

LE CORONAVIRUS SARS-COV-2 ET LA COVID-19

Par M. Max LAFONTAN*

En ce début d'année 2020, l'humanité en émoi doit faire face à des perturbations sociales et économiques majeures et pour la première fois immédiatement mondialisées. Un virus, de la grande famille des coronavirus, apparu en Chine dans la ville de Wuhan est en train de créer un désordre planétaire primordial. Si la pandémie de peste noire du XIV^e siècle¹ a tué de 30 à 50 % des Européens en cinq 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 et ils occultent en permanence, souvent inconsciemment, les diverses épidémies sévissant dans les pays du Sud. La pandémie actuelle n'est pas un « *accident* ».

Au vu des récentes pandémies animales (aviaires, porcines... etc.) observées depuis vingt-cinq ans, l'apparition de pandémies similaires chez les humains ne devrait pas trop surprendre les familiers du domaine. Nous y sommes ! L'épidémie locale chinoise se répand 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 leur pays, voire sur toute la planète pour les plus aisés. Il s'agit d'un moment à hauts risques car ce virus a une forte infectiosité... Tous les pays sont rapidement affectés : avec les avions, la circulation rapide des hommes et des objets exacerbe les capacités de dispersion microbienne et accroît notablement les risques pandémiques.

Cette épidémie à coronavirus qui sera nommée COVID-19 (*Coronavirus Disease-2019*) — l'appellation adoptée par tous pour la désigner — se caractérise dans sa forme la plus grave par un syndrome respiratoire aigu sévère (désigné par le terme anglais SARS — *Severe Acute Respiratory Syndrome*). Le nom du coronavirus responsable de cette pandémie a été nommé SARS-CoV-2 pour le distinguer d'une souche

* Communication du 17 novembre 2020 donnée sous forme de téléconférence.

¹ 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^{ème} siècle.

précédente (SARS-CoV-1) ayant sévi beaucoup plus ponctuellement avec 8 000 morts en 2003².

Nous vivons un début d'année 2020 particulièrement agité avec des politiques désarçonnés au démarrage, confrontés aux sous-équipements du pays face à l'expansion d'un tel phénomène, puis hésitants sur les mesures à mettre en place. La population navigue entre l'incrédulité, la stupéfaction et la panique face devant des interventions aux confins de la cacophonie de la part d'experts largement inconnus jusqu'ici et enrôlés pour parler (infectiologues, virologues, parasitologues, épidémiologistes, amateurs de modèles mathématiques...). Notre société de nantis dopés au consumérisme nous assoupit en insistant sur l'émergence des maladies non infectieuses issues d'une société de l'abondance, dites « *maladies de civilisation* » (obésité, diabète, pathologies cardiovasculaires, certains cancers) ...Des tueurs lents et silencieux auxquels on s'habitue. La menace que représentent les maladies infectieuses est largement ignorée et les maladies émergentes qui frappent des pans entiers de la planète (le HIV, Ebola, Nipah, Zika qui sont là pour nous faire des rappels douloureux !) sont largement occultées. Dès mars 2020, mon premier mémoire (1) fut déposé dans la « *bibliothèque numérique de l'Académie* » sur le site internet de l'Académie³. J'y évoquais les quelques contaminations virales humaines à coronavirus récentes qui ont agité la planète depuis ce début de XXI^e siècle. Je tentais d'expliquer comment s'opère l'entrée d'un virus dans sa cellule hôte et quels sont les processus de réplication (multiplication) des virus dans une cellule infectée. J'insistais sur les voies empruntées par le SARS-CoV-2 pour nous envahir. Le virus se fixe à la cellule hôte via un récepteur spécifique de la membrane cellulaire bien connu des spécialistes de l'hypertension. Il s'agit de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*angiotensin-converting enzyme-2* - ACE2). Début 2020, les connaissances sur ce nouveau virus étaient encore très fragmentaires. Elles vont croître rapidement, de façon exponentielle... Des centaines puis des milliers d'articles de qualité inégale vont apparaître en peu de temps... Une littérature foisonnante, difficile à suivre même pour les spécialistes ! Remarquons que le « *spectre d'hôtes* » pour le SARS-CoV-2 ne se limite pas aux seuls humains. Depuis le début de la pandémie, on a découvert que les

² Au début juillet 2021, le bilan planétaire pour la COVID-19 est de plus de 4 millions de morts ; probablement sous-évalué dans certains pays ayant des difficultés de comptage. Visiter régulièrement le *Center for Systems Science and Engineering* sur site internet l'Université Johns-Hopkins (Baltimore, USA) qui actualise régulièrement ses sources : <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

³ Max Lafontan : « *La saga de COVID-19, une maladie due à un coronavirus SARS-CoV-2 émergent chez l'humain* » (Mars 2020).

LE CORONAVIRUS SARS-COV-2 ET LA COVID-19

primates non-humains, les hamsters, les visons, les chats peuvent être infectés par le SARS-CoV-2. Par contre, les souris et les rats se sont révélés résistants au SARS-CoV-2 car leur récepteur ACE2, par lequel le virus entre dans les cellules, est très différent du récepteur humain. Les premières observations de patients affectés par la COVID-19 sont particulièrement perturbantes. Les réponses à l'infection par le virus SARS-CoV-2 sont très hétérogènes. Les pathologies vont de l'existence de sujets asymptomatiques porteurs du virus sans être malades (difficiles à identifier sans contrôle systématique de tous), à des formes bénignes (symptômes d'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.

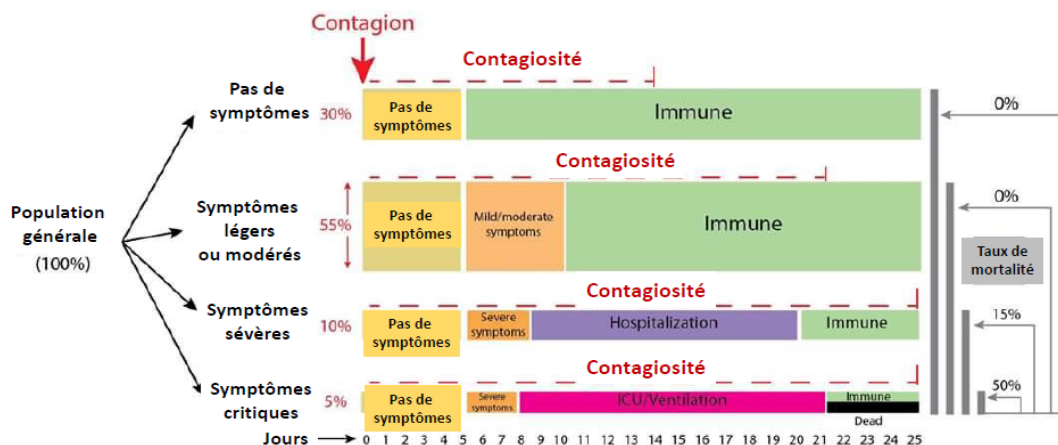
J'essaierai de fournir des détails pratiques pour aider à obtenir des informations sérieuses sur la progression de cette pandémie et sur l'évolution des systèmes de lutte mis en place dans divers pays. On assiste à une mobilisation planétaire du monde de la recherche. Des bilans journaliers de l'évolution de la pandémie sur l'ensemble de la planète peuvent être suivis au jour le jour sur le site de l'organisation Mondiale de la Santé (OMS) (<https://www.who.int/fr>). Rapidement, les sites institutionnels français de l'Inserm, du CNRS, de l'Inrae ou de l'Institut Pasteur ont également fourni des données très utiles et régulièrement actualisées. La maladie se caractérise par des niveaux de gravité très différents et diverses manifestations physiques et psychologiques des atteintes subies par les patients vont être répertoriées au fil des mois. Dès le début, il va être essentiel pour le monde scientifique d'appréhender cette complexité de symptômes d'une part, mais aussi de désamorcer les délires qui naissent dans ce type de situation épidémique étendue. Ils sont largement décrits dans un ouvrage historique récent sur les pandémies (2). Des rumeurs alimentées par des incohérences et des informations frelatées (« *fake news* ») ou fantaisistes ont inondé les réseaux sociaux. Naturopathes, homéopathes et autres guérisseurs amateurs d'huiles essentielles et de médecines douces ont été très actifs, ont envahi internet et semé la confusion. Une génération spontanée de l'obscurantisme et des négationnistes de la pandémie a fleuri sur les réseaux sociaux et a perturbé les esprits fragiles et scientifiquement incultes. On a même pu lire, sur des sites conspirationnistes, qu'un vaccin était déjà prêt mais que des laboratoires spéculaient sur la létalité de l'épidémie pour en faire grimper le prix.

Rapidement, on a assisté à une alerte planétaire et à une mobilisation générale des bonnes volontés du monde scientifique et médical. Bien sûr, la précipitation étant mauvaise conseillère, des résultats très préliminaires ont parfois été abusivement mis en avant. De nombreuses rumeurs ont été régulièrement alimentées par des médias peu scrupuleux. Le grand dilemme, comment arrêter la progression d'une pandémie émergente au virus mal

connu ? Les virus peuvent survenir brutalement chez l'homme mais on ne peut pas obtenir de résultats scientifiques magiques dans l'immédiateté. La recherche fondamentale sur les virus émergents parfois négligée voire malmenée dans certains pays jusqu'ici ne s'improvise pas. La France, patrie de Pasteur, n'a pas été brillante pour soutenir les équipes menant des recherches sur les coronavirus depuis l'apparition du SARS-CoV-1. La première évaluation du profil des risques inhérents à la COVID-19 a été publiée dès le mois de mars 2020 (Figure 1). Pour simplifier, remarquons que pour les personnes âgées de 60 ans et plus, la chance de survie à la suite d'une infection par le SARS-CoV-2 est d'environ 95 % en l'absence de comorbidités.

Comment lutter ? Des débuts erratiques. Vers l'utilisation d'anciennes molécules avec un repositionnement selon leurs mécanismes d'action.

Très rapidement, des sociétés pharmaceutiques ont fouillé leurs chimiothèques et les services hospitaliers gérant les urgences ont engagé les premières approches pharmacologiques en faisant appel à l'utilisation de médicaments antiviraux anciens développés contre d'autres virus ainsi qu'à diverses autres molécules agissant sur les processus inflammatoires et une variété de fonctions cellulaires.



References:

1. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Lauer SA et al. Ann Intern Med. 2020 Mar 10.
2. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand. Neil M Ferguson et al. Imperial College COVID-19 Response Team. 16 March 2020.
3. Viral dynamics in mild and severe cases of Covid-19. Yanq Liu et al. The Lancet. March 19, 2020.

Figure 1 : Dynamique virale dans les formes légères ou graves de la COVID-19

LE CORONAVIRUS SARS-COV-2 ET LA COVID-19

J'ai entrepris un bilan des diverses démarches en cours à ce moment-là (mai 2020) regroupées dans un document inséré dans « *la bibliothèque numérique de l'Académie* »⁴. Hélas, beaucoup d'études ont été tentées de façon empirique et dans la précipitation et ont donné lieu à des résultats peu reproductibles. Certaines ont même engendré des polémiques assez stériles. Des chapelles antagonistes se sont créées et des politiques s'en mêlées, ce qui fut préjudiciable à la bonne conduite des soins. D'autres options thérapeutiques se feront jour comme l'administration d'anticorps présents dans les plasmas de patients infectés ou d'anticorps monoclonaux dirigés contre diverses molécules contribuant au processus inflammatoire exacerbé caractéristique des formes graves de la COVID-19. L'amélioration de l'état clinique des patients ainsi traités fut souvent modeste et âprement discutée par les experts.

En dehors de la démarche pharmacologique, trois autres façons d'arrêter l'expansion de la COVID-19 ont été rapidement proposées. La première, appliquée chez nous et dans de nombreux pays, a impliqué des restrictions extraordinaires sur la libre circulation des individus et les a contraints à un confinement très sévère chez eux. Des injonctions de l'OMS ont invité à une mise en place rapide et à une amplification notable des capacités de détection rapide des individus atteints par le SARS-CoV-2. L'OMS a proposé des tests permettant d'identifier les « *cas contact* », individus ayant été en contact avec les patients porteurs du virus, et permettant de tenter d'interrompre la transmission virale en les mettant en quarantaine. Hélas, de nombreux pays, dont la France, ont été confrontés à la rareté des matériels nécessaires à la réalisation de tels tests. Le virus a été rapidement présent dans plus de 100 pays... Cette stratégie a été très difficile à mettre en place dans des populations largement sous-informées et parfois rétives ou inaptés à intégrer les messages des autorités sanitaires ou politiques. Les pays pauvres, largement démunis, sont en manque de moyens de détection et de traitements et constituent des foyers épidémiques dans lesquels le virus évolue et mute sans contraintes. La seconde façon potentiellement efficace, mais abominable à considérer, est bien plus sommaire. En effet, certains experts et politiques ont proposé de laisser progresser spontanément la pandémie au sein de la population, qui a des

⁴ Max Lafontan : « *Stratégies médicales variées pour réduire ou stopper la progression de la maladie COVID-19 ?* » (Mai 2020).

niveaux de risques de gravité très différents⁵, et d'attendre jusqu'à ce que suffisamment de personnes soient atteintes et aient acquis une immunisation naturelle... Si le virus continue de se propager, finalement, le nombre de personnes qui auront été infectées et qui deviendront immunisées va croître. Ainsi, l'épidémie se tarira d'elle-même à mesure que le germe aura de plus en plus de mal à trouver un hôte réceptif pour assurer sa pérennisation. Ce phénomène est connu sous le nom « *d'immunité collective* » ou « *herd immunity* ». Les seuils proposés sont ambitieux et nécessitent une contamination de l'ordre de 60 % à 80 % de la population. Au début, personne n'évoque, bien sûr, les dégâts humains et le nombre de morts qu'il va falloir escompter dans des EHPAD et dans des hôpitaux saturés et aux personnels et équipements largement insuffisants. Une tentative d'application de cette méthode sera proposée sans grands succès en Suède, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni. On assistera assez rapidement à une reculade spectaculaire de tels politiques et des scientifiques assez inquiétants ayant opté transitoirement pour une telle option face aux projections des décès escomptés.

Une troisième option est la création d'un vaccin efficace qui pourrait protéger tout le monde. Le gros problème pour un vaccin est le temps pris pour son développement et la validation de son efficacité. Il va falloir compter plus d'un an clament certains, plusieurs années avancent d'autres. Dès que les scientifiques chinois ont mis à la disposition de la communauté scientifique la séquence du gène du SARS-CoV-2 (fin janvier 2020), une course effrénée s'est immédiatement engagée en quête d'un vaccin. De nombreux projets (plus ou moins confidentiels à leurs débuts du fait d'intérêts financiers importants) vont débiter dans divers pays. Dans cette situation critique, des états qui avaient été peu performants jusqu'ici dans les financements de la recherche ont brusquement investi massivement dans diverses sociétés fabricant des vaccins. De nombreux laboratoires de recherche publics et privés ont travaillé sur diverses options vaccinales. Les succès historiques de vaccins pour la fièvre jaune, la rougeole ou encore de la grippe prouvent que des vaccins peuvent être rapidement adaptés pour des virus connus. Sans oublier tout de même, si l'on se réfère à tous les travaux

⁵ Les jeunes sont peu affectés et développent des formes très bénignes de la maladie (mais ils peuvent véhiculer et transmettre le virus). 80 à 85% des patients touchés font des formes mineures. Les COVID-19 plus complexes avec des troubles respiratoires aggravés apparaissent habituellement chez des patients au-delà de 65 ans (avec quelques exceptions tout de même chez des sujets plus jeunes). Les cas les plus graves voire mortels sont constatés chez les patients très âgés ayant des pathologies connexes liées à l'âge ; beaucoup de décès seront constatés dans les EHPADs.

réalisés 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 efficace.

Les premiers pas vers un accroissement de mesures préventives sévères

Début mars 2020, la situation de la pandémie est très anxiogène et doit être gérée au mieux dans une situation planétaire sans ambiguïté : pas de traitement performant, pas de vaccin ! ... Et un nombre de morts qui progresse dangereusement dans de nombreux pays avec des paroxysmes dans divers pays d'Amérique du Sud, en Inde... Une mortalité supérieure à la mortalité hivernale habituelle est observée dans de nombreux pays européens ! Seule recette impérative quoique empirique à retenir pour tous, ne pas croiser le SARS-CoV-2 sur sa route ! Ignorance et inconscience viennent parfaire la spirale morbide d'accompagnement de la diffusion du SARS-CoV-2. Des erreurs de communication furent commises par le gouvernement durant cette crise sanitaire insolite selon Stéphane Fouks (2), vice-président d'Havas depuis 2011⁶. Elles conduisirent probablement certains à « *nourrir le populisme et la défiance* », mais aussi à limiter la vision des Français « *à un horizon court* ».

Rapidement des affiches « *Coronavirus pour vous protéger et protéger les autres* » ont été largement diffusées. Les consignes de précautions de base sont affichées partout. Hélas, elles ne sont pas lues, pas aisées à mettre en marche à cause des déficits de masques, pas bien comprises par tous ou pas respectées par défiance à l'égard des dirigeants. Quoi qu'il en soit, la maladie continue de progresser et les hôpitaux s'encombrent. Les politiques français, s'appuyant sur un comité d'experts scientifiques, prennent 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, pratiquée depuis la nuit des temps et extrêmement simple à mettre en œuvre mais qui doit s'appliquer à tous (3). Elle a déjà fait ses preuves et a bien fonctionné : il s'agit de la distanciation physique⁷, avec si nécessaire, le recours au confinement de tous à leur domicile, le port de masques médicaux de

⁶ Stéphane Fouks : *La Pandémie médiatique*. Editions Plon, octobre 2020. Le vice-président d'Havas depuis 2011, spécialiste des techniques de communication, a publié cet ouvrage critique sur les pratiques de communication de l'Etat. Selon lui, le fond d'un mal français reposerait sur l'incapacité des dirigeants à communiquer, parce qu'ils n'ont pas conscience du rôle crucial que joue la communication dans les démocraties à l'heure des chaînes d'information en continu et des réseaux sociaux.

⁷ Le terme distanciation sociale est utilisé par certains.

protection et une hygiène rigoureuse de lavage des mains au savon ou avec des solutions hydroalcooliques. Les Chinois et les Coréens du Sud ont montré que ça peut bien marcher. Bien sûr, difficile de pratiquer des méthodes « à la chinoise » avec les Français me direz-vous ! Notre gouvernement, fortement mobilisé, a progressé pas à pas en suivant l'accroissement du nombre d'hospitalisations pour des cas graves de COVID-19 et des morts. Il a fallu se rendre à l'évidence, comme la situation empirait jour après jour, il va devenir impératif de passer à des procédures plus drastiques de confinement.

En fait, le 14 mars 2020, le Premier ministre décide de fermer les lieux de rencontre et de regroupement des gens, première étape de la distanciation physique simple à mettre en œuvre (stades, théâtres, cinémas, bars, restaurants, boîtes de nuit, magasins non essentiels...). Des solutions vont tarder à être mises en place dans certaines usines. De nombreuses entreprises vont s'adapter en développant la digitalisation des tâches et promouvoir le travail à domicile. Les universités et de nombreuses écoles vont abandonner les cours « *en présentiel* » et opter pour des pratiques pédagogiques distanciées par téléconférences. Une véritable révolution des pratiques sociétales va se mettre en place. Face à la légèreté et à la résistance d'une population scientifiquement inculte et largement inconsciente ou indocile, il faudra 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 assorties de mesures coercitives et de contrôle de la population. 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... 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 s'infléchir le nombre d'hospitalisations qui durent un minimum de 11 à plus de 20 jours pour les survivants avant que l'on puisse réellement apprécier l'efficacité de mesures qu'il faudra très vraisemblablement prolonger⁸. Je n'évoquerai pas ici les difficultés multiples auxquelles devront faire face tous les citoyens, la mise en berne de la vie économique et industrielle, les aides sociales à mettre en place pour les plus touchés et les multiples mesures techniques à mettre en place dans de nombreux secteurs essentiels, l'assignation de certains à des tâches de service, souvent dans des conditions

⁸ 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 assurer un minimum de liens avec l'école, la pratique du télétravail dans des espaces confinés et inadéquats pour les parents. Conditions favorables à des tensions qui peuvent déboucher sur des comportements intra-familiaux violents.

LE CORONAVIRUS SARS-COV-2 ET LA COVID-19

de sécurité assez précaires. Le gouvernement doit piloter le reformatage de la vie sociale et des tâches essentielles à préserver.

Le corps médical hospitalier doit accueillir les malades confrontés à des problèmes respiratoires graves qui peuvent même devenir gravissimes dans des services saturés. L'Hôpital souffre ! Les personnes âgées atteintes de maladies telles que l'obésité, le diabète ou l'hypertension sont les plus à risques de faire une COVID-19 aggravée et peuvent en mourir. J'aborderai ce point particulier dans un article également déposé dans la « *bibliothèque numérique de l'Académie* » en juin 2020⁹. Un problème majeur va se profiler à l'horizon, la saturation rapide des services de réanimation par des patients développant de graves troubles respiratoires nécessitant des hospitalisations prolongées et pour des pronostics de survie décevants. Des visites hospitalières ou des interventions non urgentes devront être différées pour d'autres patients dans divers secteurs hospitaliers. Le nombre de lits de réanimation étant limité et les soignants débordés il sera parfois nécessaire de s'orienter vers une sélection des patients à assister durablement. La pénurie de médicaments sédatifs que nous ne fabriquons plus va aussi inquiéter le corps médical. Reconnaissons-le, les hôpitaux vont traverser une période de crise majeure mais les soignants vont être irréprochables et totalement investis. De multiples solidarités locales et interrégionales vont se mettre en place pour contribuer aux soins et à l'aide des praticiens. La population honorera chaque soir le travail exténuant des soignants par des manifestations de soutien collectives et des aides pratiques ponctuelles pour améliorer leurs conditions de vie et celle de leur famille.

La période de confinement sévère va finir par porter ses fruits en été tout en perturbant notablement la vie de certains. La situation hospitalière va s'améliorer, le nombre de cas en hospitalisation longue va bien décroître en juin juillet 2020. Les « *déconfinés* » en vacances vont évacuer la peur du virus et négliger certaines mesures protectrices usuelles qui étaient pourtant matraquées chaque jour dans tous les médias. De plus, des penseurs improvisés vont alimenter la confusion en clamant des inepties sur le port du masque de protection et en diabolisant la vaccination dont on parle de plus en plus avec l'avancée des recherches, et surtout avec l'échec des thérapies plus usuelles. Face à ce désordre ambiant, les États et les politiques qui ne savent plus à quel saint se vouer, brandissent le bâton, et évoquent des possibilités de reconfinement dès septembre pour prévenir toute nouvelle vague épidémique prédite selon divers modèles mathématiques. Face à ces multiples dérapages, nous assistons à une course accélérée de nombreux États riches vers l'hypothétique vaccin.

⁹ Max Lafontan : « *Hypothèses et perspectives - L'obésité : pourquoi est-elle un facteur de risque d'aggravation de la maladie COVID-19 ?* » (Juin 2020).

La vaccination tous azimuts

Les spécialistes sont unanimes, seul un vaccin pourra éventuellement diminuer le risque de maintien de la pandémie et offrir une protection, du moins chez ceux qui ont un système immunitaire encore bien fonctionnel. En préambule et en quelques mots, afin de faciliter la compréhension de la lutte antivirale, je propose un aperçu très schématique du système immunitaire et les concepts fondamentaux pour comprendre les propos autour de la COVID-19. Les mammifères, et l'homme en particulier, ont sommairement deux stratégies de défense contre une agression virale : l'immunité innée et l'immunité adaptative. L'immunité innée est une défense qui concerne toutes nos cellules. Tout contact avec un micro-organisme (virus, bactérie, champignon) est repéré et déclenche une réponse de défense quasi immédiate. Les cellules infectées produisent des protéines appelées les interférons qui ont de multiples actions pour combattre la multiplication du virus et qui sont d'une grande importance dans le contrôle de l'infection par le SARS-CoV-2. Un déficit génétique au moins partiel de la production ou de l'efficacité des interférons a été rapporté pour des patients gravement atteints par la COVID-19 (4-5).

L'immunité adaptative apparaît dans un second temps, elle implique des lymphocytes (encore appelés globules blancs) qui sont des cellules spécialisées dans la défense contre les microbes. On distingue, assez schématiquement, des lymphocytes B qui produisent des anticorps, et les lymphocytes T (comme thymus, car c'est l'organe dans lequel ces cellules se différencient). Les anticorps produits par les lymphocytes B sont la dernière arme du système immunitaire. Chaque cellule issue du thymus devient un lymphocyte T également prêt à s'engager dans une réponse immunitaire spécifique à l'agent infectieux. À la suite de processus intermédiaires d'identification de leur cible virale que je ne développerai pas ici, ces cellules vont se diviser et se différencier en cellules dites effectrices (par exemple en cellules cytotoxiques productrices de cytokines qui tuent les cellules infectées par des virus — ou vont également collaborer avec les lymphocytes B producteurs d'anticorps).

Faisant suite à une première infection, 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 immunitaire. Elles seront rapidement réactivées en cas de réinfection. Ces mécanismes nous amènent à une meilleure compréhension de la vaccination. Son principe repose sur la gestion de la mémoire de l'immunité adaptative. Quand un

LE CORONAVIRUS SARS-COV-2 ET LA COVID-19

individu a été exposé à un microbe, on assiste à une activation des lymphocytes T et B qui vont rapidement augmenter en nombre et exercer leurs fonctions effectrices efficaces contre l'infection. Une fois que l'infection a été contrôlée, un certain nombre de ces cellules (les « *cellules mémoire* ») vont persister et rester rapidement activables en cas de nouveau contact avec le même microbe. C'est ce qu'on nomme la mémoire immunitaire.

Les échecs des diverses approches thérapeutiques entreprises jusqu'ici incitent à orienter la recherche vers la création d'un vaccin. L'histoire des vaccinations nous révèle que le développement de vaccins efficaces et sûrs reste la meilleure stratégie pour protéger les populations face à une pandémie virale ou bactérienne. Selon les expériences antérieures, il fallait généralement au moins de 8 à 10 ans à un vaccin pour terminer les trois phases consécutives requises dans le pipeline de la recherche clinique. Nous rappellerons succinctement que les phases cliniques conduites avec des tests sur l'homme comportent trois phases bien distinctes. La *phase I* porte sur des tests réalisés sur 10 à 100 personnes. Elle permet de s'assurer de l'élaboration d'une réaction immunitaire des individus et de définir le dosage optimal du candidat vaccin à administrer. La *phase II* concerne un échantillon plus conséquent en passant de 100 à 1 000 sujets. En général elle n'est pas considérée comme suffisante et doit passer vers une extension du nombre de patients traités. Il s'agit de la *phase III* réalisée sur des populations étendues allant de 10 000 à plus de 30 000 volontaires très différents (selon le sexe, respecter un large spectre d'âge, prendre en compte les divers traitements administrés pour les pathologies associées... etc.). Elle a pour but de confirmer l'efficacité du vaccin candidat, de rechercher les effets secondaires éventuels et de préciser son champ d'utilisation sur les populations avant de soumettre le vaccin à des agences de certification qui autorisent l'utilisation des vaccins et leur mise sur le marché. Il est important de se rappeler que pour un vaccin, comme pour beaucoup d'autres médicaments, ce qui compte, ce n'est pas seulement que le produit soit disponible, mais c'est aussi son efficacité et surtout son absence de nocivité. L'évaluation du rapport bénéfice-risque est essentielle et souvent mal comprise par les populations. Des chercheurs pensent que vacciner à la fin d'une pandémie, lorsque l'incidence de la maladie est très faible et en baisse régulière, serait d'une moindre utilité ; un point qui se discute¹⁰. Mais une telle position pourrait expliquer la course effrénée au développement d'un vaccin en pleine phase pandémique.

¹⁰ En fait, il est important de vacciner un maximum de gens de tous âges pour atteindre un taux « d'immunité collective » suffisant (de 69 à 80% de la population) et lutter au mieux contre l'apparition de variants viraux.

Avec cette pandémie exceptionnelle par son ampleur, tout le monde semble vouloir accélérer et veut même brûler les étapes ! Les scientifiques se précipitent pour produire un vaccin sûr et efficace d'ici 2021-2022. Des chercheurs du monde entier vont s'engager dans plus de 165 préparations vaccinales contre le coronavirus, et selon les informations 27 vaccins sont déjà en cours d'essais de phase I sur l'homme dès juillet 2020. Des interrogations subsistent, parfois, il est impossible de déboucher sur un vaccin efficace pour certains types de virus et tout vaccin nécessite des tests d'efficacité très rigoureux avant d'être proposé à la population. Tant que des essais cliniques de phase III sur un vaccin n'ont pas été menés sur un effectif suffisant, il est absolument impossible de trancher s'il est efficace ou pas, s'il est sûr ou non. La prudence sera de mise vis-à-vis des déclarations qui fusent de toutes parts ! Dans la course au vaccin, on peut regretter que la première partie concernant la recherche cognitive soit trop précipitée, partiellement sacrifiée ou escamotée au profit d'effets d'annonce alléchants qui ont une répercussion directe sur les cours boursiers des industriels du médicament ou gratifient les glorioles nationalistes de certains pays en compétition farouche (États-Unis, France, Allemagne, Chine, Russie et Inde).

La plupart des stratégies vaccinales proposées sont essentiellement basées sur une cible : la protéine S (Spike) du virus SARS-CoV-2 qui s'accroche au récepteur membranaire ACE2 de la cellule cible pour l'envahir et opérer sa funeste mission. On a vu poindre des technologies vaccinales émergentes qui n'utilisent pas directement comme antigènes des virus affaiblis ou inactivés ou des protéines virales (6). Cette nouvelle génération de vaccins est regroupée sous le terme de vaccins à ADN ou à ARNm. C'est une véritable révolution qui va fournir en un an deux vaccins particulièrement efficaces fabriqués par les sociétés Pfizer-BioNTech et Moderna. Ces vaccins sont basés sur l'utilisation des instructions génétiques virales (ARN) pour faire produire par les cellules du vacciné les protéines virales qui vont engendrer une réponse immunitaire (voir Figure 1). Je rédigerai un mémoire approfondi sur les techniques de vaccination qui sera inclus dans la « *bibliothèque numérique de l'Académie* » et qui peut être téléchargé sans problème¹¹ pour plus de précisions.

Tous les discours promotionnels des industriels oublient souvent de mentionner que les vaccins peuvent offrir des niveaux de protection très variables voire paradoxaux. Ainsi, certains vaccins induisent la production d'anticorps qui peuvent conduire à l'aggravation de la maladie en augmentant l'infectiosité. Le phénomène désigné par le terme anglais ADE (*antibody-dependent enhancement*) peut se traduire en français par « *renforcement immunitaire* ». Un deuxième problème potentiel posé par certains vaccins est une réaction allergique qui provoque une inflammation

¹¹ Max Lafontan : « *Vaccinologie et « vaccinosophie* » (Août 2020).

LE CORONAVIRUS SARS-COV-2 ET LA COVID-19

des poumons, comme cela a été observé chez les personnes ayant reçu un vaccin contre le virus respiratoire syncytial (VRS) dans les années 1960. Il y a un déficit d'explication des scientifiques sur ces événements rares qui alimentent le discours des groupes de pression anti-vaccins.

Avant d'avoir un vaccin disponible, une question inquiétait déjà le corps médical. La population française est-elle prête à accepter un vaccin bien validé contre le SARS-CoV-2 ? L'absence de vaccination peut conduire à une COVID-19 aggravée et même mortelle et représente la principale menace sur la santé humaine du moment. Force est de constater qu'en France, le combat de Pasteur est oublié par une proportion non négligeable de nos citoyens.

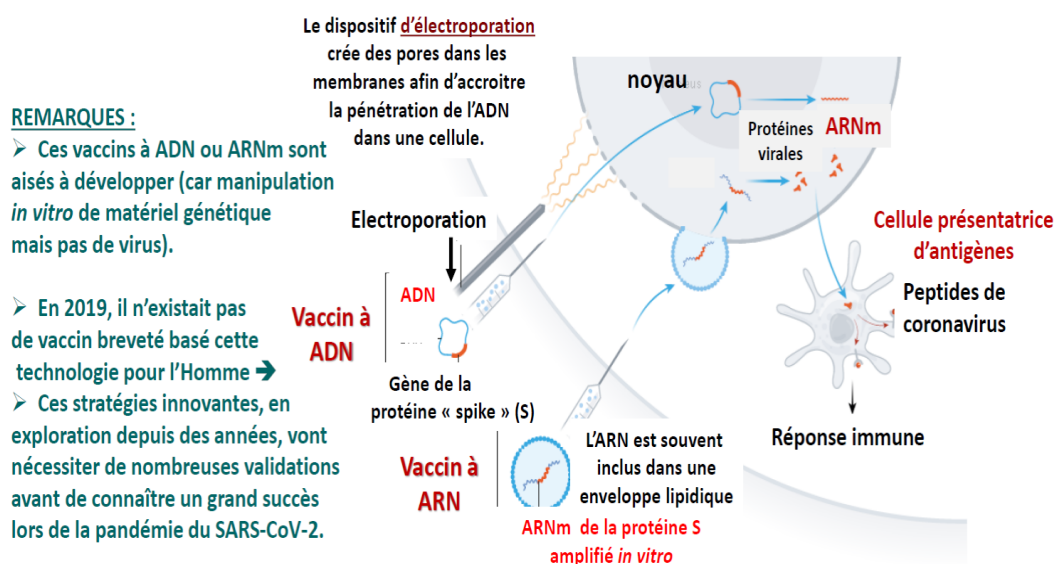


Figure. 2. Diagramme récapitulatif des vaccins à ARN et ADN

Une enquête réalisée fin mars 2020 sur un échantillon de 1 012 adultes représentatifs de la population a tenté de répondre à cette question¹². Le bilan est inquiétant, 26 % des Français refuseraient ce vaccin : « Cette proportion monte à 37 % parmi les classes sociales défavorisées, elles-mêmes plus exposées aux maladies infectieuses que le reste de la population ». Cette population qui est la moins apte à comprendre les discours scientifiquement recevables et la plus perméable aux déclarations sommaires d'incompétents, experts improvisés, et aux discours complotistes et simplistes qui naviguent sur les réseaux sociaux.

¹² Enquête coordonnée par le sociologue de l'Inserm Patrick Peretti-Watel — Equipe Vecteurs-Infections tropicales et méditerranéennes — Unité 257 de l'Inserm/IRD/IHU Méditerranée Infections/Université Aix-Marseille.

L'enquête révèle aussi un clivage en fonction des lignes politiques ou des convictions religieuses. Des sondages réalisés dans de nombreux pays révèlent également des pourcentages élevés de défiance à l'égard des vaccins (près de 50 % des sondés aux États-Unis et au Royaume-Uni). Les conflits d'intérêts financiers de la part des producteurs de vaccins ne sont également pas propices à la sérénité d'une réflexion critique. Il est impératif de rappeler que des essais cliniques soigneusement contrôlés par des experts indépendants sont le seul moyen de cimenter la confiance. En France, l'état mental des citoyens manipulés par les lobbys anti-vaccins qui sévissent sur Internet doit inciter les autorités publiques à rechercher l'adhésion d'un maximum de personnes en s'appuyant sur des données scientifiques validées et d'éviter de sombrer dans des débats stériles qui ont entaché la campagne de vaccination de 2009 contre le virus grippal H1N1 en France. Quoiqu'il en soit, les industriels les plus performants vont lancer des études cliniques de phase III dès septembre 2020. L'abondance de malades facilitera la mise en place de protocoles expérimentaux sur des dizaines de milliers de sujets.

La population planétaire va être confrontée à une situation exceptionnelle, révolutionnaire en vaccinologie. En moins d'un an, les premiers vaccins vont être disponibles. La société Pfizer-BioNTech®, après des résultats très prometteurs de phase III va être la première à obtenir le 11 décembre 2020, la délivrance par la Food and Drug Administration des États-Unis (FDA) de « *l'autorisation d'utilisation d'urgence* » (*first emergency use authorization (EUA)*) de son vaccin à ARN pour la prévention de la COVID-19 chez les individus de 16 ans et plus. L'autorisation d'utilisation d'urgence permet au vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19 d'être distribué et utilisé aux États-Unis. Les agences de Santé du Canada et du Royaume-Uni vont rapidement fournir un avis positif pour vacciner la population et l'Europe va également suivre très rapidement. Les campagnes de vaccination vont démarrer rapidement en ciblant dans un premier temps les personnes âgées les plus à risques ayant des comorbidités. Une semaine après avoir recommandé l'autorisation d'un premier vaccin contre la COVID-19, un comité d'experts américains de la FDA se réunira pour évaluer la phase III du vaccin développé par la société américaine Moderna® et le 18 décembre 2020, la FDA va délivrer une autre « *autorisation d'utilisation d'urgence (EUA)* » pour un deuxième vaccin pour la prévention de la COVID-19 rapidement validée par les agences sanitaires de divers pays. Enfin, un troisième vaccin préparé en collaboration par les laboratoires Astra-Zeneca et l'Université d'Oxford (AstraZenecaR®

LE CORONAVIRUS SARS-COV-2 ET LA COVID-19

(ChAdOx1)¹³) sera validé le mois suivant. La société devra affronter quelques rares accidents et aléas techniques de mise à disposition du vaccin dans divers pays qui vont perturber ses conditions d'utilisation. Il sera largement utilisé au Royaume-Uni qui va entreprendre la campagne de vaccination la plus étendue. Dans le monde occidental ces trois vaccins vont être utilisés pour les vaccinations dans la plupart des pays. Les Russes, les Chinois¹⁴, les Indiens vont également produire leurs propres vaccins dont ils vont assurer la validation et les distribuer au reste du monde. Les vaccins à ARN de Pfizer-BioNTech® et Moderna® ont un handicap qui concerne leurs conditions de conservation et de transfert très drastiques, à très basse température, conditions peu compatibles pour une utilisation dans des pays sous-équipés en systèmes de congélation performants. Par contre, les vaccins AstraZenecaR®, le Russe (Sputnik V®) ou les vaccins chinois (CoronaVac®) se stockent plus aisément dans de simples réfrigérateurs et ont une meilleure stabilité. Je me refuse d'entrer dans toutes les polémiques ténébreuses qui vont se développer autour des vertus respectives des diverses préparations vaccinales. Par contre, il restera toujours la même inconnue concernant la durée de l'immunité efficace induite par ces divers vaccins... Elle ne pourra être évaluée qu'au fil du temps (mois ou années). Il n'est pas à exclure qu'il sera nécessaire de procéder à des administrations de rappel ; pratique courante pour de nombreux autres vaccins. Une étude très récente a révélé des données encourageantes et montré que la mémoire immunologique au SARS-CoV-2 a pu être évaluée jusqu'à 8 mois après l'infection (7). Le démarrage de la vaccination avec les vaccins de Pfizer-BioNTech® et Moderna® en France sera particulièrement lent, dérangé par des procédures bureaucratiques très spécifiques au pays. Comment lancer une campagne de vaccination massive alors qu'une large frange de la population apparaît rétive au vaccin contre le coronavirus ? Certains développent même une théorie sur l'émergence d'une possible « *dictature*

¹³ Il s'agit d'un vaccin à ADN qui procède d'un mécanisme, différent de celui des vaccins à ARN. Le gène du SARS-CoV-2 codant pour la protéine S, sera incorporé dans un adénovirus inoffensif chez l'humain et qui sera utilisé pour être administré aux vaccinés.

¹⁴ Le vaccin inactivé contre le SARS-CoV-2 pour lutter contre la COVID-19 du groupe pharmaceutique chinois Sinovac, CoronaVac, a montré une efficacité de 91,25 % dans les essais cliniques de phase III conduits en Turquie.

sanitaire »¹⁵. Prudence, les réticences sont mal mesurées, voire très exagérées et manipulées par les médias. Des agences de sondages pensent que bien que les messages anti-vaccins soient très viraux, l'influence des émetteurs se limite souvent que quelques dizaines d'abonnés. Pour de plus amples précisions sur les vaccinations, j'invite le lecteur à consulter l'article dans la « *bibliothèque numérique de l'Académie* »¹⁶.

Que faire face à l'apparition d'un variant plus contagieux du SARS-CoV-2 ?

Du Royaume-Uni, d'Afrique du Sud et maintenant d'Amazonie brésilienne : de nouvelles variantes du virus SARS-CoV-2 se propagent dans le monde. Elles vont être l'objet, dès le jeudi 14 janvier 2021, d'une réunion du comité d'urgence de l'OMS qui va émettre très rapidement des recommandations de précautions face à l'apparition de ces divers variants du SARS-CoV-2. Une incitation à une vigilance extrême va rapidement s'avérer nécessaire. Il faut agir vite car chaque fois que des variants plus contagieux apparaissent, ils sont susceptibles de provoquer une nouvelle explosion de la pandémie. Heureusement, tous les variants qui émergent ne sont pas pour autant « *nécessairement inquiétants* ».

Les mutations qui apparaissent sont un sous-produit naturel de la réplication virale. L'apparition d'un variant, c'est une naissance due au hasard et associée à un processus de sélection naturelle. Les virus à ARN sont généralement connus pour avoir un taux de mutation plus élevé que les virus à ADN. Les enzymes impliquées dans la réplication du matériel génétique de ces virus sont « *des répliqueses* ». Elles sont responsables de la variabilité des virus car leur précision de copie est plus ou moins fiable. Les coronavirus (qui sont des virus à ARN comme SARS-CoV-2), font cependant moins de mutations que la plupart des autres virus à ARN connus car ils codent pour une « *enzyme correctrice* » qui est capable de corriger certaines des erreurs introduites par « *les répliqueses* » lors de la réplication, mais sans les empêcher totalement ! Donc, malgré ce dispositif protecteur (par correction des erreurs) des mutations peuvent apparaître et créer des virus variants. Si elles lui sont défavorables le virus variant va décliner. Par

¹⁵ Les tenants de la théorie de la « *dictature sanitaire* » gravitent majoritairement dans trois sphères : les conspirationnistes, certains membres de la nébuleuse des « gilets jaunes » et l'extrême-droite avec des porte-paroles allant de Marine Le Pen, Florian Philippot, Marion Maréchal, et Nicolas Dupont-Aignan qui ont tous eu l'occasion de s'exprimer dans les matinales des radios nationales ou privées.

¹⁶ Max Lafontan : « *Lueurs d'espoir dans la morosité ambiante ?* » (Janvier 2021).

LE CORONAVIRUS SARS-COV-2 ET LA COVID-19

contre, si elles lui sont favorables, elles vont accroître sa contagiosité et/ou sa dangerosité. Un virus est simplement confronté à une seule alternative simple : survivre et optimiser ses conditions de survie. Nous sommes face à un mécanisme darwinien incontournable et implacable : les mutants les plus efficaces finissent toujours par prendre le dessus. Il faut donc traquer très régulièrement (par séquençage du génome du virus) les mutations afin de déterminer si ces nouveaux variants sont susceptibles de représenter un risque particulier. Le sujet est touffu et complexe, j'ai discuté diverses questions émergentes autour des variants présents en janvier 2021 dans une communication insérée dans la « *bibliothèque numérique de l'Académie* »¹⁷. Depuis le début janvier 2021, plusieurs autres variants sont apparus. L'OMS établit un bilan régulier de leur évolution dans le monde. La dangerosité des variants est fonction des modifications ponctuelles des séquences qui les constituent. Le problème qui inquiète est un échappement aux anticorps induits par les vaccins disponibles à l'heure actuelle. Une neutralisation des effets bénéfiques des vaccins serait catastrophique et nécessiterait la création de nouveaux vaccins et de nouveaux cycles de vaccination des populations.

Le variant du SARS-CoV-2 (souche Delta) qui a été identifié pour la première fois en Inde est en train de s'étendre à la Grande-Bretagne, aux États-Unis puis dans divers pays européens depuis la fin mai 2021. Il devrait être la souche dominante en Angleterre et aux États-Unis d'ici la fin de l'été. Pour le moment la directrice du CDC (*Center for Disease Control and Prevention* - <https://www.cdc.gov/>) des États-Unis s'est voulue rassurante en juin 2021 : « *Aussi inquiétante que cette souche delta soit, en ce qui concerne son hypertransmissibilité, nos vaccins fonctionnent* ».

Un message répété sans fin : vaccinez-vous ! Pourquoi est-ce si important ? Élémentaire mon cher Watson ! De grandes grappes (clusters) de personnes non vaccinées vont héberger le virus et le laisser muter en des variantes de plus forte infectiosité. Question angoissante, certains variants pourraient un jour, éventuellement, submerger nos vaccins et nécessiter la préparation de nouvelles formules dans l'urgence.

Il est indéniable que face aux déficits de vaccins dans de nombreux pays, face au redémarrage des migrations intempestives de touristes peu informés... et si les taux de vaccination continuent de ralentir dans les pays qui ont les moyens de vacciner tels que les États-Unis ou l'Europe, la variante Delta pourrait alimenter des poussées dans certaines régions de ces pays cet automne. En France, une vague nationale est peu probable pour les optimistes. Mais certaines régions qui ont encore des taux de vaccination très faibles pourraient voir se développer des épidémies localisées avec la

¹⁷ Max Lafontan : « *Variantes génétiques du SARS-CoV-2 — Que signifient-elles ?* » (27 Janvier 2021).

mortalité inhérente à l'épidémie. Un des scandales nationaux actuels est le déficit de vaccination de soignants et personnels dans les EHPADs et les hôpitaux. La conjuration des imbéciles et des obscurantistes fera-t-elle autorité face à l'urgence de la situation ? On doit s'interroger sur la qualité des formations dispensées à de tels « *supposés soignants* » dépourvus de toute notion de responsabilité collective et qui occupent des places inadaptées pour assumer un service au public en phase de pandémie.

Dans le domaine des variants, une règle fait loi. Les souches deviennent de plus en plus contagieuses au fil du temps. Ainsi, la variante Delta (dite indienne) semble être environ 60 à 80 % plus transmissible (selon des données évolutives) que la variante Alpha (dite anglaise) qui avait été décrite pour la première fois au Royaume-Uni, qui elle-même était environ 50 % plus transmissible que des souches virales antérieures du virus. Un point essentiel à rappeler à tous : ce n'est certainement pas la dernière variante du SARS-CoV-2 qui va apparaître... D'autres sont à venir qui pourraient être encore plus graves et replonger les pays dans le chaos... Là est le dilemme essentiel de cette épidémie que certains ont beaucoup de mal à intégrer. Une seule alternative actuellement... Il est urgent de continuer à vacciner pour espérer atteindre un niveau d'immunité collective suffisant qui conduirait à l'involution de l'infection par manque d'hôtes hébergeant le virus... Nous en sommes très loin... Je crains que nous soyons partis pour durer.

De nombreux problèmes importants limitent la diffusion vaccinale. Comme mentionné précédemment dans cette communication, les vaccins à ARN nécessitent des contrôles de température stricts. De ce fait, ils sont inutilisables pour une grande partie du monde en développement et à couverture sanitaire précaire. Une étude récente de McKinsey a révélé qu'un vaccin nécessitant des règles strictes de conservation au froid ne serait accessible qu'à environ 2,5 milliards de personnes dans 25 pays. De grandes parties de l'Afrique, de l'Amérique du Sud et de l'Asie, où les congélateurs ultra-froids sont rares, seraient laissées de côté. « *La conséquence est de renforcer le biais stupéfiant en faveur des quelques pays riches et puissants* » selon le professeur Morrison du Center for Strategic and International Studies. Au train où se développent l'accès à des vaccins et les cadences des vaccinations dans les pays pauvres, il va falloir plus de 20 ans pour espérer une couverture vaccinale planétaire et le virus aura de belles années devant lui pour produire des variants dans les populations exposées qui pourront les diffuser au fil de leurs migrations ou des rencontres avec les touristes qui leur rendent visite. Les réticences des industriels à partager les brevets avec les pays pauvres me paraissent moralement condamnables et font l'objet d'âpres discussions. Espérons que la sagesse prévaudra et que la vaccination sera accélérée au niveau planétaire.

LE CORONAVIRUS SARS-COV-2 ET LA COVID-19

Pour conclure, et sans vouloir semer le trouble dans nos esprits, il y a également une question délicate et rarement évoquée : il faut savoir combien de temps l'immunité peut durer après une infection par SARS-CoV-2 ou après la vaccination. Pour certains virus, comme le virus de la varicelle zona qui cause la varicelle, l'immunité peut durer des décennies. Pour d'autres familles virales, comme celle des coronavirus qui comprend le SARS-CoV-2 et des rhumes, le virus a un taux de mutation relativement élevé qui pourrait protéger les nouvelles souches à l'égard de nos anticorps post-vaccination. Cette incertitude est difficile, voire impossible à modéliser avec précision. On réalise des rappels réguliers pour lutter contre les variants du virus grippal. Face au dilemme, de nombreux modélisateurs supposent que, pour le moment du moins, ceux qui ont été infectés sont immunisés ! Les mathématiciens créateurs de modèles de progression de la pandémie sont confrontés à diverses priorités plus ou moins contradictoires lors de la modélisation des effets des vaccins : quelle est la durée de l'immunité acquise ? Ces vaccins doivent-ils ralentir la transmission, limiter les hospitalisations ou prévenir les décès ?

Une autre question importante se pose à l'humanité et à tous les épidémiologistes de la planète. D'où viendront les prochaines pandémies ? Une étude australienne récemment publiée par l'épidémiologiste Michaël Walsh, de l'université de Sydney, et ses collègues a identifié les « *zones de contact* » susceptibles de voir apparaître les maladies émergentes et de les diffuser rapidement dans le monde entier. Les auteurs concluaient avec cette mise en garde : « *Les praticiens de One Health¹⁸⁽⁹⁾ peuvent appliquer maintenant cela au travail essentiel de renforcement de la surveillance des maladies au niveau de l'interface animal humain et des plaques tournantes adjacentes du transport aérien mondial afin de protéger le monde des futures pandémies* ».

BIBLIOGRAPHIE

- (1) On peut trouver sur le site de l'Académie des Sciences, Inscriptions et Belles-Lettres de Toulouse, dans la partie « *Bibliothèque numérique de l'Académie* », les sept articles publiés sur la pandémie de la COVI-19 entre les mois de mars 2020 et janvier 2021 dans

¹⁸ 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.

lesquels j'aborde divers points évoqués très succinctement dans cette communication de synthèse. Site Académie : <https://www.academie-sciences-lettres-toulouse.fr/>

- (2) Stéphane Fouks : « Pandémie médiatique », Editions Plon, octobre 2020
- (3) Patrick Berche et Stanis Perez : « Pandémies – Des origines à la Covid-19 », Editions Perrin, avril 2021.
- (4) Zhang Q et al. « Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19 ». *Science*. 2020 Oct 23;370(6515):eabd4570.
- (5) Bastard P et al. « Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19 ». *Science*. 2020 Oct 23;370(6515):eabd4585.
- (6) Callaway E. « The race for coronavirus vaccines: a graphical guide-Eight ways in which scientists hope to provide immunity to SARS-CoV-2 », *Nature*, 2020, 580 (7805):576-577.
- (7) Dan J.M. et al. « Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection ». *Science*. Feb 2021, Vol. 371, Issue 6529, eabf4063.
- (8) Walsch M. G. et al. « Whence the next pandemic? The intersecting global geography of the animal-human interface, poor health systems and air transit centrality reveals conduits for high-impact spillover », *One Health*, 2020 (December 2020), volume XI : 100177.
- (9) Destoumieux-Garzón D. et al. « The One Health Concept: 10 Years Old and a Long Road Ahead ». *Front. Vet. Sci.*, 2018 (12 February), 5 : 1-13.