

Nouvelles récentes sur le virus SARS-CoV-2 et la COVID-19

(2020 - septembre - octobre...novembre...)

Sommaire :

Nous avons été confrontés à un tsunami planétaire phénoménal depuis le début de l'année 2020 dû à la pandémie de la COVID-19. La plupart des pays sont frappés à des degrés plus ou moins importants... L'activité économique et les échanges internationaux sont notablement perturbés...Épuisement des cales touristiques, pourvoyeuses de virus jusqu'aux confins de la planète. La pandémie est en progression et le retour d'un temps froid et humide ne va probablement pas améliorer la situation avec des possibilités d'interférences avec les autres pathologies pulmonaires hivernales usuelles. J'ai opté pour une nouvelle présentation éclatée en tentant d'évoquer et discuter quelques questions actuelles répertoriées ci-dessous... Parfois un peu rude, je m'en excuse par avance (noter que les liens vous permettent d'accéder aux sources).

Sommaire de ce mémoire :

- Quelques rappels abrégés sur les moyens de défense de l'organisme.
- La veille sanitaire. L'avenir de la santé commence avec nous. Évoluer vers « une seule santé » (« *One Health* ») ?
- Comment expliquer l'hétérogénéité des réponses des patients à l'infection ?
- Que sait-on des mutations du SARS-CoV-2 et de leurs effets ?
- Est-il utile de traquer les virus mutants ?
- Utilité des apports fondamentaux récents : travaux structuraux sur les interactions de la glycoprotéine S avec les cellules cibles et la pénétration de SARS-CoV-2 ?
- Les formes sévères de la maladie sont dues à une puissante réponse inflammatoire- Que sait-on de son déterminisme ?
- Quelle est la nature de l'immunité et combien de temps peut-elle durer ?
- Que sait-on sur la persistance de la mémoire immunitaire ?
- Existe-t-il une immunité croisée avec les coronavirus responsables de rhumes ?
- La connaissance de la réponse immune au SARS-CoV-2 peut-elle faciliter le développement d'un vaccin ?
- Après la production d'un vaccin, sera-t-il nécessaire d'établir un cadre éthique pour l'attribution mondiale des vaccins ?

Apparu, il y a à peine 10 mois, ce virus (le SARS-CoV-2) a fait l'objet d'analyses exceptionnelles par les chercheurs les plus performants de la planète. La recherche a disposé d'outils précis et de moyens techniques exceptionnels. Mais, malgré le volume conséquent de données accumulées au cours de ces 10 mois, bien des questions restent en suspens.

Quelques rappels abrégés sur les moyens de défense de l'organisme.

Lorsqu'un individu est infecté (par des bactéries ou des virus), un premier front de défense va entrer en jeu très rapidement : c'est « l'immunité innée »¹. C'est l'ensemble des

¹ La réaction aux substances étrangères est l'inflammation. La non-réaction au « soi » est étymologiquement décrite comme étant l'immunité.

résistances naturelles avec lesquelles toute personne naît ; ce sont des réactions physiques, chimiques et cellulaires. L'immunité innée peut empêcher ou limiter l'invasion et la multiplication des microbes. Elle va mobiliser un ensemble de types cellulaires tels que les monocytes, les macrophages, les neutrophiles, les cellules NK (*Natural Killer*). Les récepteurs de surface de ces cellules que l'on peut regrouper sous le terme de phagocytes peuvent lier et répondre aux éléments moléculaires exprimés sur la surface des microbes. Ces cellules ont des capacités de destruction des agents infectieux de manière non spécifique.

La seconde ligne de défense qui va monter au front de la réaction immunitaire : c'est « *l'immunité adaptative* » qui va cibler plus sélectivement l'agresseur. Elle est assurée par des cellules lymphatiques plus sophistiquées et elle est pathogène-spécifique. Elle est dotée d'une certaine capacité d'apprentissage et de mémoire, et sa réponse est dite spécifique. On la désigne parfois sous le terme « *d'immunité naturellement acquise* » pour la distinguer de « *l'immunité artificiellement acquise* », qui ne se développe qu'à la suite de la vaccination.

Selon les types de cellules impliquées dans l'immunité adaptative on distingue l'immunité à médiation humorale (obtenue par une sécrétion d'anticorps) et l'immunité à médiation cellulaire qui va impliquer des lymphocytes T seuls. Les premiers acteurs de la médiation humorale sont donc des lymphocytes B capables de produire des « *anticorps* » capables de reconnaître spécifiquement divers types d'antigènes caractéristiques de l'agent pathogène (protéines, sucres ou lipides complexes) pour le neutraliser ou l'éliminer. La seconde unité opérationnelle rassemble les lymphocytes T. Les lymphocytes T dits « *cytotoxiques* » (lymphocytes T-CD⁸⁺) vont se charger de la destruction des cellules infectées. À l'issue de l'infection (selon un délai qui peut concerner des semaines ou des mois), ces deux familles cellulaires vont disparaître en grande partie. La veille antiépidémique de l'organisme va alors être assurée par une petite population de cellules B et T « *mémoire* » qui vont persister dans un état de veille. Elles vont être rapidement réactivées en cas de réinfection. Ainsi des lymphocytes TCD⁴⁺ mémoire vont être capables d'aller stimuler très rapidement les lymphocytes B pour qu'ils se mettent à produire des anticorps adaptés. Cette réponse immune spécifique à une caractéristique importante : elle est plus rapide et importante que lors de la première rencontre avec le pathogène.

Notons enfin que dans la lutte contre un agent infectieux on peut aussi avoir recours à « *l'immunité passive* » qui sera acquise par le transfert d'anticorps ou de lymphocytes T activés en provenance d'un hôte immunisé. En général elle est de courte durée (quelques mois).

La veille sanitaire - L'avenir de la santé commence avec nous - Évoluer vers « une seule santé » (« One Health ») ?

Dans le monde occidental, la veille sanitaire des populations est surtout axée sur les maladies dites « *de civilisation* » telles que les maladies cardiovasculaires, les diabètes ou les cancers. Les maladies infectieuses sont plus négligées et frappent surtout le reste du monde non-occidental.

Ces dernières années, une approche basée sur la « *médecine de précision* », centrée plus spécifiquement sur les gènes, a été promue comme étant l'avenir de la médecine. Une démarche dont l'intérêt clinique reste encore à valider. Le programme de recherche « *All of Us* » (<https://allofus.nih.gov/>) lancé par le NIH américain dès 2015 invite un million de personnes aux États-Unis à participer à la création de l'une des bases de données sur la santé ; une des plus diversifiées de l'histoire. Des participants provenant d'horizons divers ont été

invités à participer à ce projet : « *The mission of the All of Us Research Program is to accelerate health research and medical breakthroughs, enabling individualized prevention, treatment, and care for all of us* ».

En France, l'Inserm a également mis en place une cohorte familiale pour la recherche en santé depuis les années 1990 (<http://www.e3n.fr/>). Bien qu'elle soit moins conséquente que le projet américain, des informations sur les résultats obtenus sont largement diffusées depuis des années. Les chercheurs utiliseront les données pour apprendre comment notre biologie, notre mode de vie et notre environnement affectent la santé. L'idée de ce type de projets est d'aider au développement de meilleurs traitements et à la définition des moyens de prévenir différentes maladies.

Mais le problème essentiel est que l'avenir imaginé n'incluait pas l'intrusion planétaire de la COVID-19. Dans la recherche des thérapies efficaces et la précipitation que nous constatons pour trouver un vaccin pour lutter contre la COVID-19, la contribution de la « *médecine de précision* » a été peu significative jusqu'ici. Rapidement, l'équipe E3N-E4N de l'Inserm (<http://www.e3n.fr/covid19>) s'est engagée dans un projet : « *SAPRIS : une étude sur l'épidémie de COVID-19 et le confinement* » grâce aux volontaires de la cohorte familiale rapidement mobilisés. L'Inserm a également débuté des démarches afin de recruter des volontaires pour des essais cliniques visant à tester des vaccins anti-COVID-19.

Au Royaume-Uni, l'Imperial College London dirige un important programme de tests à domicile pour la COVID-19 afin de suivre la progression de l'infection à travers l'Angleterre. Appelé REACT, le programme a été commandé par le ministère de la Santé et des Affaires sociales et est exécuté en partenariat avec l'Imperial College Healthcare NHS Trust et Ipsos MORI. Un site dédié à des informations grand public regroupe les mesures de sécurité, les tests et systèmes de traçage ainsi que des données issues des tests.

Quand on évoque la veille sanitaire humaine, l'évidente interconnexion au sein du vivant doit être évoquée. Parmi les agents pathogènes qui sont susceptibles d'affecter l'humain (autour de 1 500 identifiés), 55 à 60 % sont d'origine animale, dont un quart est capable d'une transmission qui sera la source d'une épidémie ou d'une pandémie (75 % des nouvelles maladies infectieuses émergentes sont d'origine animale). Une meilleure appréhension mais aussi une gestion améliorée des réservoirs d'animaux hébergeant des agents infectieux est nécessaire. L'étude des voies de transmission et d'adaptation de ces agents infectieux à l'humain, s'avère indispensable si l'on veut être capables de contrôler des zoonoses et des épidémies futures que l'humanité devra certainement affronter.

La situation dans laquelle la planète est plongée par cette pandémie vient donc nous rappeler qu'il faut nécessairement repenser la pratique de la veille sanitaire. Cette crise doit être abordée en n'oubliant pas l'interdépendance de l'humanité avec toutes les composantes de son environnement. Le concept de « *One Health* » (« une seule santé ») est né du constat qu'il fallait réévaluer notre vision de la santé humaine face à la recrudescence des maladies infectieuses et non infectieuses. La sécurité sanitaire doit être comprise et pratiquée à l'échelle mondiale. En particulier, il est essentiel de mieux l'appréhender dans toute la complexité de ses interactions avec la santé animale et végétale, la biodiversité sans négliger celle des écosystèmes. Il est nécessaire de mener à bien des approches globales, transversales et multi-échelles intégrant ces divers volets. Les « 12 principes de Manhattan » présentés en 2004 à New York (États-Unis) lors d'un colloque organisé par la « *Wildlife Conservation Society* » indiquent des pistes utiles et surtout innovantes. C'est à ce prix qu'il sera possible de rendre lisible et cohérente une stratégie de contrôle mais aussi de prévention. On peut regretter que le

concept « *One Health* » reste encore très peu connu du grand public et soit rarement évoqué et intégré dans les prises de décision des gouvernements.

Comment expliquer l'hétérogénéité des réponses des patients à l'infection ?

Les premières observations particulièrement perturbantes dans le domaine de la COVID-19 concernent l'hétérogénéité de réponses à une infection par le virus SARS-CoV-2. Diverses situations pathologiques ont été rapportées allant depuis l'existence de sujets asymptomatiques porteurs du virus sans être malades (difficiles à identifier sans contrôle systématique de tous), aux formes bénignes (une petite grippe) pour affronter divers stades d'une pneumopathie de gravité variable nécessitant une oxygénation et pouvant aller jusqu'à des intubations pulmonaires et même une issue fatale ? De plus, au fur et à mesure que les connaissances de la COVID-19 progressent, il est clair que cette maladie présente de nombreuses manifestations extra-pulmonaires qui auront des incidences certaines sur de futures stratégies thérapeutiques et les capacités de guérison des patients.

Une première interrogation concerne des problématiques de génétique ou d'épigénétique. Concernent-elles le virus ou le patient ? Existe-t-il diverses souches virales qui pourraient être responsables du niveau de gravité des formes diversifiées de la maladie ? Existe-t-il des variants génétiques (ou épigénétiques) chez les patients qui seraient susceptibles d'expliquer de telles disparités de réponses ? Une première piste a été rapportée dans une prépublication dans la revue *medRxiv* (signée par 128 auteurs d'un consortium-*the COVID-19 Host Genetics Initiative*- en quête de liens génétiques en Juin 2020²). Les auteurs ont détecté des associations de répliation croisée avec le locus rs11385942 du chromosome 3 à 3p21.31 et le locus rs657152 du chromosome 9 à 9q34, qui étaient significatifs ($P < 5 \times 10^{-8}$). Un des variants identifiés est localisé en 9q34, région du génome qui détermine le système ABO sanguin. Un autre localisé en 3p21-31 est proche de divers gènes, dont l'un d'eux (SLC6A20) code pour une protéine interagissant avec le récepteur du virus pour assurer sa pénétration dans les cellules (ACE2). Enfin, deux autres codent pour des protéines associées à la réponse immune aux pathogènes.

Cependant, les variants identifiés à ce jour semblent jouer un rôle assez modeste dans l'issue de la maladie et plusieurs équipes dans le monde poursuivent la démarche génétique et sont à la recherche de mutations qui auraient un rôle plus substantiel. On peut espérer que certains variants identifiés pourront aider à guider l'exploration ciblée de la physiopathologie des formes graves la COVID-19. À titre d'exemple, une étude récente³ a révélé chez 4 jeunes patients masculins frappés par une COVID-19 sévère de rares variants de perte de fonction du gène codant pour le TLR7 (*toll-like receptor 7*) localisé sur le chromosome X. Cette mutation

² **Ellinghaus D. et al.** The ABO blood group locus and a chromosome 3 gene cluster associate with SARS-CoV-2 respiratory failure in an Italian-Spanish genome-wide association analysis. <https://doi.org/10.1101/2020.05.31.20114991> (2020).

³ **Caspar I. van der Made et al.** Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *JAMA* Published online July 24, 2020.

est associée à des réponses altérées des voies des interférons⁴ (IFN de type I et II) dans les cellules mononucléaires sanguines. Deux études récentes d'un consortium international coordonné par Jean-Laurent Casanova et publiées dans Science ont permis de préciser des pathologies génétiques chez les patients susceptibles de développer une forme grave de la COVID-19. Les chercheurs ont identifié des individus avec des titres élevés d'autoanticorps neutralisants contre l'IFN- α 2 et l'IFN- ω de type I chez environ 10 % des patients atteints de pneumonie sévère à COVID-19. Ces autoanticorps n'ont pas été retrouvés ni chez les personnes infectées asymptomatiques ou celles exprimant un phénotype plus doux de la maladie, ni chez les individus sains. Ces études identifient un moyen par lequel peuvent être détectés les individus les plus à risque de COVID-19 mettant leur vie en danger. Selon les chercheurs, 15 % des formes graves de la maladie s'expliqueraient par des anomalies génétiques et immunologiques. Il est très probable que les connaissances génétiques des patients vont progresser au fil du temps et permettre de mieux caractériser les patients à risques afin de mettre en place le plus rapidement des thérapies mieux adaptées.

Que sait-on des mutations du SARS-CoV-2 et de leurs effets ?

Quoi qu'il en soit, au-delà de la susceptibilité des patients, la mise en commun massive des séquences génétiques du virus apporte une aide essentielle dans la connaissance de la maladie. Le consortium GISAID (<https://www.gisaid.org/>), mis en place en 2008 pour partager les données virales lors de l'épidémie de grippe aviaire (H5N1), héberge à ce jour la plus grande collection de génomes de SARS-CoV-2 (plus de 94 000 séquences début septembre 2020) et analyse très régulièrement les mutations du virus. GISAID joue déjà un rôle essentiel dans la surveillance des gripes saisonnières en permettant la sélection des souches virales. Pour la grippe par exemple, le séquençage sert à définir la future souche qui sera ciblée pour élaborer des vaccins. Les mêmes opérations sont en marche pour la préparation des vaccins contre le SARS-CoV-2. Il y a une profusion de projets de vaccins en cours. Les étapes de préparation sont très étalées dans le temps selon les pays.

GISAID⁵ est un organisme semi-public alternatif aux bases de données publiques comme GENBANK (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) chez laquelle le droit de ceux qui déposent une séquence est effacé alors que GISAID protège leurs intérêts. Les utilisateurs des séquences doivent citer leurs collègues ayant enrichi la base de données. L'Angleterre est un poids lourd du séquençage depuis longtemps, contrairement à la France. Au début des années 2000, lors du séquençage du génome humain, le centre britannique Sanger a fait 80 % du travail avec les Américains. Les autres partenaires, dont la France, n'ont pris en charge que les 20 % restants. On doit remarquer la faible appétence française pour le séquençage massif (Est-ce un problème de moyens investis ?) Certains experts questionnent son utilité tout en précisant les cadres d'utilisation essentiels : « *Au début d'une épidémie, aucun doute, il faut séquencer pour identifier le nouvel agent et connaître son origine géographique* » rappelle Vincent Enouf, adjoint au Centre National de Référence (CN de l'Institut Pasteur). Etienne Simon-Lorière de Pasteur complète l'argumentaire « *Ensuite, cela sert aussi à surveiller les*

⁴ Les interférons (IFN) sont des protéines (glycoprotéines de la famille des cytokines) ; il existe divers sous-types. Produits par les cellules du système immunitaire et d'autres types cellulaires (cellules dendritiques, mononucléaires, etc.), ils interfèrent avec la réplication virale dans les cellules de l'hôte, en activant des cellules NK et les macrophages et en améliorant la résistance des cellules de l'hôte aux infections virales.

⁵ GISAID revendique la participation de 26 000 chercheurs et de 2200 institutions de recherche.

mutations et à vérifier qu'elles n'entraînent pas de changement de comportement du virus ». Le séquençage est également très utile dans la phase où un vaccin est nécessaire afin de contrôler les évolutions virales et tenter d'ajuster l'efficacité vaccinale selon la souche virale.

Lorsqu'ils infectent une nouvelle espèce, les mutations des virus jouent un rôle dans l'adaptation de ceux-ci à leur nouvel hôte. Un bel exemple de ce mécanisme d'adaptation est fourni par le coronavirus OC43. Ce virus qui infectait initialement les bovins est passé dans la population humaine à la fin du XIX^e siècle. Il s'y est adapté, et continue depuis à circuler sans dégâts majeurs en provoquant des rhumes chez les adultes et les enfants. La survenue récente du SARS-CoV-2 chez l'homme va nécessiter un temps d'adaptation de durée variable. Pour l'instant il n'existe pas assez de recul pour tirer des conclusions essentielles sur la variabilité du virus. La situation actuelle avec une circulation massive dans diverses populations devrait faire évoluer la conjoncture : les virologues vont pouvoir étudier avec attention ce qui se passe au niveau de ce coronavirus. La détection des virus mutants est rendue possible grâce à la base de données GISAID, qui répertorie les séquences du SARS-CoV-2 et les met à disposition en libre accès à la communauté scientifique.

Les virus piratent la machinerie des cellules infectées qui est normalement destinée à fabriquer les composants cellulaires habituels. En fait, ils vont la dévoyer pour réaliser des répliques d'eux-mêmes. Un problème à connaître, ces copies ne sont pas toujours parfaites : le matériel génétique peut parfois présenter des différences avec le matériel génétique du virus initial (le virus infectant de départ). Ces mutations plus ou moins importantes vont avoir des conséquences très diverses. Certaines resteront silencieuses et pourront être sans aucun effet observable. Par contre, d'autres vont être susceptibles de modifier la virulence du virus, ou son niveau d'infectiosité (capacités d'infection).

À l'origine des mutations se trouvent souvent les enzymes impliquées dans la réplication du matériel génétique des virus. Nommées « *réplicases* », elles sont les principales responsables de la variabilité des virus car leur précision de copie est plus ou moins grande. Il est connu que les réplicases des virus à ARN sont généralement peu fidèles. Elles se trompent assez souvent lorsqu'elles fabriquent des copies, et leurs erreurs vont se traduire souvent par des mutations. C'est cette mauvaise fidélité des réplicases des virus à ARN qui est à l'origine de la très grande variabilité du VIH et des virus grippaux. Par contre, on notera que les réplicases des virus à ADN (que l'on appelle aussi « *ADN polymérases* ») sont hautement fidèles. Elles font peu d'erreurs en recopiant le génome et ces virus ont une séquence génétique très stable et changent peu au fil des générations. Les coronavirus font cependant exception, car (pour des virus à ARN, ce qui est le cas du SARS-CoV-2) leurs génomes sont relativement stables. Cela s'explique par la présence d'une protéine « *accessoire* » capable de corriger les erreurs introduites par la réplicase lors de la copie. Cependant, elle n'empêche pas totalement le risque d'erreurs.

Est-il utile de traquer les virus mutants ?

Dès le début de la pandémie de SARS-CoV-2, les virologues ont scruté les séquences des génomes des isolats⁶ circulant dans diverses régions du globe, à la recherche de mutations qui modifieraient l'infection. Lorsqu'on a ensuite réussi à cultiver ce virus en laboratoire on

⁶ Un isolat est un virus obtenu à partir d'un échantillon clinique, c'est-à-dire prélevé sur un patient.

parlera de « *souche virale* ». On va pouvoir analyser sa séquence génétique pour enfin caractériser ses spécificités.

Au début du mois de mars 2020, les spécialistes ont détecté une mutation touchant à la séquence génétique de la glycoprotéine Spike (ou S) qui sert de « *clé d'entrée* » au virus pour pénétrer dans les cellules. Cette mutation baptisée D614G augmente la capacité du SARS-CoV-2 à infecter les humains. Les virus qui la portent ont un avantage sur les autres, progressivement, durant le mois de mars 2020, le virus mutant est devenu majoritaire parmi les isolats circulants, en prenant la place des virus dépourvus de cette mutation. À ce jour, il n'y a eu aucune étude démontrant que cette modification pouvait avoir un impact sur la sévérité de l'infection.

Plus récemment, d'autres mutations ont été rapportées par des équipes asiatiques. Le SARS-CoV-2 a beaucoup circulé durant la mauvaise saison de l'hiver austral. Chez 25 % des patients, certains coronavirus présentent des délétions, notamment une délétion dite « Δ382 » : où il « manque » un morceau de matériel génétique à ces virus. Cette délétion, non détectée au départ de l'épidémie, semble cependant avoir été présente dès son début. La région affectée est impliquée dans les interactions avec le système immunitaire des êtres humains et pourrait donc moduler la réponse antivirale des patients infectés. L'impact de cette autre mutation majeure reste encore à préciser.

D'autres mutations sont apparues sur le génome du SARS-CoV-2 : plus d'une centaine a été signalée. Récemment dans la traque aux changements qui peuvent apparaître dans le génome de SARS-CoV-2. Korber B. et ses collaborateurs ont découvert et publié dans Cell, une mutation importante qui affecte le niveau d'infectiosité des virus qui la véhiculent. En effet, un variant du SARS-CoV-2 qui porte sur le changement d'un acide aminé de la protéine Spike D614G est devenu la forme la plus répandue dans la pandémie mondiale comme indiqué dans le diagramme ci-dessous. Le changement s'est produit même dans les épidémies locales où la forme D614 d'origine était bien établie avant l'introduction de la variante G614. L'augmentation très rapide du variant G614 au niveau régional puis mondial pourrait indiquer un avantage adaptatif de cette forme virale. Il faut noter que le variant G614 est associé à des seuils inférieurs du cycle de RT-PCR. C'est un résultat qui suggère que les voies respiratoires supérieures ont une charge virale augmentée sans qu'il soit constaté une gravité accrue de la COVID-19. Ces travaux mettent en lumière que des changements d'apparence mineure dans la structure de la protéine Spike peuvent être importants et aider pour une meilleure appréhension mécaniste de la structure et du comportement du virus. Ils incitent à soutenir la surveillance continue des mutations de la protéine Spike pour aider au développement des interventions immunologiques futures (vaccins, en particulier).

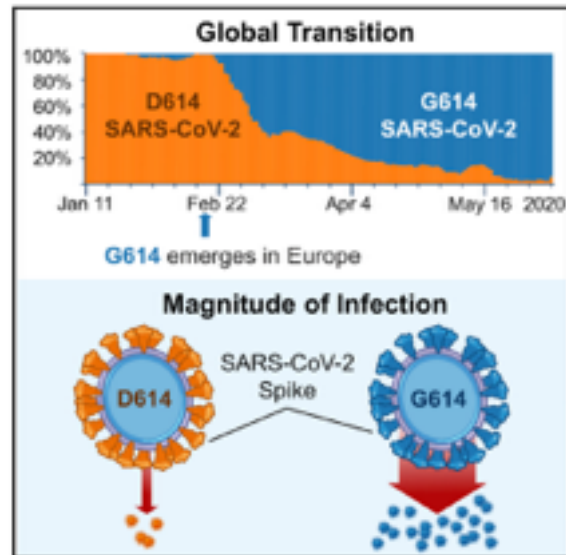


Diagramme synthétique sur l'émergence du variant G614 et de la transition globale en Europe publié dans Cell.

De nombreuses mutations, qui semblent moins répandues pour le moment, puisqu'elles ne sont constatées que sur un faible pourcentage des séquences du matériel viral du SARS-CoV-2 sont publiées et suivies très régulièrement sur <https://www.gisaid.org/>. Leurs conséquences éventuelles sur la réplication virale ou l'infectiosité ne sont pas encore bien explorées ou connues.

Ces études montrent, comme on pouvait s'y attendre, qu'en circulant chez l'être humain, SARS-CoV-2 évolue. La surveillance de sa variabilité reste un élément primordial de la prise en charge de la pandémie. Appréhender cette variabilité est aussi central dans le contexte de la recherche vaccinale, en particulier concernant des mutations qui entraîneraient des modifications subies par la glycoprotéine S, une des cibles principales des candidats vaccins.

Utilité des apports fondamentaux récents : travaux structuraux sur les interactions de la glycoprotéine S avec les cellules cibles et la pénétration de SARS-CoV-2 ?

Les premiers travaux ont démontré que SARS-CoV-2 utilise comme récepteur l'ACE2 pour entrer dans sa cellule cible. L'ACE2 est une ectoenzyme (une dipeptidyl carboxypeptidase) liée aux membranes cellulaires. Elle régule la production de d'angiotensine (1-7) à partir de l'angiotensine II qu'elle utilise comme substrat. Un autre élément cellulaire important est la sérine protéase TMPRSS2 qui joue un rôle notable pour l'amorçage de la protéine S de l'enveloppe virale. L'entrée du virus dépend donc d'ACE et de TMPRSS2. En effet, un inhibiteur TMPRSS2, approuvé pour une utilisation clinique bloque l'entrée du virus dans la cellule. Structuralement, la glycoprotéine S virale qui est impliquée dans l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes héberge un site de clivage par une protéase de l'hôte donnant deux protéines S1 / S2 contenant plusieurs résidus d'arginine (multibasiques) non trouvés dans les coronavirus animaux étroitement apparentés. Le rôle de ce site de clivage multibasique dans l'infection par le SARS-CoV-2 est resté inconnu jusqu'à très récemment. En fait, des études récentes aboutissent aux mêmes conclusions. Des travaux utilisant la cristallographie aux rayons X et diverses approches biochimiques et fonctionnelles ont montré qu'un motif terminal de S1 (CendR) se lie aux neurolipines NRP1 et NRP2. Ce sont des

structures réceptrices qui jouent également un rôle dans l'entrée du virus car sa pénétration est bloquée par un anticorps monoclonal dirigé contre NRP1.

Les neurolipines 1 et 2 (NRP1 et NRP2) sont des récepteurs transmembranaires qui se comportent comme des corécepteurs aux effets pléiotropes sur de nombreuses fonctions cellulaires incluant la guidance axonale, l'angiogenèse dépendant du VEGF et la perméabilité vasculaire. Ces données récentes soulignent la complexité des processus mis en jeu lors de la pénétration de SARS-CoV-2 dans sa cellule cible (rôles de TMPRSS2 et des neurolipines). La prise en compte de ces nouvelles cibles pourrait constituer de nouvelles options de traitement.

Les formes sévères de la maladie sont dues à une puissante réponse inflammatoire, que sait-on de son déterminisme ?

L'activité des cellules impliquées dans « *l'immunité innée* » est responsable de cette inflammation incontrôlée. Les patients qui présentent une forme grave sont confrontés à la production dérégulée de molécules qui favorisent l'inflammation (cytokines) qui sont responsables de ce trouble grave qui est appelé « *orage cytokinique* ». Des molécules connues par ailleurs pour leurs activités anti-inflammatoires (dexaméthasone, anakinra (Kineret)⁷ - utilisé pour le traitement des rhumatismes) sont en cours d'évaluation. Des essais cliniques ont déjà donné des résultats encourageants avec la dexaméthasone (corticoïde). L'anakinra est en cours d'évaluation dans des protocoles cliniques actuels pour tenter de limiter ces inflammations délétères lors de COVID-19 aggravées.

Quelle est la nature de l'immunité et combien de temps peut-elle durer ?

Cette question mobilise de nombreux immunologistes. Pendant longtemps les chercheurs se sont focalisés sur les « *anticorps neutralisants* » qui se fixent aux protéines virales de l'enveloppe et empêchent la pénétration du virus dans sa cellule cible.

Ces anticorps durent plusieurs semaines après l'infection puis diminuent au fil du temps. Ils apparaissent dans le sang entre 4 à 15 jours suivant l'infection ; un pic est atteint au bout de quinze semaines. Chez la grande majorité des patients les taux chutent au bout de quelques mois. Les patients atteints des formes les plus sévères sont ceux qui présentent des taux d'anticorps les plus élevés et durables. Par contre, deux articles publiés en juillet 2020 (dans *MedRxiv* et *New England Journal of Medicine*) ont révélé l'existence de décroissances beaucoup plus rapides des taux d'anticorps (après 36 jours) chez certains patients. Une étude récente d'un ensemble de données acquises sur 30 082 personnes dépistées au Mount Sinai Health System à New York a montré que la grande majorité des personnes affectées par des formes légères ou modérées de la COVID-19 manifestent des réponses solides en anticorps IgG contre la glycoprotéine S virale. Cette étude montre également que les titres d'anticorps sont relativement stables pendant au moins une période d'environ 5 mois et que les titres de liaison anti-protéine S sont significativement corrélés avec leur capacité de neutralisation du SARS-CoV-2. Il sera très utile de poursuivre l'étude de cette cohorte au fil du temps pour

⁷ L'anakinra (Kineret) est une molécule aux pouvoirs immunosuppresseurs utilisée pour la prise en charge des polyarthrites rhumatoïdes. Cet agent pharmacologique neutralise l'activité biologique de l'interleukine-1alpha (IL-1alpha) et de l'interleukine-1β (IL-1β) par inhibition compétitive de la liaison des IL-1 à leur récepteur de type I (IL-1RI). L'interleukine-1 (IL-1) est une cytokine pro-inflammatoire majeure intervenant dans la médiation de nombreuses réponses cellulaires, notamment celles jouant un rôle important dans l'inflammation synoviale.

envisager la qualité et l'efficacité d'un vaccin et conforter la pertinence des diverses approches vaccinales entreprises à ce jour par différents industriels.

Une étude britannique récente de [l'Imperial College London](#) et d'Ipsos Mori a montré que les personnes asymptomatiques sont plus susceptibles de perdre rapidement leurs anticorps que celles ayant montré des symptômes marqués. Par ailleurs, un article paru à ce jour (qui reste à confirmer sur un échantillon plus large), mentionne également que les patients asymptomatiques produiraient moins d'anticorps. Développent-ils une charge virale plus faible ou possèdent-ils un génome mieux équipé pour éliminer l'infection ? Ont-ils des tissus pulmonaires en meilleur état qui limitent l'attaque virale ? Ont-ils une immunité innée plus efficace ? Beaucoup de questions qui restent encore en suspens et méritent une attention soutenue.

À ce jour, de rares cas de réinfection sur des périodes relativement courtes ont été mentionnés chez des patients ayant eu la COVID-19. Il n'est pas à exclure que des réinfections puissent se produire sans que l'on ait des idées précises à ce jour sur les particularités du terrain physiologique propice à de tels patients réinfectés. Les réinfections seront-elles moins sévères comme on le constate pour les coronavirus saisonniers des rhumes ? Il faut aussi remarquer que la réinfection peut aussi être liée à l'apparition d'un variant du virus qui n'est plus reconnu par les anticorps induits lors de la première infection. Cette situation plus inquiétante risque de poser des problèmes sérieux sur la qualité et l'efficacité des vaccins.

Que sait-on sur la persistance de la mémoire immunitaire ?

On ignore pour le moment la durée de ces « *lymphocytes T mémoire* » qui apparaissent lors de l'infection par SARS-CoV-2. Il n'est pas certain qu'elle puisse empêcher des réinfections car il lui faut quelque jour pour être efficace. Il faut espérer qu'elle sera capable de limiter la multiplication du virus avant l'apparition de symptômes graves. Beaucoup de données complémentaires sont encore nécessaires pour mieux caractériser ces cellules essentielles à une bonne protection contre le virus.

Existe-t-il une immunité croisée avec les coronavirus responsables de rhumes ?

Une publication récente parue dans la [revue Science](#), débouche sur une question importante. Les patients récemment exposés à des coronavirus saisonniers pourraient-ils avoir une protection contre le SARS-CoV-2 ? Cette étude montre qu'une gamme de « *cellules TCD⁴⁺ mémoires* » préexistantes présentent une réactivité croisée avec une affinité comparable pour le SARS-CoV-2 et les coronavirus communs des rhumes bien connus tels que HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 ou HCoV-HKU1. Une étude récente réalisée sur une cohorte de 775 enfants par des scientifiques de l'Institut Pasteur, de l'Inserm, du Réseau des hôpitaux publics de Paris (AP-HP) et de l'Université de Paris a démontré qu'une infection fréquente aux coronavirus saisonniers chez les enfants n'offre aucune protection (du moins par les anticorps) contre l'infection par le virus SARS-CoV-2 qui provoque la COVID-19 ou les formes sévères ressemblant à la maladie de Kawasaki. Ces travaux, prépubliés dans [MedRxiv](#) doivent être confirmés et approfondis afin de clarifier l'existence réelle ou fictive d'une immunité croisée.

Une étude beaucoup plus limitée chez des patients sévèrement atteints a signalé des taux quatre fois supérieurs d'anticorps ciblant deux coronavirus saisonniers par rapport aux patients non infectés.

Des travaux ont mentionné l'existence dans la population générale d'un certain niveau d'immunité préexistante contre le SARS-CoV-2. Parmi les personnes n'ayant jamais rencontré le SARS-CoV-2, de 40 % à 60 % possèdent dans leur sang des lymphocytes TCD4+ capables de réagir contre lui. Les tests ont été réalisés *in vitro* dans des conditions très éloignées de la physiologie des patients. Cette question de l'existence d'une immunité croisée pose des questions importantes qui doivent être approfondies. Comme la plupart des gens ont déjà été exposés aux coronavirus des rhumes, s'il existait une forte immunité croisée, les rhumes saisonniers liés à des coronavirus devraient avoir disparu et la COVID-19 devrait être bénigne ; ce qui est tout de même le cas chez la plupart des enfants.

La connaissance de la réponse immune au SARS-CoV-2 peut-elle faciliter le développement d'un vaccin ?

Un vaccin efficace sera la seule voie pour lutter contre la pandémie. Comme l'organisme paraît peu efficace pour lutter contre le virus et induire une réponse immunitaire qui le protège durablement, il faut tenter d'induire une réponse de meilleure qualité en administrant un vaccin. La course aux vaccins s'est emballée tout au long de l'été 2020. La compétition entre laboratoires s'est intensifiée, les équipes étant prises en tenaille entre des paris scientifiques flamboyants, des coups de bluff... Et, hélas, des pressions politiques suivies de gesticulations de leaders politiques peu crédibles, voire discrédités, comme D. Trump ou V. Poutine. Ce contexte compétitif inquiétant risque de rendre le public encore plus méfiant à l'égard de toute vaccination ?

Quoi qu'il en soit, nous assistons à une explosion de projets, il y a près de 200 vaccins en cours de développement. Ils vont devoir être testés avec attention dans des protocoles cliniques de large échelle (Phases III) (voir mon mémoire « *Vaccinologie et Vaccinosophie* » sur le site de l'Académie des Sciences, Inscriptions et Belles-Lettres de Toulouse - <https://www.academie-sciences-lettres-toulouse.fr/> dans lequel je développe les divers projets). Je préciserai ici la démarche originale de l'Institut Pasteur de Paris. Comme on sait que le virus de la rougeole, contrairement au SARS-CoV-2, induit des anticorps qui persistent toute la vie, les chercheurs utilisent le virus de la rougeole atténué (rendu inoffensif) comme vecteur vaccinal pour véhiculer des antigènes du SARS-CoV-2 jusqu'aux cellules immunitaires qui induiront la réponse vaccinale. En utilisant une telle stratégie, les chercheurs espèrent une protection durable. Ils ne sont pas en tête de la course planétaire, ce qui n'a aucune incidence potentielle sur la qualité du futur vaccin. Des études chez l'homme viennent de débiter (phases cliniques I et II).

L'américain Moderna tente de profiter d'une procédure d'autorisation d'urgence auprès des autorités sanitaires américaines pour aboutir à une mise sur le marché avant la fin de l'année. Une performance, quand on sait que le séquençage du génome du SARS-CoV-2 date de moins d'un an. Les laboratoires AstraZeneca, avec l'université d'Oxford, et le trio Pfizer-BioNTech-Fosun espèrent aboutir également ces prochains mois⁸. Un fait est certain, aucun vaccin n'est encore disponible sur le marché pour le moment. Soyons prudents, gagner la bataille médicale sera très insuffisant, il faudra aussi remporter celle de l'opinion. Après les gesticulations désastreuses de Trump et de Poutine, les patrons de neuf groupes

⁸ Les laboratoires Pfizer et BioNTech ont annoncé ce lundi 9 novembre 2020 que leur vaccin était efficace à 90 % contre la Covid-19. Eviter l'emballement. En quoi consiste ce vaccin à ARN ? Quand sera-t-il disponible et à quel prix ? Est-il si sûr ; il va falloir préciser son efficacité et son innocuité ?

pharmaceutiques (AstraZeneca, BioNTech, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Merck, Moderna, Novavax, Pfizer et Sanofi), dont trois ont des vaccins en phase 3 d'essais cliniques (Moderna, Pfizer en association avec BioNTech, et AstraZeneca) ont mis en garde Donald Trump (expert en déclarations inconséquentes mais sans le citer) contre toute autorisation précipitée de mise sur le marché d'un vaccin. Dans leur communiqué, ils ont réaffirmé leur « *engagement à développer et tester des vaccins potentiels contre la COVID-19 avec des normes éthiques élevées et reposant sur des principes scientifiques solides* ». Les Laboratoires tiennent à préciser qu'ils ne demanderont « *une autorisation d'utilisation d'urgence d'un vaccin qu'après avoir démontré son innocuité et son efficacité via une étude clinique de phase 3* ». En dehors des projets « *occidentaux* » des Laboratoires Russes, Chinois et Indiens travaillent également intensément en espérant aussi décrocher le jackpot vaccinal. Il y a moins de données claires sur le niveau de progression des phases de test de leurs vaccins dans la presse scientifique mais des opérations de vaccination massive ont commencé en Chine et au Brésil (avec un vaccin d'origine chinoise - le CoronaVac, du laboratoire chinois Sinovac Biotech). Parmi les accroc à signaler, le 9 septembre 2020, l'un des projets occidentaux parmi les plus avancés, celui d'AstraZeneca déclare faire une pause dans cette course effrénée. Ce répit aurait été décidé après la mauvaise réaction d'un seul patient. À la suite de déclarations fantaisistes de Donald Trump, Robert Redfield directeur des Centres américains de contrôle et de prévention des maladies (CDC) a fait des commentaires lors d'une audition devant un panel du Sénat. Il a bien déclaré que la disponibilité générale d'un vaccin contre le coronavirus était envisagée « *à la fin du deuxième trimestre, au troisième trimestre 2021* »⁹.

Après la production d'un vaccin, sera-t-il nécessaire d'établir un cadre éthique pour l'attribution mondiale des vaccins ?

Le modèle de priorité équitable (*The Fair Priority Model*) s'adresse principalement à trois groupes. L'un est le consortium COVAX, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et la Coalition for *Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI) - qui a l'intention d'acheter des vaccins pour assurer une distribution équitable entre les pays. Un second groupe est constitué de producteurs de vaccins. On notera que de nombreux producteurs se sont publiquement engagés pour une communauté internationale de distribution des vaccins « *large et équitable* ». Le dernier groupe est constitué des gouvernements nationaux, dont certains se sont également engagés publiquement pour assurer une distribution équitable qui devra chercher à atténuer de futurs effets indésirables de la COVID-19. Le *Fair Priority Model* propose de se concentrer sur trois types de dommages causés directement ou indirectement par la COVID-19. Premièrement, la COVID-19 tue des personnes et provoque des dommages permanents de certains organes. Deuxièmement, la pandémie nuit indirectement à la santé, même pour les non-infectés par la tension extrême sur les systèmes de santé, la provocation d'un stress qui nuit à la santé mentale des patients et l'accélération de la propagation de la maladie en perturbant les immunisations. Troisièmement, la pandémie a dévasté l'économie mondiale et est à l'origine du chômage, du déclin, de la pauvreté et de famines. L'économie et la santé interagissent étroitement : l'aggravation des conditions économiques accroît la

⁹ « *Il a fait une erreur quand il a dit cela* », a estimé un Donald Trump à la crédibilité douteuse, ajoutant devant les journalistes qu'il s'était entretenu par téléphone avec Robert Redfield. « *Il était troublé, je pense. Il a probablement mal compris la question* », a ajouté le président américain, qui brigait une réélection en novembre mais va être renvoyé à ses affaires.

dégradation de l'état sanitaire. L'aggravation de la pandémie impacte négativement l'économie.

Le modèle de priorité équitable (*Fair Priority Model*) est la meilleure incarnation des valeurs de limitation des préjudices, au profit des défavorisés, et reconnaissant la même préoccupation. Il est incontestable que la responsabilité de la mise en œuvre du modèle repose sur les pays, les organisations internationales, et les producteurs de vaccins.

En conclusion, j'espère que les diverses informations que je fournis dans cette synthèse très incomplète, et quoiqu'étant un peu décousues, vous permettront d'envisager l'avenir de cette redoutable pandémie avec lucidité et optimisme. Nous devons lutter constamment pour réhabiliter la démarche scientifique face au déferlement des nuisances de réseaux complotistes très actifs sur des sites internet dénoncés par «Coronavirus Misinformation Tracking Center » qui répertorie utilement de nombreux sites diffuseurs de [désinformation](#).

Rédigé par Max LAFONTAN et arrêté le 11/11/2020