anticorps contre un certain pathogène. S'il n'en a pas, le patient est « séronégatif ».

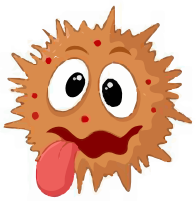
Le SARS-CoV-2 pose un défi de spécificité pour la sérologie. En effet, une large part de la population est infectée par des coronavirus chaque année. Il faut donc être sûr que les tests repèrent bien les anticorps contre SARS-CoV-2 et pas ceux que nous pourrions avoir contre d'autres coronavirus. Si tel était le cas, il s'agirait d'un faux positif : le test révèlerait une immunité anti-Covid19 alors qu'en réalité elle n'existe pas. Des procédures d'évaluation sont en cours afin d'utiliser les tests avec la meilleure spécificité possible.



D'autres méthodes diagnostiques sont également à l'essai, elles feront l'objet du prochain numéro !







Questions / réponses

Michel, le 7 avril 2020 :
(Oui je sais, ça faisait longtemps)

Petite question :

Vous nous avez expliqué ce qu'était le sérum : sang débarrassé des globules (rouges et blancs) et des plaquettes. Ce sérum permet de déceler l'anticorps développé face au virus que l'on cherche à dépister (séro-positivité / négativité).

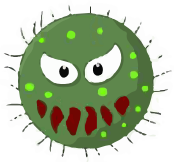
Mais qu'est-ce que le plasma ?

Réponse :
Bonjour Michel,

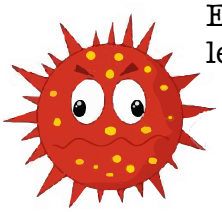
La différence Sérum - Plasma est liée à la coagulation.

Pour obtenir du plasma, on empêche la coagulation du sang et on centrifuge. Le plasma est le surnageant.

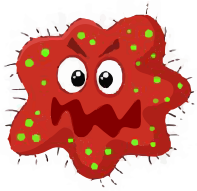
Pour obtenir le sérum, on laisse la coagulation se faire avant de centrifuger.

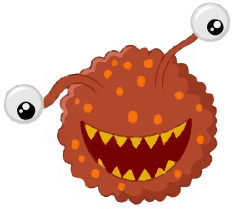


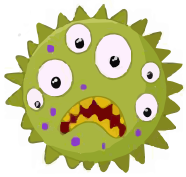
Dans les deux cas, on obtient un liquide débarrassé des cellules, mais de composition un peu différente car la coagulation « consomme » par exemple du sucre, et produit par exemple du potassium.



En fonction du dosage que l'on souhaite faire par la suite on préférera le sérum ou le plasma.







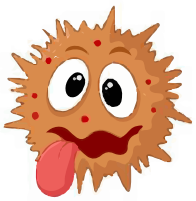


Tableau clinique du Covid-19

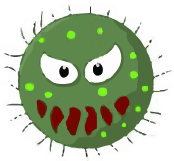
D'un point de vue clinique, le Covid-19 est à géométrie variable. L'infection peut être asymptomatique ou ressembler (d'un point de vue des symptômes) à un « épisode grippal » gérable à domicile (majorité des cas). Les symptômes respiratoires plus graves doivent être traités à l'hôpital (20%) et nécessitent, trop souvent (5%), une assistance respiratoire mécanique.

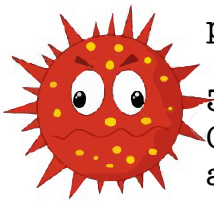
1. Les cas asymptomatiques ou peu symptomatiques

Cette situation se retrouve majoritairement chez les patients de moins de 50 ans et représente plus de 2/3 des cas (données suggérées par les pays qui pratiquent un dépistage systématique). Elle se caractérise par une charge virale élevée dans le nez (signe de contagiosité). Le virus est aussi retrouvé dans les selles mais pas dans les urines ni dans le sang. Les symptômes possibles sont une fièvre légère (autour de 38°C), un mal de gorge, une toux sèche, de la diarrhée. La toux peut augmenter de façon transitoire et en général les symptômes disparaissent vers le 8ème jour. Le virus n'est plus retrouvé dans les prélèvements après le 14ème jour.

2. Progression en deux étapes avec aggravation à 10 jours

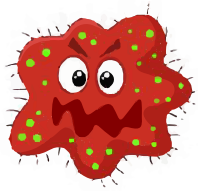
Cette évolution en deux étapes concerne des patients de tous âges. La première étape concerne les signes légers précédents, puis sont suivis d'une aggravation vers le 10ème jour de la fonction respiratoire qui nécessite l'administration d'oxygène et parfois la respiration artificielle. L'imagerie des poumons montre une forme de « bris de verre », qui serait selon les médecins le résultat d'une réaction inflammatoire excessive chez ces patients plutôt que la multiplication du virus. Dans les cas favorables, le virus disparaît des prélèvements nasaux entre le 10ème et le 14ème jour.



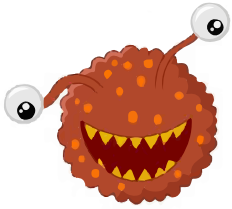


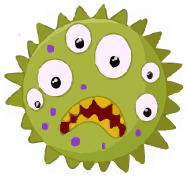
3. Evolution rapide vers une défaillance de plusieurs organes

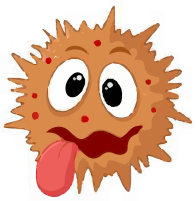
Ce cas se présente surtout chez les patients âgés (en moyenne 80 ans). La maladie est grave d'emblée, le virus est présent et se multiplie tout au long de l'évolution clinique dans le sang, les poumons et les selles. Cela suggère que le virus a échappé au système immunitaire. La maladie évolue rapidement vers la détresse respiratoire nécessitant la ventilation mécanique. A ce tableau s'ajoute malheureusement des insuffisances rénale et hépatique et souvent une surinfection bactérienne et/ou fongique. Le pronostic est très mauvais et la mortalité dans ce cas de figure est très élevée.



Ce virus n'a pas encore tout dévoilé. A ce jour, nous ne savons pas encore réellement comment il fonctionne, et pourquoi certaines personnes sont plus sensibles que d'autres. Dans les numéros suivants, nous détaillons les facteurs de risque de cette maladie.



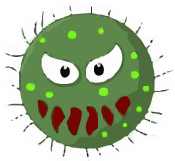


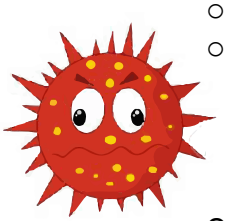


Facteurs de risque du Covid-19

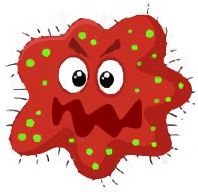
Tant que les mécanismes d'action du SARS-CoV-2 ne seront pas précisément connus, il sera difficile de comprendre pourquoi certaines personnes sont plus à risque que d'autres. Néanmoins, le partage de données à l'échelle internationale a permis de dresser une liste de facteurs de risques avérés (facteurs dits de « co-morbidité »), les personnes atteintes ayant une plus grande probabilité de développer une forme grave de la maladie. Les chiffres (à part pour l'âge) sont donnés à titre indicatif et correspondent au nombre de personnes développant une forme grave selon de récentes études.

- L'âge est un des facteurs de risques bien connus. Parmi les plus de 65 ans, 60% des personnes infectées développent une forme sévère, et près de 90% des personnes décédées appartiennent à cette tranche d'âge.
- Les personnes souffrant de maladie pulmonaire comme des bronchites chroniques ou de l'asthme développent plus souvent des forme graves de cette maladie respiratoire (environ 5%).
- Les personnes avec des insuffisances cardiaques ou souffrant d'hypertension (5% à 10%).
- Les personnes immunodéprimées sont également à risque (5%). L'immunodépression est une déficience du système immunitaire. L'immunodépression peut être congénitale (la personne est « née avec », littéralement) ou acquise par des traitements médicamenteux (prise d'immunosuppresseurs) ou une maladie (cancer ou SIDA par exemple).
- L'obésité sévère, avec un indice de masse corporelle supérieur à 40 kg/m² (1-3%).
- Les diabétiques insulinodépendants (5% à 10%).
- Les personnes souffrant de maladies rénales ainsi que les personnes souffrant de maladies hépatiques comme des cirrhoses sont plus à risque (10%), à cause de l'évolution des formes graves vers des insuffisances de ces organes.

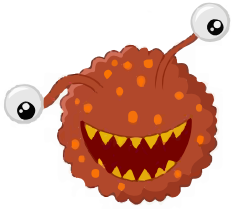


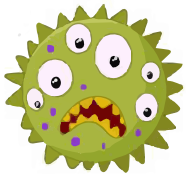


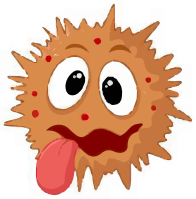
Quid des fumeurs ? La question fait débat, à juste titre, mais n'est pas résolue. D'un point de vue épidémiologique, il semblerait que les fumeurs soient moins infectés par le virus, mais qu'ils soient plus à risque de développer une forme grave lorsqu'ils sont contaminés. Il n'y a à ce jour pas de consensus scientifique, ni même statistique, sur le tabagisme comme facteur de risque ou protecteur : trop peu de données, non-comparables, sans réelle signification.



Cette maladie n'a pas encore tout dévoilé. Certains autres facteurs, qui peuvent paraître plus anodins, semblent également être impliqués dans la maladie : c'est le cas du sexe et du groupe sanguin, que nous discuterons dans les prochains numéros.

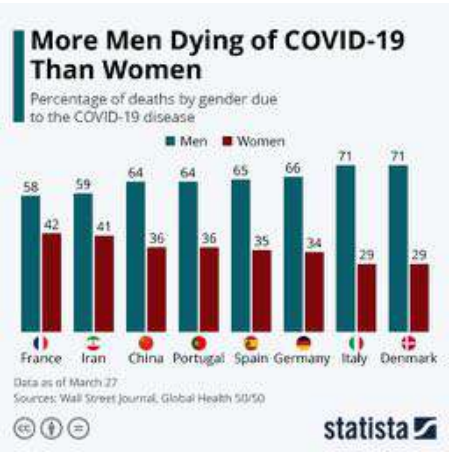




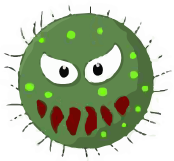


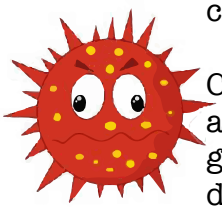
Sensibilité au SARS-CoV-2 : variation homme/femme

Une des statistiques associées aux facteurs influençant le SARS-CoV-2 montre que les hommes présentent généralement un plus haut risque de symptômes sévères, de complications et de décès que les femmes. Les données présentées ci-dessous, consolidées par l'organisation non-gouvernementale GlobalHealth 50/50 pour des pays présentant les nombres les plus élevés de cas de Covid-19, montrent qu'une proportion plus importante de patients masculins décèdent des suites de cette infection virale dans de nombreux pays.

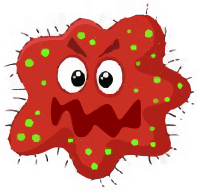


Pour essayer de fournir une explication biologique, et en faisant abstraction de l'ensemble des autres facteurs qui aggravent le pronostic vital d'une personne malade de Covid-19 (voir Volume 15), nous devons revenir à ce qui différencie du point de vue génétique la femme et l'homme. Rappelons que l'ADN est notre support de l'information, un livre. Ce grand livre est en fait écrit en plusieurs tomes, appelés des chromosomes. Ces éléments microscopiques se présentent dans la cellule sous la forme de 23 paires de bâtonnets, que nous partageons tous. Enfin presque. En réalité, nous en partageons 22. La différence génétique entre la femme et l'homme est donnée par la paire de chromosomes sexuels qui, chez l'homme est formée d'un chromosome X et d'un Y, et chez la femme de deux chromosomes X.

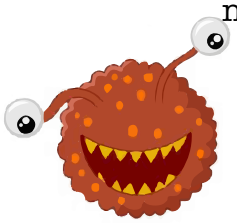


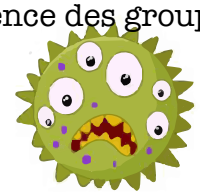


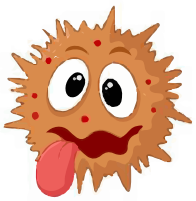
Chez la femme, l'un des deux chromosomes X est inactivé aléatoirement. Dans son livre intitulé « La meilleure moitié », le généticien et médecin canadien Sharon Moalem avance l'hypothèse d'une meilleure défense immunitaire chez la femme car, écrit-il, de nombreux gènes liés à l'immunité sont situés sur le chromosome X. L'inactivation aléatoire impliquerait alors une plus grande diversité immunitaire et potentiellement une meilleure protection contre les infections courantes. Cet apanage féminin n'est malheureusement pas sans revers, cette immunité différente débouchant également sur un risque plus élevé de maladies auto-immunes, ces maladies durant lesquelles notre système immunitaire attaque nos propres cellules.



Pourquoi les hommes sont plus touchés par le SARS-CoV-2 que les femmes reste (pour l'instant) un mystère. Dans le prochain volume, nous discuterons de l'incidence des groupes sanguins sur le virus.



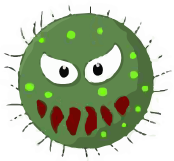




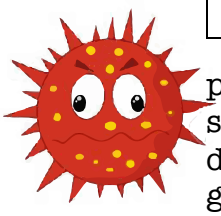
Sensibilité au SARS-CoV-2 : groupes sanguins

Indépendamment du sexe ou de l'âge, un facteur semble avoir un effet dans la sensibilité à l'infection par le SARS-CoV-2 : le groupe sanguin. Une étude Cchinoise réalisée sur 5000 personnes a montré que les personnes du groupe O avaient 33% de risque en moins d'être touchées par le virus, quand celles du groupe A avaient un sur-risque de 20% par rapport aux autres groupes sanguins. Une précédente étude sur l'épidémie de SARS-CoV en 2003 avait démontré la même tendance. Que sont les groupes sanguins et peut-on essayer de comprendre cette différence ?

Il existe dans l'espèce humaine 4 groupes sanguins : A, B, AB et O. Une personne de groupe A aura des protéines (appelées des « antigènes ») de type A, du type B pour le groupe B, de chaque type pour le groupe AB, et aucune pour le groupe O. Ces protéines sont présentes à la surface de toutes les cellules. Cela implique notamment que les personnes du groupe A auront des anticorps contre les antigènes B (« anti-B »), que celles du groupe B auront des anticorps « anti-A », celles du groupe O auront à la fois des anti-A et des anti-B, et celles du groupe AB n'en auront pas. Ces différentes combinaisons déterminent si tel groupe peut donner / recevoir de tel autre. Le tableau ci-dessous regroupe ces informations.

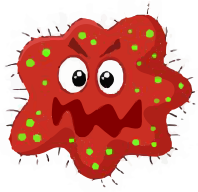


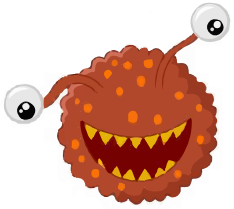
Groupe	Antigène	Anticorps	Reçoit	Donne
A	A	anti-B	A, O	A, AB
B	B	anti-A	B, O	B, AB
AB	A et B	aucun	A, B, AB, O	AB
O	aucun	anti-A, anti-B	O	A, B, AB, O

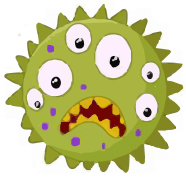


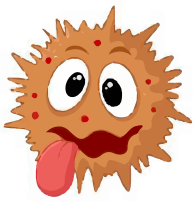
Il a été montré pour le SARS-CoV que lorsque le virus infecte une cellule pulmonaire, il garderait une marque de cette infection à sa surface : si la personne est du groupe A, alors le virus garderait une mémoire des antigènes A. Ainsi, il serait moins probable qu'une personne du groupe A infecte une personne du groupe B, qui a des anticorps anti-A. Par extension, une personne du groupe O aurait encore moins de risque d'être contaminée, possédant à la fois des anti-A et anti-B. Elle pourrait en revanche être contaminé par une personne du groupe O.

Quel que soit votre groupe sanguin, il est possible de donner votre sang, plasma ou plaquettes malgré le confinement. Les besoins sont toujours importants et les réserves doivent être renouvelées régulièrement car les produits sanguins ne se conservent qu'un certain temps. Il suffit de prendre rendez-vous à l'Etablissement Français du Sang ! Dans le prochain numéro, nous discuterons de l'origine des virus.

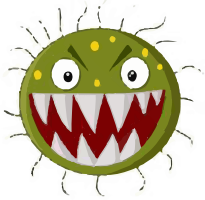








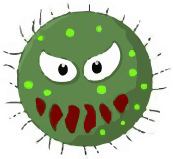
Quelle est l'origine des virus ?

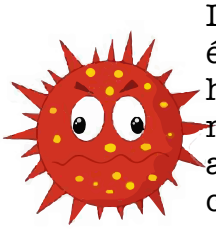


Tracer l'origine des espèces, comprendre d'où vient ce qui nous entoure, les cellules animales ou végétales, les bactéries, ou bien les virus, comprendre comment tout ceci a évolué est un mystère qui façonne l'imaginaire et fascine de nombreux chercheurs. L'origine des virus est à ce jour une énigme. Des décennies de recherche ont permis d'avancer trois hypothèses majeures pour l'origine des virus, que nous discutons brièvement ci-dessous.

L'hypothèse progressive stipule que les virus auraient pu évoluer de nos cellules directement. Nous possédons dans notre ADN d'étranges éléments qui peuvent changer de localisation dans notre génome. Durant leur déplacement, ils sont sous forme d'ARN. Les modalités de leur déplacement, et leur très grande similitude avec certains virus à ARN, les retrovirus, comme le HIV par exemple, permettent à certains chercheurs de supposer que ces éléments mobiles pourraient être à l'origine de certains virus.

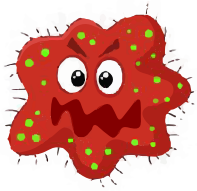
L'hypothèse régressive quant à elle stipule l'exact opposé : les virus seraient initialement des cellules autonomes. Certains virus, comme celui de la variole ou le mimivirus, sont des virus géants à ADN, qui peuvent être plus gros encore que des bactéries. L'analyse du mimivirus notamment révèle qu'ils auraient beaucoup de similitudes avec une bactérie parasitique. Certains virus sont même capables d'infecter ces virus géants. De cellules autonomes, probablement symbiotiques, ils auraient régressé, perdu leur autonomie pour devenir des parasites obligatoires, des virus.



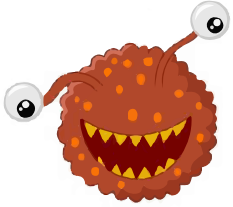


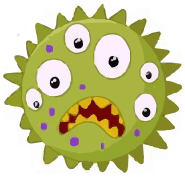
L'hypothèse des « virus d'abord » stipule enfin que les virus auraient été présents avant les premières cellules, contrairement aux deux hypothèses précédentes. Ils auraient pour origine des petites molécules à ARN, capables de se répliquer elles-mêmes et qui auraient progressivement acquis une enveloppe, pour former certains virus tels que nous les connaissons.

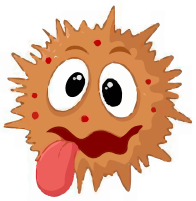
Tout dans le vivant est intriqué. Le vivant a ceci de frustrant que certaines réponses ne pourront jamais être tranchées. Sur des milliards d'années d'évolution, il est tout à fait possible que toutes ces hypothèses soient simultanément vraies : certains virus pourraient avoir été créés d'abord, et d'autres viendraient de cellules qui auraient d'abord existé. Certains chercheurs pensent même que le noyau des cellules viendrait de relations symbiotiques entre un virus géant à ADN et une autre cellule.



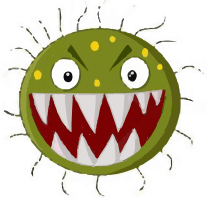
Dans le prochain volume, nous discuterons de ce qui fait la saisonnalité de certains virus.







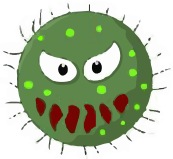
Questions / réponses



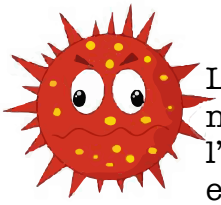
André, le 28 avril 2020 :
Bonjour,
Quelque chose m'échappe. On dit que la contagion s'éteint naturellement si plus de la moitié des individus a été en contact avec le virus. Je le crois volontiers. C'est sans doute le résultat d'un calcul de stabilité d'un processus qui se base sur un nombre de contacts moyen des individus entre eux ? Il apparaît qu'aujourd'hui nous sommes à un taux de 6%.
Nous sommes 68 millions, ceci implique que 34 millions devraient être contaminés. Si on considère un taux de mortalité de 1%, on obtient 340 000 morts !
Du coup, je ne comprends pas qu'on se désole que le taux de contamination soit si faible !

Réponse :
Bonjour André,

Tu as tout à fait raison sur les ordres de grandeurs. Par contre, la situation est plus complexe, car ces chiffres ne sont pas absolus. Le confinement portant ses fruits, dans le sens où la dynamique de contamination a bien ralenti, le nombre de nouveau malade a bien été jugulé. Ainsi, en l'absence de vaccin ou de médicament, quelle solution ? Tu peux caricaturer deux grandes lignes :

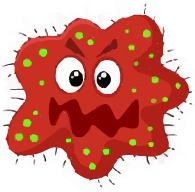


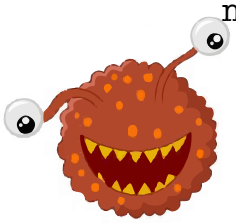
- le confinement continue, en attendant un traitement efficace
- le confinement s'arrête et le nombre de personnes contaminées augmente progressivement. C'est la stratégie actuelle des pays européens, car c'est la seule qui permet un bon équilibre entre santé publique économique (et probablement psychologique).

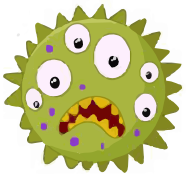


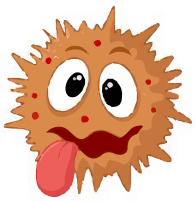
Le problème principal vient du fait qu'aucun chercheur ne connait le nombre "seuil" à partir duquel l'épidémie s'éteint, personne ne sait si l'été va l'adoucir, personne ne sait non plus si elle sera saisonnière, et, malheureusement, l'immunité n'est pas sûre d'être forte, avec de potentielles re-contaminations. Enfin, il ne faut pas oublier un paramètre important : le taux de mortalité de 1% est relatif au système de santé d'un pays. Si l'on était submergé, il serait bien plus élevé.

Si tu mélanges toutes ces informations, tu comprends que la réalité est bien plus complexe. Je ne pense pas que l'on puisse se désoler que le taux soit si faible tout de même (à taux de mortalité fixe je suppose) : les taux de re-contamination pourraient être assez élevés, et la mortalité augmenter par saturation du système sanitaire. Rien n'est sûr pour l'avenir, car il y a trop d'inconnues sur ce virus et cette maladie.







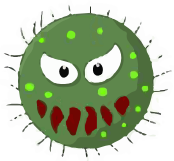


Les virus saisonniers

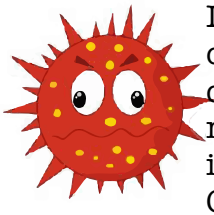
Si l'origine des virus n'est pas élucidée à ce jour, nous connaissons mieux les cycles de vie de la plupart des virus qui sont retrouvés communément chez l'homme. Certains sont dits saisonniers, l'épidémie étant cantonnées à certaines périodes de l'année, le plus souvent l'hiver. C'est le cas des virus de la grippe, bronchite, bronchiolite, rhume, ou encore gastro-entérite. Avertissons de suite le lecteur : les données scientifiques actuelles ne permettent pas de savoir si le SARS-COV-2 sera saisonnier. Souvent, les maladies liées aux virus saisonniers se manifestent par temps froid.

Trois paramètres au moins sont reliés à cette périodicité :

1. En hiver nous restons plus dans des locaux fermés et chauffés, ce qui augmente la promiscuité. Les virus se concentrent dans des volumes fermés, favorisant leur transmission.
2. Les conditions hivernales sont plus favorables à la survie des virus hors de l'hôte. En effet, l'air est plus sec, les températures plus basses, les UV du soleil moins forts. Tous ces paramètres allongent la durée de vie des virus. Les virus résistent bien au froid : à basse température, des sortes de mécanismes d'hibernation se mettent en place. Par exemple, le virus de la grippe (influenza) peut rester vivant jusqu'à 30 jours à 0°C.

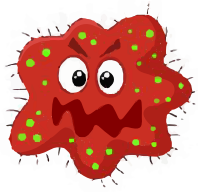


3. Le froid a, de plus, un effet négatif sur l'homme. L'air sec rend la muqueuse du nez plus fragile et donc plus vulnérable aux virus respiratoires. Notre système immunitaire est diminué : les réactions immunitaires sont plus lentes, laissant le temps au virus de s'installer.

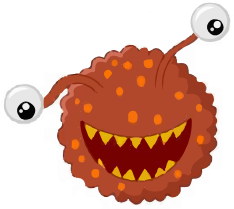


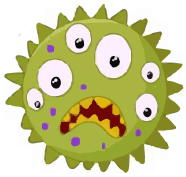
Le virus de la grippe, de plus, développe quelques mutations au cours de l'été. Le virus qui revient en hiver est donc un peu différent de celui de la saison passée. Ceci explique pourquoi nous n'avons pas toujours d'immunité contre lui, même si nous avons été infectés l'année précédente, et pourquoi la vaccination est annuelle. Chaque année, l'OMS classe les souches d'influenza les plus probables, et les compagnies pharmaceutiques développent de nouveaux vaccins en fonction de ce classement.

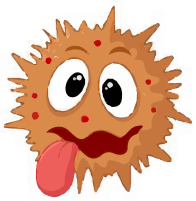
Pour tous ces microbes, l'hygiène des mains, le port du masque pour les malades ou encore la distanciation sociale sont autant de facteurs clefs limitant la transmission interhumaine. Ces « mesures barrières » ne sont donc pas réservées au seul SARS-COV-2 ni aux virus en particuliers, mais aux pathogènes de manière générale.



Dans le numéro suivant, le dernier de notre édition, nous verrons quelles perspectives s'offrent à nous à la fin du confinement.







Questions / réponses

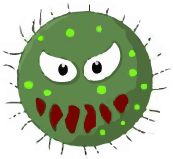
Philippe, le 28 avril 2020 :
Bonjour,

Je me pose juste 2 questions auxquelles je n'ai pas de réponses :

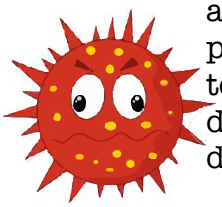
1) Est-ce que l'on a le droit de simplifier autant sachant que le phénotype (groupe A, B, O...) est toujours associé au génotype? Chaque individu a donc un génotype (2 lettres) qui ensuite se "décline/simplifie" en groupe. Par exemple, je suis de groupe A, ma femme aussi, mais nous avons un enfant O : la raison vient de notre génotype AO qui a donné un genotype OO donc groupe O. Tout cela pour dire que les anticorps associés doivent peut-etre être aussi plus compliqués que A - anti-A et B - Anti-B ? Qu'en pensez-vous ? je n'ai pas la réponse !

2) Le Rhesus a sans doute également un impact puisqu'il comprend aussi un certain nombre d'antigènes, avec des fréquences statistiques très différentes ce qui pourrait donc aussi jouer sur les sensibilités aux virus ?

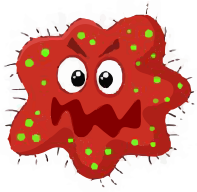
Réponse :
Bonjour Philippe,

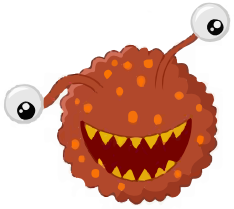


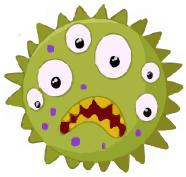
Nous avons en effet une paire de chaque chromosome. Chaque gène est donc en deux exemplaires (allèles). Les deux peuvent être identiques ou différents. Dans le cas des groupes sanguins, il se trouve que A et B sont dominants et que O est récessif. Il y a ainsi 3 allèles (A, B et O), 6 génotypes (AA, BB, AB, AO, BO, OO) et 4 phénotypes (A, B, AB, O). Un individu produit des anticorps contre tout le non soit. Une personne A fera des anti-B et une personne B des anti-A. Une personne AB n'en fera pas et une personne O fera des anti-A et des anti-B.

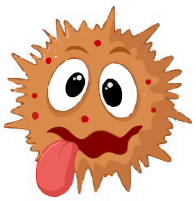


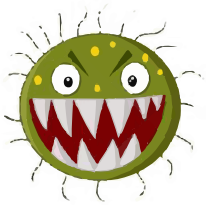
Par contre, tu as raison sur le 2ème point. Le système de reconnaissance « soi/non-soi » est beaucoup plus compliqué que le système ABO ou meme rhésus. Le système complet s'appelle HLA (Human Leucocyte Antigen). C'est le système majeur d'histocompatibilité. Il réunit tout un groupe de gènes du chromosome 6. La combinaison de ces gènes est unique à l'individu. Elle est exprimée sur toutes les cellules et permettent aux leucocytes de reconnaitre soi et non-soi. C'est ce système qui permet de déterminer la compatibilité pour les greffes d'organe par exemple. La correspondance n'est jamais parfaite, mais il faut qu'elle soit "assez bonne ».





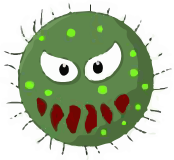


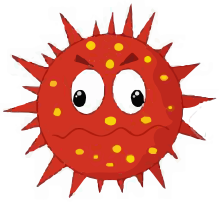


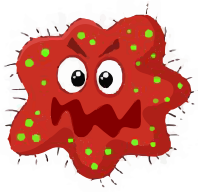


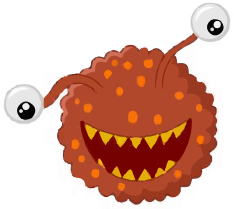
Donc si on veut aller au bout de la susceptibilité génétique, il faut rapporter le critère que tu juges pertinents pour caractériser la maladie aux caractéristiques HLA des individus. Il y a très clairement des corrélations pour les maladies auto-immunes. Il est possible que si nous cherchions chez les personnes qui font les formes de type réaction immunitaire exagérée, nous tomberions sur une caractéristique HLA commune.

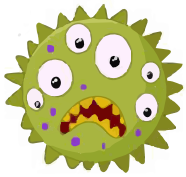
J'espère que ça répond à ta question. Notre rubrique est volontairement très simple et s'adresse au plus grand nombre. Cela soulève parfois des questions auxquelles nous nous efforçons de répondre au mieux et avec grand plaisir.

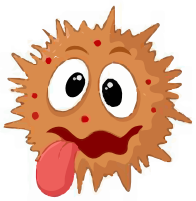










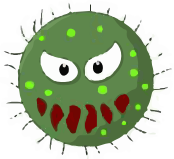


Fin de confinement et perspectives

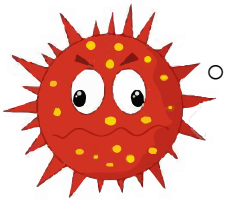
Le confinement aura eu des effets psychologiques sur chacun d'entre nous. Des effets analogues sont observés chez les sous-mariniers qui partent plusieurs mois coupés du monde. Ils décrivent une première phase d'appropriation du milieu de confinement qui dure une à deux semaines, suivie d'une longue période où certains peuvent s'isoler, tomber dans des addictions (sportive dans le cas des sous-mariniers) ou encore devenir agressif. Enfin, dans la perspective d'un « déconfinement », le temps s'accélère à nouveau et le moral remonte.

Dans notre cas, nous aurons été nombreux à souffrir d'un manque d'interactions physiques avec nos proches, amis ou collègues. Les moyens numériques nous ont permis de maintenir des relations sociales, mais nous avons aussi pu mesurer les limites de ces contacts virtuels. Certains auront développé des troubles du sommeil, d'autres des addictions, des angoisses. Tout cela est parfaitement normal, et peut être pris en charge si besoin.

Dans le cadre de la sortie progressive du confinement, trois éléments doivent retenir notre attention :

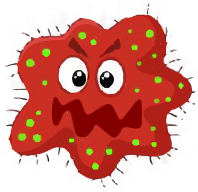


- Les **gestes barrière** nous permettront d'éviter une reprise trop forte de l'épidémie. Dans ce contexte, le port du masque sera primordial. Les propriétés varient d'un type de masque à l'autre, mais ils ont tous pour but de limiter les risques d'inhalation d'agents infectieux et d'éviter la projection de sécrétion lors de l'expiration.
- Les essais cliniques sont toujours en cours et aucun **traitement** ne semble émerger clairement. Il faudra attendre encore quelques semaines pour obtenir plus de réponses.

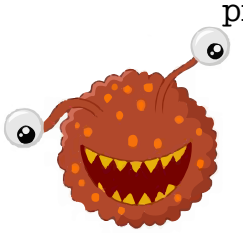


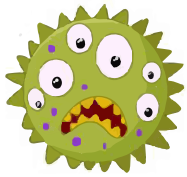
- Enfin, plusieurs pistes de **vaccin** sont à l'étude notamment à l'Institut Pasteur, dans des « big pharma » (Sanofi-GSK, Johnson et Johnson, etc.), ou encore au centre de recherche allemand sur les infections (DZIF). Ce potentiel vaccin devra passer par toutes les phases d'essai clinique. Les phases de recherche et de tests complets ne seront pas réalisables en moins de 12 à 18 mois. Et ce serait déjà une performance remarquable.

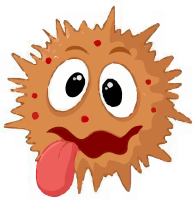
La reprise de l'activité sera progressive, les mesures ajustées en fonction de l'évolution de la maladie. Les gestes barrière sont de notre ressort, nous devons les inclure dans notre vie quotidienne dans les semaines et mois qui viennent. Un traitement émergera peut-être, un vaccin certainement dans l'année à venir.



En attendant, merci de nous avoir lu. Prenons soin de nous et de nos proches.







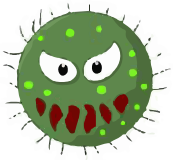
L'équipe de rédaction

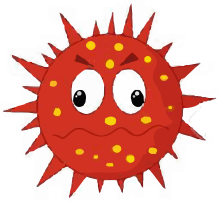
Claire "Sabine" Bigot

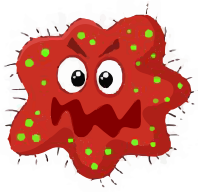
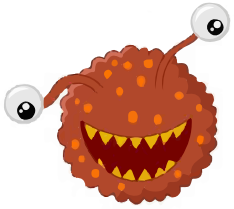
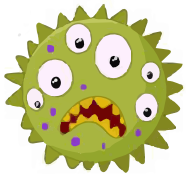
Etienne "Fred" Dague

Morgan "Jamy" Delarue

(et sa "Petite voix")





Liviu "Marcel" Nicu

Pierre Temple (Volume 6)