

## La saga de COVID-19, une maladie due à un coronavirus SARS-CoV-2 émergent chez l'humain.



« Les fléaux, en effet, sont une chose commune, mais on croit difficilement aux fléaux lorsqu'ils vous tombent sur la tête ».

« La seule façon de mettre les gens ensemble, c'est encore de leur envoyer la peste ».

*Albert Camus La Peste (1947).*

L'humanité est en émoi et doit faire face à des perturbations sociales et économiques majeures : un virus, de la grande famille **des Coronavirus**, apparu en Chine dans la ville de Wuhan est en train de créer un désordre planétaire majeur. Bien loin de la pandémie de peste noire du XIV<sup>e</sup> siècle<sup>1</sup> qui a tué de 30 à 50% des Européens en 5 ans (1347- 1352), beaucoup de nos contemporains ont même perdu la mémoire des grandes épidémies récentes telles que la grippe espagnole ou la grippe asiatique tout en occultant en permanence les diverses épidémies affectant les pays du Sud. La pandémie actuelle n'est pas un « *accident* ». Au vu des récentes pandémies animales (aviaires, porcines...etc.) observées depuis 25 ans, l'apparition de pandémies similaires chez les humains ne doit pas surprendre. Nous y sommes ! L'épidémie locale chinoise va se répandre à toute vitesse car elle est apparue à un moment où les chinois prennent quelques vacances pour leur Nouvel An et se livrent à d'intenses migrations dans le pays. Moment à hauts risques pour la diffusion d'un virus à forte infectiosité.

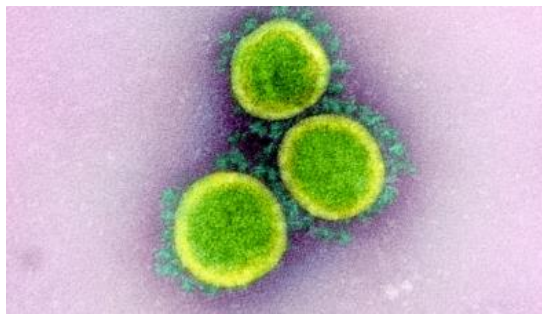
Cette épidémie à coronavirus **COVID-19** (COVID-19 est l'appellation de la maladie - le nom du virus responsable est **SARS-CoV-2**) doit être insérée dans un contexte plus général. Notre société de nantis nous assoupit en insistant sur l'émergence des maladies non infectieuses de l'abondance, dites « *de civilisation* » (obésité, diabète, pathologies cardiovasculaires...Des tueurs lents et silencieux) en occultant largement la menace que représentent les maladies infectieuses émergentes qui frappent des pans entiers de la planète (le HIV, Ebola, Nipah, Zika sont là pour nous faire des rappels très douloureux !). Non seulement ces maladies impactent la santé humaine et animale, mais aussi, à bien plus grande échelle, elles affectent la stabilité politique et sociale ainsi que le commerce et l'économie mondiale. « *Ce n'est pas le SRAS, ni le MERS, ni la grippe. C'est un virus unique, aux caractéristiques uniques.* ». C'est ainsi que le directeur général de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) Tedros Adhanom Ghebreyesus a présenté le nouveau coronavirus baptisé SARS-CoV-2 lors d'un point presse donné le 3 mars 2020. Il a entre autres insisté sur le taux de mortalité du COVID-19, la maladie qu'il entraîne.

En préambule, avant d'entrer dans les détails, je n'évoquerai pas les quelques contaminations humaines virales récentes qui ont également agité la planète depuis ce début du

---

<sup>1</sup> La première à avoir été bien décrite par les chroniqueurs contemporains. Elle aura des impacts prolongés. Elle a marqué un début dévastateur de la deuxième pandémie de peste qui se manifesta, de façon plus sporadique, jusqu'au début du XIX<sup>e</sup> siècle.

XXI<sup>e</sup> siècle. Je me limiterai aux **Coronavirus**<sup>2</sup>, sans aborder le virus de la Fièvre hémorragique de Crimée-Congo, le virus Ebola, la maladie du virus de Marburg, le virus Lassa responsable de la fièvre hémorragique de Lassa, le virus Nipah (un virus à ARN du genre *Henipavirus*) et les maladies apparentées dites hénipavirales, le virus de la fièvre de la vallée du Rift, le virus Zika...Et autres virus également dangereux s'ils viennent à passer chez l'homme. Toutes ces maladies ont en commun de figurer sur la liste « Blueprint des maladie prioritaires » (*List of Blueprint priority diseases*), établie par l'OMS en 2018 et que vous pouvez consulter sur le site de l'OMS.



*Micrographie électronique à transmission de particules du virus SARS-CoV-2, isolées d'un patient (l'image est capturée avec une colorisation de synthèse). Image capturée et colorée au centre de recherche intégré (IRF) du NIAID à Fort Detrick, Maryland. Crédit : NIAID*

Avant d'aborder le sujet, il faut noter un point important. Au cours des quatre dernières décennies, plus de 70 % des infections émergentes se sont avérées être des zoonoses<sup>3</sup>. Le terme désigne des maladies infectieuses animales qui peuvent devenir transmissibles à l'être humain<sup>4</sup>. En fait, de nombreux agents infectieux, dits « *zoonotiques* », peuvent transiter par de multiples espèces jusqu'à leur transmission à l'homme. Des bouleversements au niveau de la diversité biologique et de la répartition des espèces (par exemple par des migrations) sont susceptibles de perturber notablement ce cycle naturel de transmission des virus. Ainsi, leur probabilité d'émergence et/ou leur niveau de transmission d'une espèce à l'autre peuvent être très perturbés. Les conditions optimales qui favorisent le passage à l'être humain de micro-organismes pathogènes provenant des animaux sont amplifiées par l'évolution des conditions de vie sur la planète. Les activités humaines entraînent des modifications majeures et délétères de l'utilisation des terres et de l'agriculture qui vont entraîner d'importants bouleversements des conditions de vie des espèces et de la biodiversité ; phénomènes qui se produisent en de nombreux endroits de la planète en même temps. Le tout évoluant sur fond de changement climatique. Vous rajoutez un contexte de connectivité internationale accrue par les déplacements humains et des échanges commerciaux dopés par un capitalisme sauvage (et totalement dérégulé) pour atteindre le cocktail explosif que nous allons subir.

Les coronavirus (CoV) forment une vaste famille de virus qui peuvent être pathogènes chez l'homme et chez l'animal. Ils provoquent principalement des infections chez les oiseaux et les mammifères sauvages et domestiques. Le nom « *coronavirus* » vient des projections en forme de couronne sur leurs surfaces. « *Corona* » en latin signifie « *halo* » ou « *couronne* ». Au cours des dernières décennies, ils se sont révélés capables d'infecter également les humains.

<sup>2</sup> **Corman V.M. et al.** Hosts and sources of endemic human coronaviruses. *Advances in Virus Research*, 2018, vol 100: 163-187 – **Su S., Wong G. et al.** Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronavirus. *Trends in Microbiology*, 2016, Vol 24 (N°6): 490-502.

<sup>3</sup> **Taylor LH et al.** Risk factors for human disease emergence. *Phil. Trans. R. Soc. London B* 2001, 356 :983-989

<sup>4</sup> **Jones KE et al.** Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*, 2008, 451: 990-993.

Très répandus, ces virus sont souvent associés à des rhumes et à des syndromes grippaux bénins. Pour compliquer les problèmes, ils peuvent également infecter l'Homme sans déclencher de symptômes (on parle de sujets porteurs asymptomatiques) mais affecter des sujets ayant été en contact avec des porteurs de ce type de virus. À l'inverse, ils peuvent être impliqués dans des complications respiratoires de type pneumonie chez des personnes immunodéprimées ou chez des nourrissons.

En effet, les scientifiques ont trouvé des preuves de coronavirus humains (HCoV) dans les années 1960 dans le nez des personnes atteintes du rhume. Deux coronavirus humains sont responsables d'une grande partie des rhumes courants : OC43 et 229E. Il faut savoir que les infections à coronavirus ne sont pas diagnostiquées habituellement en raison de leur caractère bénin et de leur guérison spontanée.

L'épidémie de **syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)** (désigné par SARS en anglais) en 2003 ajoutée, plus récemment, en 2012 au **syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS)** a modifié la donne et révélé **une létalité<sup>5</sup> plus ou moins importante de certains CoV lorsqu'ils franchissent la barrière des espèces et infectent les humains.** Les infections à CoV provenant des chauves-souris sont à l'origine de plusieurs épidémies à CoV par « *saut d'espèce* ». Très récemment, un nouveau CoV issu des chauves-souris a créé une épidémie porcine. La Chine héberge une grande diversité d'espèces de chauves-souris. Comme la province de Guandong héberge de nombreux abattoirs porcins et de nombreuses chauves-souris, une grande prudence est de mise pour éviter de futures transmissions interspécifiques selon des scientifiques chinois<sup>6</sup>.

Avant de réaliser un historique des quelques pathologies graves pour l'humanité dues à des épidémies provoquées par des Coronavirus-CoV, j'inclus ci-dessous quelques points plus ou moins simplifiés de la biologie des virus qui peuvent être lus à divers niveaux selon l'expertise des lecteurs et qui permettront de comprendre les données les plus récentes. Les grands initiés pourront se rapporter ces articles<sup>7</sup>. Ils peuvent aussi aller consulter le cours de virologie générale accessible sur internet afin de découvrir le monde complexe des virus et d'apprendre ainsi à distinguer les deux grandes familles de virus selon la structure de leur génome et les processus de transcription affectant les virus à ADN ou ARN :

Voir : **<http://www.microbes-edu.org/etudiant/multivirale.html#1>** - Brièvement, les virus à ADN possèdent un génome qui sera transcrit comme les gènes cellulaires. La réplication de l'ADN viral par l'ADN polymérase cellulaire ou virale aboutit en un grand nombre de copies d'ADN viral puis à la synthèse d'ARN messagers qui après traduction formeront les protéines de structure du virus. Par contre, les processus sont différents pour les virus à ARN (c'est le cas du virus responsable de COVID-19). Dans le cas de cet ARN de polarité positive, c'est l'ARN-

---

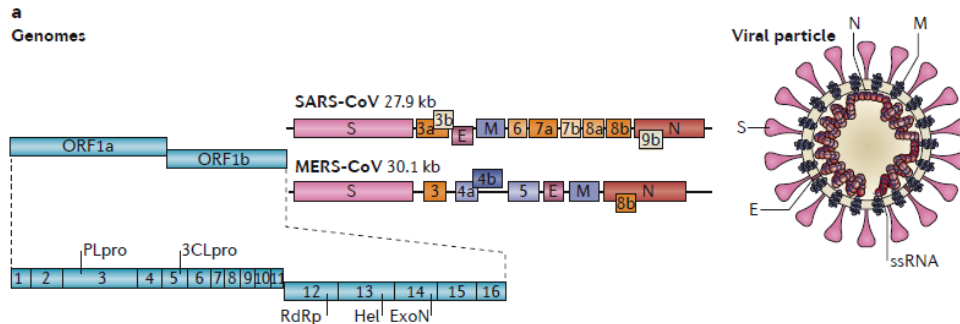
<sup>5</sup> La létalité, c'est l'ensemble des conditions qui rendent nécessairement mortelles une maladie, une plaie ou une lésion physique.

<sup>6</sup> **Wang L, Su S.** et al. Bat-origin coronaviruses expand their host range to Pigs. *Trends in Microbiology*, 2018 (June) Vol 26 (6): 466-470.

<sup>7</sup> **De Witt E., van Doremalen N., Falzarano D.E., Munster V.J.** SARS and MERS : recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Review Microbiology*, 2016, vol 14: 523-534. & **Chih-Cheng Lai, Tzu-Ping Shih, Wen-Chien Ko, Hung-Jen Tang, Po-Ren Hsueh.** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents* (2 020) 55 105924.

génomique qui sert tel quel de messenger et fait fabriquer à la cellule infectée une RNA répliqueuse, une enzyme nouvelle induite par le virus, mais nécessaire à la multiplication virale.

## Aperçu de la structure et du génome des CoV :



**Légende anglaise “savante” complexe et dont on peut se dispenser - SARS-CoV and MERS-CoV structure and replication.** a The single-stranded RNA (ssRNA) genomes of severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) encode two large polyproteins, pp1a and pp1ab, which are proteolytically cleaved into 16 non-structural proteins (nsps), including papain-like protease (PLpro), 3C-like protease (3CLpro), RNA-dependent RNA polymerase (RdRp), helicase (Hel) and exonuclease (ExoN). An additional 9–12 ORFs are encoded through the transcription of a nested set of subgenomic RNAs. SARS-CoV and MERS-CoV form spherical particles that consist of four structural proteins. **The envelope glycoprotein spike (S) forms a layer of glycoproteins that protrude from the envelope.** Two additional transmembrane glycoproteins are incorporated in the virion: envelope (E) and membrane (M). Inside the viral envelope resides the helical nucleocapsid, which consists of the viral positive-sense RNA ((+)RNA) genome encapsidated by protein nucleocapsid (N).

### Un virus (de structure SARS-CoV) infecte une cellule : Comment ça marche ?

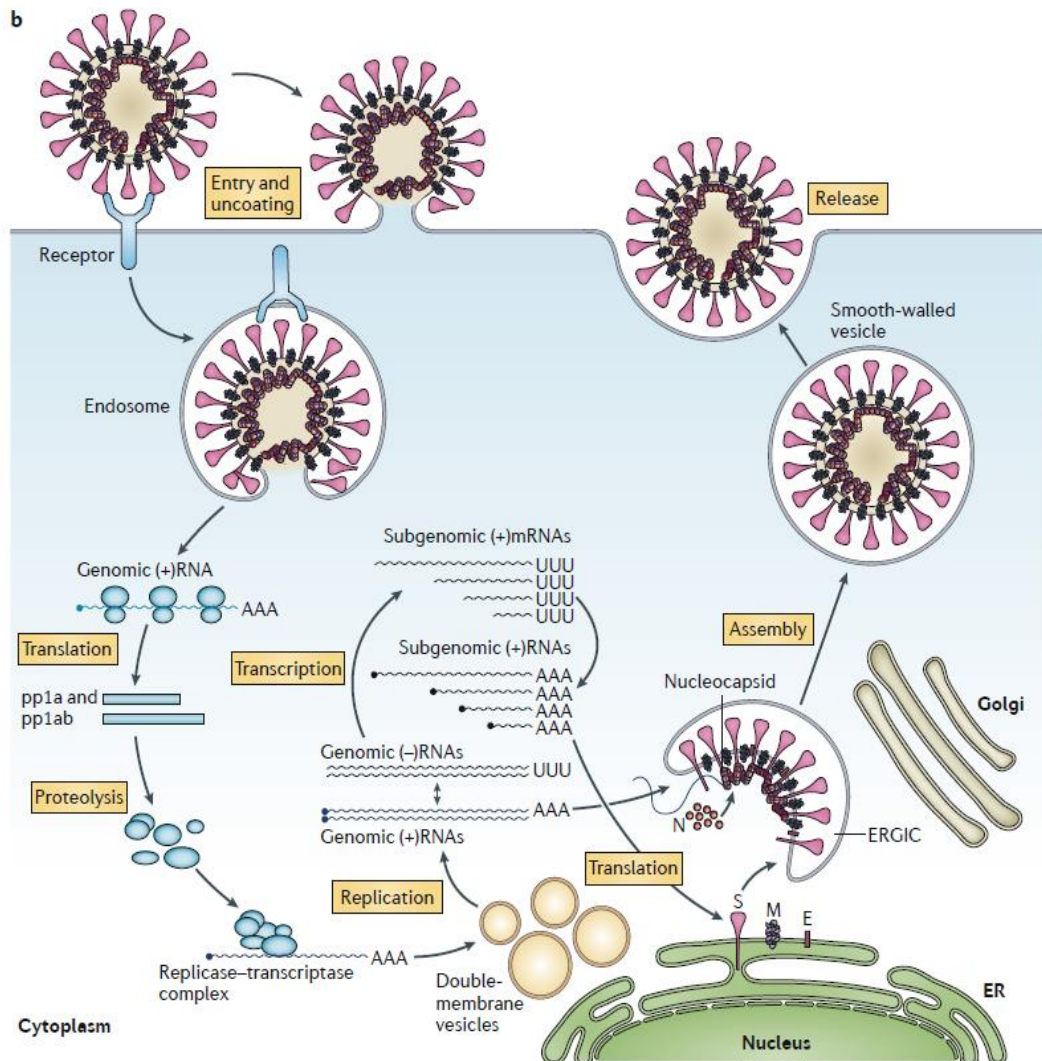
Comment s’opère l’entrée d’un virus dans sa cellule hôte et quels sont les processus de réplique (multiplication) des virus dans la cellule infectée ?

**Sommairement :** L’attachement de la surface virale sur la surface cellulaire est la première étape. Le virus se fixe à la cellule hôte via un récepteur spécifique. Pour la pénétration dans la cellule le virus est internalisé au sein d’une vésicule ou endosome. Dans le processus de décapsidation, les structures virales de l’enveloppe (capside) vont être dégradées, à l’exception du génome qui, débarrassé de la capsid, se trouve libéré et va pouvoir débaucher la machinerie cellulaire à son service. La cellule contaminée va travailler à partir d’ordres provenant du génome viral pour fabriquer de nouveaux virus que la cellule libérera. Une seule cellule peut produire de 100 à 1000 virus. Le virus exploite les cellules pour se multiplier. Il est incapable de se multiplier seul sur un coin de table (rien à voir avec les bactéries !).

La sensibilité d’une cellule pour un virus définit sa capacité à pouvoir être infectée par un virus donné. Certains récepteurs cellulaires de coronavirus ont été identifiés dans les

membranes cellulaires de cellules cibles. Il s'agit de *l'angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) pour le SARS-CoV et SARS-CoV-2 et de *la dipeptidyl peptidase 4* (DPP4) pour MERS-CoV. Les cellules qui portent ces récepteurs ACE2 vont être les cibles privilégiées du virus SARS-CoV-2 (cellules pulmonaires-pneumocytes à mucus, et cellules ciliées ; cellules endothéliales vasculaires ; cellules de l'intestin grêle). L'ensemble des cellules sensibles à un virus définit son spectre d'hôtes.

Après la fusion des membranes soit directement avec la membrane de la cellule hôte ou les membranes endosomales, le génome (ARN) viral est libéré dans le cytoplasme de la cellule, l'ARN est « découvert » (*le terme anglais est uncoated*) pour permettre la translation de deux polyprotéines, la transcription de l'ARN génomique et la réplication du génome viral. L'enveloppe glycoprotéique néoformée est insérée dans les membranes du RER ou du Golgi de la cellule hôte ; l'ARN génomique et les protéines de la nucléocapside se combinent pour former des nucléocapsides, et les particules virales bourgeonnent dans un compartiment intermédiaire ER–Golgi (ERGIC). Les vésicules contenant les virions vont fusionner avec la membrane plasmique pour libérer les virus... Pas de panique, le diagramme ci-dessous vaut mieux qu'un long discours.



Légende anglaise “savante”, un peu complexe dont on peut se dispenser | SARS-CoV and MERS-CoV structure and replication. a | b | Following entry of the virus into the host cell,

the viral RNA is uncoated in the cytoplasm. ORF1a and ORF1ab are translated to produce pp1a and pp1ab, which are cleaved by the proteases that are encoded by ORF1a to yield 16 nsps that form the RNA replicase–transcriptase complex. This complex localizes to modified intracellular membranes that are derived from the rough endoplasmic reticulum (ER) in the perinuclear region, and it drives the production of negative-sense RNAs ((–)RNAs) through both replication and transcription. During replication, full-length (–)RNA copies of the genome are produced and used as templates for full-length (+)RNA genomes. During transcription, a subset of 7–9 subgenomic RNAs, including those encoding all structural proteins, is produced through discontinuous transcription. In this process, subgenomic (–)RNAs are synthesized by combining varying lengths of the 3' end of the genome with the 5' leader sequence necessary for translation. These subgenomic (–)RNAs are then transcribed into subgenomic (+)mRNAs. Although the different subgenomic mRNAs may contain several ORFs, only the first ORF (that closest to the 5' end) is translated. The resulting structural proteins are assembled into the nucleocapsid and viral envelope at the ER–Golgi intermediate compartment (ERGIC), followed by release of the nascent virion from the infected cell. (*source: De Witt E et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nature Review Microbiology, 2016, vol 14 : 523-534.*)

## Abordons les « méchants » coronavirus récents :

**SARS** : petite histoire récente, le SARS (syndrome respiratoire aigu sévère)<sup>8</sup> est une maladie contagieuse qui s'est développée après une infection par le coronavirus baptisé SARS-CoV. En novembre 2002, l'épidémie est partie de quelques cas dans la province du Guangdong, en Chine du Sud-Est, pour finalement atteindre Hong Kong. L'épidémie est consécutive à la consommation de viande de civette<sup>9</sup> infectée. À partir de ces zones de départ, le virus s'est ensuite propagé au Vietnam, à Singapour, au Canada, aux Philippines, au Royaume-Uni ou encore aux États-Unis, suite aux déplacements de personnes infectées. Il a été possible d'établir un lien entre plus de la moitié des infections et un seul patient arrivé à Hong Kong le 21 février 2003 ! Bilan, le SARS-CoV va provoquer des infections dans plus de 25 pays sur les cinq continents (Il peut conduire à une forme de pneumonie potentiellement mortelle). Au compteur des victimes, **8 000 individus touchés et 774 décès** (un taux de mortalité important de près de 10 %) en sachant que les évaluations des patients réellement contaminés asymptomatiques sont toujours délicates. Nous sommes face à un cocktail explosif dont les caractéristiques épidémiologiques sont relativement simples : l'histoire débute par une incubation virale au sein d'un hôte qui n'exprime que rarement des symptômes (asymptomatique), du moins dans les premiers temps qui va être suivie par une transmission interhumaine par contacts ou aérosols (postillons...) ...Pour parfaire le tout, des individus, cavaleurs pathologiques, voyageant de plus en plus aux quatre coins de la planète sont des véhicules potentiels de virus dangereux. Laboucle est bouclée : quelques heures vont suffire pour que des ponts épidémiologiques s'établissent entre pays et continents. Rapidement les séquences du génome et les spécificités de ce SARS-CoV vont faire l'objet de nombreuses publications que nous évoquerons à la fin

<sup>8</sup> Selon l'Institut Pasteur, Le SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) est la première maladie grave et transmissible à émerger en ce XXI siècle. L'épidémie, partie de Chine fin 2002, a éclaté au niveau mondial en 2003 faisant plus de 8000 cas et près de 800 morts. Grâce à une mobilisation internationale sans précédent, motivée par l'alerte mondiale déclenchée le 12 mars 2003 par l'OMS, l'épidémie a pu être endiguée par des mesures d'isolement et de quarantaine strictes. De même, l'agent causal du SRAS, un coronavirus inconnu jusqu'alors, a pu être rapidement identifié.

<sup>9</sup> La Civette (anciennement chat musqué) désigne en français de nombreuses espèces de petits mammifères du sous-ordre des Feliformia, principalement de la famille des Viverridés. Pour l'anecdote, les excréments de la Civette palmiste commune (*Paradoxurus hermaphroditus*) sont utilisées dans la confection d'un café dispendieux, le Kopi luwak.

de ce document. Selon l'Inserm, lors de cette épidémie de 2003, en France, tous les *cas possibles* de SARS-CoV devaient être signalés et les patients étaient placés en isolement strict. Les personnes contacts (ayant croisé un malade) étaient également mises en confinement pendant 10 jours (à leur domicile) et suivies quotidiennement. Au total, 437 cas possibles de SARS-CoV ont été signalés entre mars et juillet 2003 et 77 personnes contacts ont fait l'objet d'un suivi. Sept cas probables ont été identifiés, dont un est décédé. Aucune transmission secondaire n'a été mise en évidence. Rien à voir quantitativement avec ce qui se produit actuellement avec SARS-CoV-2 (la maladie COVID-19 partie de Chine en décembre 2019).

Le problème qui s'est posé aux chercheurs est celui de la nature du réservoir viral. SARS-CoV a été détecté dans la civette masquée des palmiers et chez le « *raccoon dog* » (raton laveur) et des « *Chinese ferret badgers* » (blaireaux chinois) sur un marché aux animaux de Shenzhen. Leur responsabilité dans la diffusion de SARS-CoV dans la faune sauvage (ou en élevage) avec une transition sur les marchés a été largement suspectée. Les chauves-souris sont aussi des réservoirs pour une grande diversité de coronavirus qui incluent des virus similaires aux types SARS-CoV ou MERS-CoV. La rareté des interactions entre l'homme et la chauve-souris et d'autres animaux chinois dans divers pays contaminés explique probablement la cessation assez rapide des infections au SARS chez les humains (une explication qui reste à valider). Mais les comportements exotiques de certains chinois vis-à-vis des animaux et de leur consommation n'excluent pas l'émergence d'une nouvelle épidémie de nature « *zoonotique* ». La Chine est également un foyer important de la peste porcine, d'un CoV porcin et autres zoonoses infectieuses animales ou humaines du fait de la consommation d'espèces animales sauvages vendues sur les marchés. N'oublions pas l'épidémie de grippe asiatique (avec un virus qui n'a rien à voir avec les CoV). Ce fut une pandémie de grippe à virus A (H2N2) qui a duré de 1956 à 1958 (et qui était à point de départ chinois). Les estimations de décès dans le monde entier pour cette pandémie sont très variables en fonction de la source, elle va de 1 à 4 millions. L'OMS les estime à 2 millions. En France, elle causera environ 10 000 morts.

**MERS-CoV** : En avril 2012, un jeune jordanien décède dans un hôpital du pays à la suite de détresses respiratoires majeures. Une diffusion nosocomiale (maladie contractée en milieu hospitalier) va se poursuivre au sein de l'hôpital et affecter les soignants. Ce n'est que quelques mois plus tard, à la suite de l'apparition d'infections assez similaires, que le responsable de la mort du jeune homme va être identifié en Arabie Saoudite et au Qatar. Le responsable est un virus, le MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Corona Virus*). L'OMS a identifié 1 626 patients infectés dans 26 pays avec 586 décès ; soit un taux de mortalité de 36%. Les « *primo-infectés* » sont généralement des hommes d'âge moyen (40-60 ans) travaillant au contact d'animaux comme les bergers, les vétérinaires ou encore le personnel d'abattoir. Ces individus présentent un risque d'infection de 15 à 23 fois supérieur à la moyenne du pays. Des cas secondaires, pour la plupart asymptomatiques (qui ne développent pas de signes cliniques de la maladie), mais sont porteurs du virus, vont contribuer notablement à sa dispersion de façon souterraine et en toute discrétion. Des facteurs de risque supplémentaires sont également identifiés comme le tabagisme, des problèmes cardiaques ou le diabète. On va découvrir assez rapidement que des individus développant la maladie auraient été en contact avec un dromadaire (pour être plus précis avec une femelle allaitante) dans les 15 jours avant l'apparition des premiers symptômes.

Suite à ces premières constatations, les Camélidés vont faire l'objet d'une attention toute particulière. C'est une famille d'animaux avec des espèces largement ignorées par le monde occidental car trop exotiques et souvent négligées en pathologie animale car considérées comme étant relativement résistantes aux pathogènes. Tout va s'éclaircir avec la contribution de la

science. Les analyses moléculaires montrent que les virus détectés chez l'animal possèdent les mêmes propriétés génétiques que les virus isolés dans la population humaine. L'hypothèse sur un rôle probable du dromadaire dans l'hébergement et l'écologie du MERS-CoV est donc confirmée.

En fait, les chercheurs pensent que ce virus circule depuis plusieurs décennies chez les dromadaires sans que l'on s'en soit aperçu, probablement à cause du peu de symptômes provoqués dans l'espèce. En effet, 70 à 90 % des dromadaires présentent aujourd'hui dans leur sang des anticorps dirigés contre le virus MERS-CoV, non seulement en Arabie Saoudite, mais aussi dans de nombreux pays africains. Ces traces et ces proportions de séropositivité sont également observées dans des échantillons conservés depuis plus de trente ans dans ces mêmes régions. Comment se fait-il qu'un virus, si présent et pendant autant de temps, soit resté cantonné aux dromadaires sans jamais provoquer d'épidémie mortelle chez les animaux et chez l'homme comme celle de 2 012 ?

Il faut reconnaître que souvent, les règles et mécanismes qui sont impliqués dans le « *saut d'espèces* » entre l'animal vecteur du virus et l'homme ne sont pas clairement identifiés dans le domaine complexe des dites « *maladies zoonotiques* », ces pathologies où l'agent infectieux reste présent dans une population animale et dont le contact, direct ou indirect, avec l'homme peut provoquer des infections et/ou des épidémies humaines sans que l'on comprenne ce qui se passe.

Selon les travaux, la transmission animal/homme se ferait via des gouttelettes infectées en suspension dans l'air, comme pour la grippe. Mais d'autres voies de transmission ont été envisagées car le virus a été détecté dans l'urine, la viande crue ou le lait de chamelle non pasteurisé<sup>10</sup>. Existe-t-il des facteurs ethniques, économiques, culturels qui cantonnent ce virus au Moyen Orient ? Pas si sûr, car le virus a montré sa capacité à se disperser loin de ses bases habituelles de la péninsule arabique. En effet, en mai-juin 2015, la Corée du Sud a connu un épisode épidémique de MERS-CoV à la suite d'un cas importé du Qatar<sup>11</sup>. Résultat de cette épidémie coréenne : 185 cas, dont 36 morts. Des voyageurs (pèlerins de La Mecque) de retour en Europe ont été également identifiés avec la maladie.

---

**SYNTHESE CLINIQUE : Caractéristiques cliniques des infections par le SARS et le MERS Coronavirus (du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV) au syndrome respiratoire du Moyen Orient (MERS-CoV)).** Ces virus ont une période d'incubation qui se situe autour de 5 jours, et 95% des patients développent une maladie dans les 13 jours suivant l'exposition. Les premiers symptômes communs sont fièvre, frissons, toux, malaise, myalgie et maux de tête. Des symptômes moins courants tels que la diarrhée, des vomissements et des nausées peuvent s'ajouter aux précédents. Il faut remarquer que les symptômes affectant les voies respiratoires hautes et l'excrétion virale sont rares, ce qui explique les difficultés d'obtention d'un diagnostic de laboratoire à partir de prélèvements d'écouvillons nasaux ou nasopharyngés. Les radiographies anormales pulmonaires sont plus fréquentes chez les patients

---

<sup>10</sup> Il est à remarquer que près de 78 % du lait de chamelle vendu dans le monde est non pasteurisé.

<sup>11</sup> Note de l'OMS: To date, a total of 186 MERS-CoV cases, including 33 deaths, have been reported. One of the 186 cases is the case that was confirmed in China and also notified by the National IHR Focal Point of China. The median age of the cases is 55 years old (ranging from 16 to 87 years old). The majority of cases are men (59%). Twenty-six cases (14%) are health care professionals. To date, all cases (excluding the index case) have been linked to a single chain of transmission and are associated with health care facilities.



atteints de MERS (90-100 %) que chez ceux affectés par le SARS (60-80 %). Par conséquent, seulement 20 à 30 % des patients atteints du SARS nécessitent des soins intensifs et une ventilation mécanique ultérieure, alors que 50 à 89 % des patients avec MERS nécessitent des soins intensifs afin d'éviter les décès. L'incidence plus élevée de syndromes de détresse respiratoire (SDRA) chez les personnes atteintes de MERS se reflète dans le taux de létalité observé : il est de ~ 36 % pour le MERS contre ~ 10 % pour le SARS. Les comorbidités jouent un rôle important dans le SARS et le MERS. Plusieurs facteurs de risque sont associés à une mauvaise issue de la maladie, en particulier l'âge avancé et le sexe mâle (les hommes sont plus affectés mais on est sur une pathologie fréquente au Moyen-Orient avec des hommes en forte interaction sociale). Pour le MERS, des facteurs de risque supplémentaires pour un mauvais pronostic comprennent le diabète sucré, l'hypertension, le cancer, les maladies rénales et pulmonaires, et des co-infections. Il est à remarquer que les établissements de soins de santé semblaient augmenter le risque de transmission virale (risque nosocomial accru). Les procédures générant des aérosols telles que les intubations et la bronchoscopie en sont probablement responsables ainsi que la mauvaise mise en garde des soignants (du moins au début de la maladie). Des pratiques d'hygiène hospitalières rigoureuses et la sensibilisation des soignants sont cruciales pour limiter les futurs foyers nosocomiaux qui ont été rapportés lors de telles pathologies virales très invasives.

---

## COVID-19 une maladie due SARS-CoV-2.

Nouvelle offensive virale d'envergure venant de Chine. Le 8 décembre 2019, les autorités chinoises ont rapporté l'apparition d'une pneumonie virale particulière<sup>12</sup>. L'implication d'un nouveau coronavirus nommé au début « *nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV)* » a été suspectée. Très rapidement les chercheurs chinois<sup>13</sup> vont décrire les caractéristiques génomiques de ce 2019-nCoV et étudier les similarités et différences avec les CoV existants en Chine (en incluant le SARS-CoV et le MERS-CoV). Ce virus 2019-nCoV est très proche de bêta coronavirus présents chez la chauve-souris. Les auteurs affirment que ces animaux sont probablement le réservoir de ce pathogène viral émergent, sans exclure totalement qu'un hôte intermédiaire puisse se situer dans la transmission de la chauve-souris à l'homme. Le pangolin (un fourmilier) pourvoyeur d'une viande appréciée des chinois et de ses écailles pour la médecine chinoise, a été proposé par certains auteurs comme étant impliqué dans la transmission humaine. Un sujet qui a été débattu au sein des experts qui ont abandonné l'hypothèse et se sont repositionnés sur la chauve-souris. Dommage ! Cette histoire aurait pu sauver le pangolin en danger d'extinction en le rendant dangereux (ne pas oublier tout de même qu'il héberge des CoV)... Affaire à suivre ! Plus de 2 000 cas d'infection sont confirmés fin janvier 2020 dans la population ou les visiteurs de Wuhan. L'épidémie de COVID-19 va se répandre très rapidement. Commencée dans la province de Hubei<sup>14</sup> (et la ville de Wuhan) elle a envahi le reste de la Chine. Selon certains experts, les autorités de santé Chinoises ont été un peu lentes à l'allumage dès l'apparition des premiers cas qui ont été dissimulés ou mal

<sup>12</sup> Selon un débat animé au sein de la communauté médicale chinoise (et récemment rappelé dans un Journal de Hong Kong), le patient N°1 serait du 7 novembre et aurait contaminé de 5 à 6 personnes par jour à partir de cette date. La première signalisation ne date que du 8 décembre. Un sérieux retard de communication dans un univers opaque et très contrôlé par les politiques de la région.

<sup>13</sup> **Lu R., Zhao X. et al.** Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus : implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* (28 January 2020).

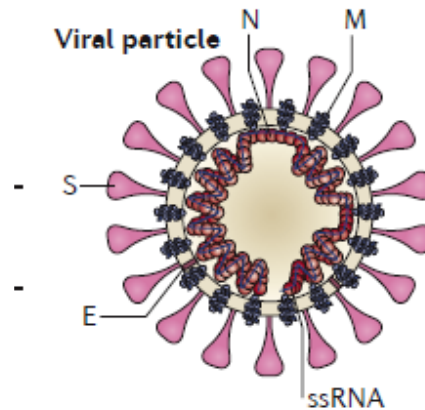
<sup>14</sup> Hubei est une province qui regroupe de nombreuses ethnies minoritaires. On y rencontre les miaos, les tujia, les dong et beaucoup d'autres. Entouré par cinq provinces et la municipalité de Chongqing, au centre de la Chine, le Hubei possède depuis longtemps une importance stratégique primordiale.

appréhendés. Des médecins ont été forcés de se taire au début de l'épidémie. Il est clair que dans cette société corsetée, les responsables politiques chinois de Wuhan n'ont pas été à la hauteur... Dès que le pouvoir central a pris la main, ils ont été limogés mais le mal était fait et ça n'arrêtait plus le virus... Le pouvoir central qui a eu des ratés dans la gestion de cette épidémie tente de redorer l'image de la Chine. On assiste cependant à une explosion du nombre de malades, l'épidémie progresse rapidement tout en attirant l'attention du corps médical sur la puissante infectiosité du virus... De plus, elle va progresser via des porteurs sains (ou asymptomatiques) partant en vacances aux quatre coins de la Chine. Un bilan catastrophique qui a rapidement débouché sur la mise en place de protocoles de confinement drastiques de toute la population et à la construction à la va-vite d'hôpitaux dans des temps records pour accueillir de nombreux malades en détresse respiratoire. Le nombre total de cas (et de morts) a augmenté exponentiellement dans diverses provinces chinoises. Il semblerait qu'en mars 2020 la Chine soit arrivée à freiner la phase exponentielle de croissance du virus, puis à largement circonscire l'apparition de nouveaux cas sur son territoire en un temps record grâce aux mesures radicales mises en place. Les hôpitaux récemment construits se vident (*selon les messages diffusés par les autorités vers le 15 mars 2020*). Elle fait même mieux et utilise judicieusement ses capacités de production d'équipements de protection comme un outil au service de sa diplomatie sanitaire en mettant en scène des aides à l'Iran, l'Italie ou la France.

L'émergence récente de ce nouveau pathogène (SARS-CoV-2) en Chine et sa propagation nationale et internationale rapide posent une urgence sanitaire planétaire majeure. La créativité de nombreux chercheurs a été stimulée avec la production de milliers de publications en trois mois (voir [AI2's Semantic Scholar website](#)). Deux objectifs thérapeutiques majeurs : empêcher l'entrée du virus dans les cellules saines, bloquer sa répllication s'il pénètre ou préparer un vaccin (mais c'est un processus qui prend du temps). La recherche fondamentale est également engagée dans l'**identification des mécanismes pathogènes** responsables d'une létalité de ce virus (1-2 %) qui semble être supérieure à celle de la grippe usuelle (0,1 %) (sans que des quantifications précises puissent être avancées en l'absence d'évaluation de tous les contaminés ; de quoi faire flamber des pourcentages). Il y a parfois une tendance de certains chercheurs à faire fonctionner des algorithmes prédictifs par trop catastrophistes. Une découverte importante, les récepteurs présents à la surface des cellules humaines qui sont capables de reconnaître ce coronavirus **SARS-CoV-2** émergent sont les mêmes que ceux du **SARS (SARS-CoV)**, il s'agit de « *l'angiotensin-converting-enzyme II (ACE2)* » évoqué précédemment pour le SARS. Les chercheurs espèrent **développer des antiviraux à très large spectre** qui protégeront les individus des complications liées à l'émergence **SARS-CoV-2** ou de plusieurs nouveaux coronavirus qui apparaîtront dans le futur. Les équipes tentent d'identifier les protéines immunogènes (ou immunisantes) dans le but de déboucher sur le développement d'un vaccin.

## **Sommaire de travaux très récents publiés en mars 2020**

Comme je l'ai mentionné dans les rappels scientifiques, l'entrée cellulaire des coronavirus dépend de la liaison des protéines virales de pointe (*Glycoprotéines des spicules-Glycoprotein Spikes*) (*S dans le schéma du virus de la figure ci-dessous*) à des récepteurs cellulaires et sur l'amorçage des protéines S par des protéases cellulaires de l'hôte.



**Éléments de la particule virale :** **ssRNA** : single-stranded RNA (génome encapsidé par les protéines de la membrane, ARN viral (+)ARN; **(S)** Glycoprotéine des spicules (*Glycoprotein spikes*); **(E, M)** protéines de l'enveloppe et de la membrane (avec lipides); **(N)** ribonucléoprotéine.

Une étude réalisée dès 2003<sup>15</sup> avait montré que le récepteur fonctionnel de SARS-CoV (le SARS du syndrome respiratoire aigu sévère) est l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (*ACE2-Angiotensin-converting-enzyme-2*). Une étude réalisée sur un coronavirus similaire à celui du SARS (SARS-like-CoV) chez la chauve-souris a également démontré que ce type de SARS-CoV se lie également à un récepteur qui est l'ACE2<sup>16</sup>. Il s'agit d'une donnée qui pourrait expliquer la transmissibilité aisée du CoV de la chauve-souris à l'homme. Le domaine de liaison de la protéine de spicule de SARS-CoV (localisé au niveau des amino-acides de 315-510) est directement impliqué dans la liaison à ACE2. La nature du récepteur permet peut-être de comprendre certains aspects pathologiques dus à l'infection virale ; la fixation du virus qui permet l'invasion cellulaire va notablement perturber la fonction de l'enzyme. ACE2 fait partie du système rénine-angiotensine, régulateur essentiel du système cardiovasculaire, de la pression artérielle et de la fonction rénale. L'ACE2 est une ectoenzyme (une dipeptidyl carboxypeptidase) liée aux membranes cellulaires qui régule la production de d'angiotensine-(1-7) à partir de l'angiotensine II qu'elle utilise comme substrat. L'angiotensine II est un octapeptide qui provoque la constriction des parois musculaires des petits artères et entraîne une élévation de la tension artérielle. L'angiotensine-(1-7) a un effet opposé, elle est vasodilatatrice. Ces deux agents ont donc des effets opposés et le blocage d'ACE2 par le virus pourrait perturber la production de l'agent vasodilatateur et détruire l'équilibre fonctionnel (vasoconstriction/vasodilatation). Au niveau pulmonaire, l'ACE2 se trouve sur les pneumocytes des alvéoles pulmonaires (cellules à mucus et cellules ciliées) ainsi que sur les cellules de l'endothélium des capillaires. Chez les sujets très affectés par l'infection et confrontés à un « *Syndrome de Détresse respiratoire (SDRA)* » grave, la barrière alvéolo-capillaire est détruite, les cellules alvéolaires, la structure des alvéoles et les capillaires sont lésés et deviennent très perméables. La diffusion de l'oxygène se fait très mal et le risque d'installation d'un œdème pulmonaire grave est majeur. Les scanners thoraciques, très utilisés dans les diagnostics des patients permettent de bien révéler les dégâts occasionnés dans le

<sup>15</sup> **Wenhui Li, Michael J. Moore et al.** Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 2003 (November), vol 16: 69-91

<sup>16</sup> **Xing-Yi Ge et al.** Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor *Nature*, 2013 (28 November), Vol: 503: 535-540

parenchyme pulmonaire dans les pneumonies caractéristiques du COVID-19 et d'évaluer les chances de survie et de récupération des patients.

Des scientifiques américains ont publié mercredi dans *la revue Science*<sup>17</sup> la première carte atomique en trois dimensions de la partie du nouveau coronavirus SARS-CoV-2 qui infecte les cellules humaines. Les chercheurs en ayant recours à une technologie appelée « *cryo-microscopie électronique* » (distinguée par le Nobel de chimie en 2017) ont voulu modéliser la partie importante par laquelle le virus s'attache aux cellules qu'il va envahir. Ces pointes sont appelées « *glycoprotéines de spicule - Glycoprotein Spikes* ». Les auteurs de ces travaux déclarent : « *La pointe est l'antigène que nous voudrions introduire chez les humains pour déclencher de façon préventive la production d'anticorps par le système immunitaire, afin qu'il soit prêt à répondre à une attaque le jour où le vrai virus arrive* » C'est une étape très importante pour le développement de traitements et de vaccins. Les protéines de l'enveloppe virale des coronavirus font l'objet de travaux intenses<sup>18</sup>. Deux études récentes<sup>19</sup> vont démontrer que SARS-CoV-2 utilise le récepteur de SARS-CoV - l'ACE2 - pour entrer dans la cellule ainsi que la sérine protéase TMPRSS2 pour l'amorçage de la protéine S. SARS-CoV-2 et SARS-CoV se lient avec des affinités très similaires à ACE2. Un inhibiteur TMPRSS2 approuvé pour une utilisation clinique pour bloquer l'entrée dans la cellule et pourrait constituer une option traitement. Une question a été de savoir si les anticorps produits contre les spicules du SRAS-CoV sont susceptibles d'offrir une protection contre le SRAS-CoV-2. Les anticorps polyclonaux contre le SRAS-CoV inhibent le SARS-CoV-2 et l'entrée dépendant de la glycoprotéine des spicules dans les cellules hôtes (*Spike-mediated entry in cells*). Des pistes interventionnelles thérapeutiques risquent d'émerger rapidement.

## Quelques détails pratiques pour obtenir des informations sérieuses sur la progression de la pandémie.

Tout d'abord, le site de l'OMS fournit des conseils pratiques évolutifs en fonction de progression de la situation mondiale : <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>. Il est essentiel d'écarter rumeurs et informations fantaisistes (très abondantes sur les réseaux sociaux). Attention aux délires des naturopathes, homéopathes et autres guérisseurs amateurs d'huiles essentielles très actifs sur le net. On peut lire sur certains sites plus ou moins complotistes qui insinuent qu'un vaccin est déjà prêt et que des laboratoires spéculent sur la létalité de l'épidémie pour en faire grimper le prix. Purs délires habituels. Bien sûr, la mise au point d'un ou de divers vaccins est certainement à l'étude. Rien ne peut être proposé pour l'instant aux populations saines pour se prémunir.

Sur le site de l'OMS, les bilans journaliers de la pandémie sur l'ensemble de la planète peuvent être suivis au jour le jour : <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>. À titre d'exemple : Évolution globale planétaire au 17 mars 2020 (179 112 cas confirmés avec 11 000 le dernier jour – 7 426 morts (475 le dernier jour) & en Europe (61 189 cas confirmés avec 8507 le dernier jour – 3 108 morts (428 le dernier jour).

<sup>17</sup> **Wrapp D. et al.** Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 2020, (13 march) vol 367: 1260-1263.

<sup>18</sup> **Dewald Schoeman and Burtram C. Fielding** : Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal*, 2019, vol 16: 69-91

<sup>19</sup> **Walls AC et al.** Structure, Function, and Antigenicity of the SARSCoV- 2 Spike Glycoprotein Cell, 2020 (March 19), 180: 1–12 & **Hoffmann M. et al.** SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor Cell 2020. April 16, 181, 1–10.

Une décision exceptionnelle de l'univers scientifique va permettre de suivre **l'évolution des publications concernant le coronavirus en les regroupant toutes sur un seul site**. Un panorama exceptionnel de la littérature scientifique sur la pandémie mondiale avec l'ambition d'actualiser les données au jour le jour. La base de données a été compilée à la demande de la White House Office of Science and Technology Policy (OSTP). La National Library of Medicine (NLM) auprès du National Institutes of Health a fourni l'accès aux publications existantes. La base de données est accessible auprès du [AI2's Semantic Scholar website](#). Allez y faire une incursion si vous êtes anglophones. Juste une remarque concernant deux revues particulières : bioRxiv et medRxiv qui publient des pré-publications non expertisées. Un détail oublié par les lecteurs qui pourront s'emballer sur un canular déposé sur ce site<sup>20</sup>. L'éditeur inclut des avertissements que personne ne lit : « *bioRxiv reçoit de nombreux nouveaux articles sur le coronavirus 2019-nCoV. Un rappel : il s'agit de rapports préliminaires qui n'ont pas fait l'objet d'un examen par les pairs. Ils ne doivent pas être considérés comme concluants, ni guider la pratique clinique ou les comportements liés à la santé, ni être présentés dans les médias comme des informations établies.* ». Les données déposées dans ce type de journal sont dangereuses lorsqu'elles tombent dans des mains non expertes. Il y a déjà suffisamment de « *journaux voyous* » accessibles gratuitement sur internet pour diffuser des résultats de piètre qualité.

## **Réflexions sur la prise en charge des malades : dépistage, arrêt de la libre circulation avec confinement, immunité collective (*herd immunity*) et vaccination.**

Dès le début de la maladie, avant qu'elle ne devienne pandémie, **les moyens de dépistage** ont été mis en place très rapidement dès que le gène **SARS-CoV-2** a été identifié. Un diagnostic rapide par qRT-PCR a été mis en place (très efficace malgré une certaine lourdeur de réalisation). En dehors de la détection du matériel génétique du virus, le diagnostic peut aussi être posé à partir d'une culture virale d'un prélèvement réalisé sur un malade ou par le titrage de l'anticorps neutralisant contre ce virus. Enfin, même avant l'apparition de signes respiratoires, dès les premiers jours de la maladie, la plupart des malades ont une radiographie thoracique ou une tomodensitométrie anormale. La mise en place du dépistage systématique, prôné par l'OMS et pratiqué systématiquement en Corée ou en Allemagne, a fait débat chez nous lorsque le nombre de contaminés est devenu très important. Il n'y a plus de pratique systématique de dépistage précoce. De ce fait, le nombre de cas confirmés (ayant fait l'objet d'un dépistage positif) sous-estime notablement le nombre de patients atteints par des formes bénignes ou asymptomatiques. De ce fait, le calcul du pourcentage de létalité de la pandémie est largement surévalué.

**Comment arrêter la progression de la pandémie ? Les virus surviennent très brutalement mais on ne peut pas obtenir de résultats scientifiques magiques sans anticipation. La recherche fondamentale sur les virus émergents a été souvent malmenée, du moins en France.**

---

<sup>20</sup> Un des articles déposés par précipitation (le 30 janvier 2020) sur le site bioRxiv par une équipe indienne suggérait que le nouveau SARS-CoV-2 était un mélange artificiel d'un coronavirus et du VIH. Il a été rapidement retiré (le 2 février) par les auteurs après constatation d'erreurs dans leurs analyses et dans leurs interprétations. Trois jours ont suffi pour que l'article devienne l'un des plus commentés sur les réseaux sociaux. Les complotistes friands de ce type de données s'en sont emparés pour clamer que le SARS-CoV-2 aurait été créé par génie génétique dans un laboratoire. Triste exemple !

Parlons d'abord de quelques pistes reposant sur **des démarches thérapeutiques pharmacologiques** dont certaines ont déjà été explorées lors des épidémies de SARS-CoV et MERS-CoV. Un antiviral injectable, le Remdesivir, fait actuellement l'objet de tests aux États-Unis. Il réduirait la multiplication virale ; il faut encore attendre des essais à plus grande échelle. Des essais sont en cours avec des médicaments anti-VIH tels que le Kaletra et des génériques (lopinavir et ritonavir). Une association entre l'antiviral (Kaletra) et une immunothérapie avec l'interféron-bêta est également envisagée. L'utilisation d'antipaludéens, la chloroquine<sup>21</sup> (Nivaquine) et l'hydroxychloroquine (Plaquenil), contre le coronavirus a été proposée en Chine ainsi qu'en Iran et en Corée. Pour le Pr. Raoult, directeur de l'IHU Méditerranée Infection de Marseille, ce traitement peu onéreux doit être envisagé en France dans les meilleurs délais bien qu'il n'y ait pas de consensus pour son utilisation en France à ce jour du fait de la forte toxicité de ces molécules. Mi-mars ces deux molécules semblent avoir une certaine efficacité dans le cas de la COVID-19 mais peu d'informations ont été diffusées sur les expérimentations qui ont permis d'aboutir aux conclusions. Ces molécules bon marché sont produites en abondance par Sanofi. Elles sont de manipulation assez délicate pour pouvoir travailler aux confins des effets thérapeutiques ou toxiques. Un vaste essai clinique va démarrer prochainement sous l'égide de l'OMS comme annoncé par le directeur du consortium de recherches **REACTing** piloté par l'Inserm, le Pr. Yazdan Yazdanpanah. Des résultats rapides devraient être obtenus. Avec l'héritage pastorien, la grande tradition vaccinale guide de nombreux chercheurs vers la recherche du vaccin au détriment d'autres solutions thérapeutiques qui n'ont jamais été favorisées depuis l'épisode du SARS-CoV de 2003 aux dégâts très limités en France. Bruno Canard, Directeur de recherches au CNRS, spécialiste de la réplication virale des virus à ARN comme les coronavirus a récemment déclaré : « *Il faut rester attentif, tester d'autres approches et se rendre compte que le vaccin n'est pas toujours la meilleure réponse à un virus* ».

En dehors de ces approches pharmacologiques en plein développement, le temps presse. **Il existe essentiellement trois façons d'arrêter définitivement la maladie de COVID-19. La première**, est celle qui est appliquée chez nous, elle implique des restrictions extraordinaires sur la libre circulation et un confinement, ainsi qu'une amplification des capacités de détection rapide des individus atteints par le SARS-CoV-2 pour interrompre complètement sa transmission. Cela peut être très difficile, voire impossible maintenant que le virus est présent dans plus de 100 pays. **La seconde façon** est potentiellement efficace mais horrible à considérer : la stratégie est sommaire, attendre (ou laisser progresser la pandémie) jusqu'à ce que suffisamment de personnes soient atteintes... Personne n'évoque, bien sûr, les dégâts humains et le nombre de morts dans des hôpitaux saturés (gare à l'hécatombe !). Si le virus continue de se propager, finalement, il y aura tant de personnes qui auront été infectées (du moins si elles survivent) et qui deviendront immunisées. Ainsi, l'épidémie tarira d'elle-même à mesure que le germe aura de plus en plus de mal à trouver un hôte sensible. Ce phénomène est connu sous le nom d'immunité collective ou « *herd immunity* ». La semaine dernière, l'idée de l'immunité collective a fait la une des journaux après que le Premier ministre britannique Boris Johnson a indiqué que la stratégie officielle du pays pourrait être de laisser la maladie suivre son cours. Le conseiller scientifique en chef du gouvernement britannique, Patrick Vallance, a déclaré que le pays devait « *développer une sorte d'immunité collective pour que plus de personnes soient immunisées contre cette maladie et que nous réduisions la transmission* ». Hier, le Premier ministre néerlandais, Mark Rutte, a émis une note similaire en déclarant : « *Nous pouvons*

---

<sup>21</sup> La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont des antipaludiques très employés en préventif comme en curatif contre le paludisme. Ils seraient très efficaces sur des cultures cellulaires *in vitro* infectées par SARS-CoV-2. Ils sont à manipuler avec précautions car ils sont très toxiques.

*ralentir la propagation du virus tout en renforçant l'immunité de groupe de manière contrôlée.*  
 » Aucune évocation du nombre de morts et du coût faramineux des soins ?

Cette stratégie des va-t'en guerre déshumanisés de la guerre biologique n'a pas duré, Elle a rencontré de vives critiques ce week-end en Angleterre. L'équipe d'intervention de COVID-19 basée à l'Imperial College de Londres a révélé lundi que les experts du gouvernement n'avaient pas réalisé au cours des derniers jours que sa politique entraînerait « *probablement des centaines de milliers de morts* » – potentiellement 250 000 – et que le fardeau pour les systèmes de santé dépasserait jusqu'à huit fois leurs capacités et leurs ressources. « *Nous nous attendions à ce que l'immunité collective se renforce* », a déclaré lundi aux journalistes Azra Ghani, responsable de l'épidémiologie des maladies infectieuses à l'Imperial College. « *Nous réalisons maintenant qu'il n'est pas possible de faire face à cela* ». Au lieu de cela, le rapport préconise de supprimer le virus avec des mesures agressives qui permettraient de maintenir le nombre de cas constamment bas, conformément à ce que font de nombreux autres pays. Une reculade spectaculaire de politiques et de scientifiques assez inquiétants.

**La troisième option** sera, bien sûr, un vaccin qui pourrait protéger tout le monde. Le gros problème pour un vaccin est le temps pris pour son développement et la validation sérieuse de son efficacité. Il va falloir compter au moins un an. Il est certain que la course est engagée et que de nombreux projets (plus ou moins confidentiels du fait d'intérêts financiers importants) sont probablement en cours. Un premier essai de vaccin aurait démarré à Seattle. Une commercialisation ne sera pas possible avant 2 021. De nombreux laboratoires de recherche publics et privés travaillent sur des options de vaccins. Les succès historiques de vaccins pour la fièvre jaune, la rougeole ou encore la grippe prouvent que des vaccins peuvent être bien adaptés pour des virus connus. Ne pas oublier tout de même, si l'on se réfère à tous les travaux sur les virus du VIH ou de l'hépatite C, qu'il ne suffit pas de bien connaître un virus pour lui trouver rapidement un vaccin.

Une dernière option tout à fait spéculative serait d'espérer un « *essoufflement* » ou un « *épuisement* » de la pandémie. Mais il faudrait beaucoup beaucoup d'optimisme pour parier sans rien faire sur l'apparition rapide de mutations « *inactivantes* » au sein de la glycoprotéine des spicules neutralisant la liaison aux récepteurs des cellules-cibles ou perturbant les mécanismes de réplication du virus dans les cellules infectées. Ce pari ne saurait être une option.

## **Que font la France et l'Europe face à la pandémie ?**

À la suite des problèmes internes chinois de communication, de nombreux pays n'ont pas été suffisamment attentifs à ce virus émergent de la famille des coronavirus dont la structure du génome avait été rapidement diffusé à tous par la Chine. L'épisode du SARS-CoV de 2 003 a été vite oublié et les chinois ont poursuivi leur consommation d'animaux exotiques. SARS-CoV-2 est bien d'origine naturelle et provient d'un petit mammifère. Il s'est faulfilé sans problème en dehors des frontières du pays, ne serait-ce que véhiculé par les touristes et les hommes d'affaires, pour constituer maintenant une pandémie planétaire. Personne ne sait quand et comment elle pourra s'arrêter. On s'oriente vers les 200 000 cas répertoriés ce 17 mars 2 020. À ce jour, ce sont principalement l'Italie, l'Iran, la Corée du Sud et l'Espagne qui sont les plus atteints. La progression est très importante en France également et croît chaque jour, sachant que les sujets identifiés ne présentent peut-être que le dixième des gens contaminés non testés. L'Europe devient l'épicentre du coronavirus, chaque pays veut se barricader, veut développer ses propres stratégies, mais le virus se moque des frontières. Les égoïsmes s'exacerbent alors

que selon Albert Camus : « *La seule façon de mettre les gens ensemble, c'est encore de leur envoyer la peste* ».

Que faire pratiquement pour stopper la progression de l'épidémie qui est dans sa phase exponentielle lorsqu'on se refuse à opter pour la « *herd immunity* » rapidement abandonnée par les anglais ? Tout le monde ignore ce qui va se passer dans les prochains jours et personne ne se risque à jouer les Madame Soleil. Scientifiques, médecins, hospitaliers et politiques sont sur la brèche. La situation à gérer est sans ambiguïté : **pas de traitement, pas de vaccin... Seule recette, ne pas croiser le COVID-19 sur sa route !** Le corps médical hospitalier doit accueillir les malades confrontés à des problèmes respiratoires graves qui peuvent même devenir gravissimes. Problème majeur qui se profile à l'horizon, le nombre de lits de réanimation étant limité, on s'oriente vers une sélection des patients à assister.

C'est banal, mais il ne faut pas oublier que c'est la circulation des personnes et leurs multiples rencontres, qui assurent la diffusion de SARS-CoV-2. Les mégapoles, les lieux de convivialité sont des enceintes privilégiées pour la diffusion du virus. Ignorance et inconscience viennent parfaire la spirale morbide d'accompagnement de sa diffusion. Rapidement des affiches « *Coronavirus pour vous protéger et protéger les autres* » ont été largement diffusées et affichées. Les consignes ne sont pas lues, pas bien comprises ou pas respectées et la maladie continue de progresser et les hôpitaux de s'encombrer. Les politiques français, s'appuyant sur un comité d'experts scientifiques, ont dû prendre des décisions pour tenter de ralentir le processus. Face aux résultats obtenus par les Chinois et les Coréens du Sud, il y a une seule recette, extrêmement simple qui doit s'appliquer à tous et qui a déjà fonctionné : **la distanciation sociale**, avec si nécessaire, **le recours au confinement de tous à leur domicile**. Les Chinois et les Coréens du Sud ont montré que ça peut marcher. Tous les gens de Wuhan et d'autres cités chinoises ont été parqués chez eux et les rares déviants, qui étaient contrôlés par la police ou par drone, étaient ramenés dans le droit chemin. Des opérations massives de désinfection ont été également lancées. Une mobilisation et une solidarité sociale exemplaires avec une acceptation des messages gouvernementaux. Des opérations de confinement spectaculaires ont été réalisées dans des villes de plus de 10 millions d'habitants avec arrêt de nombreux sites industriels. Bien sûr, difficile de faire les choses à la chinoise avec les Français me direz-vous ! Notre gouvernement, fortement mobilisé a progressé pas à pas en suivant la progression du nombre d'hospitalisations pour des cas graves. Comme la situation empirait jour après jour, il a fallu passer à des procédures plus drastiques.

En fait, il a fallu attendre le 14 mars 2020 pour que le Premier ministre décide de fermer les lieux de rencontre et d'empilement des gens (stades, théâtres, cinémas, bars, restaurants, boîtes de nuit, magasins non essentiels...). Face à la légèreté d'une population scientifiquement inculte et largement inconsciente ou indocile, il a fallu en remettre une couche le 16 mars 2020 par un discours plus ferme du Président Macron et la mise en place de procédures de confinement précisées par le ministre de l'Intérieur. Efficacité renforcée : de moins en moins de gens qui sortent sans raison valable pour gambader sur les boulevards, dans les rues, dans les parcs ou dans les quartiers peuplés ; les parcs et de nombreux magasins sont bouclés, la police va contrôler tous les mouvements non justifiés (mise en place d'un document de contrôle). Conseil à tous, **se centrer sur l'essentiel, rester au logis... Avec un minimum de déplacements pour l'achat de l'alimentation ou de médicaments**. Le nombre de malades hospitalisés pour déficits respiratoires graves et le nombre de morts progresse et les soignants sont en surchauffe... Soyons optimistes et espérons une prise de conscience accrue des citoyens. Un fait est certain : l'appréciation des effets de telles mesures préventives de confinement va prendre un certain temps (il va falloir compter au moins 15 jours pour voir



chuter le nombre d'hospitalisations qui durent de 11 à 15 jours pour les survivants) avant que l'on puisse réellement apprécier l'efficacité de mesures qu'il faudra très vraisemblablement prolonger<sup>22</sup>.

Au moment où j'achève cette synthèse, un ami vient de m'envoyer une conférence au Collège de France faite par le professeur Philippe SANSONETTI grand spécialiste des Maladies Infectieuses et de Microbiologie qui vient égayer ma prose un peu austère : <https://www.youtube.com/watch?v=JKY1i7IpK3Y>

*Max LAFONTAN (18 mars 2020)*

---

<sup>22</sup> Les méthodes de confinement sont dures pour les plus modestes avec de petits appartements et plusieurs enfants à charge. On peut aisément imaginer les difficultés pour un minimum de liens scolaires, les tensions qui peuvent déboucher sur des comportements intra-familiaux violents... 15 jours ne seront peut-être pas suffisants... On risque de glisser vers des situations encore plus dures et éventuellement violentes.