



COVID-19 : le virus et la maladie

23 avril 2020

La maladie à coronavirus 2019 ou COVID-19 (pour coronavirus disease 2019) est la maladie infectieuse causée par une souche de coronavirus appelée SARS-CoV-2.

Le virus

Le virus SARS-CoV-2 fait partie de la grande famille des virus enveloppés. C'est un virus à ARN simple brin positif, c'est-à-dire que lorsque le génome est libéré dans le cytoplasme de la cellule infectée par le virus, il peut être, en grande partie directement traduit en protéines par la machinerie de traduction de la cellule infectée.

Le génome du virus SARS-CoV-2 est un génome relativement grand puisqu'il a 30 kilobases et code pour une vingtaine de protéines. Les coronavirus ont les plus grands génomes parmi les virus à ARN. Le virus VIH un autre virus à ARN a 9 000 nucléotides (ou 9 kilobases)

La famille des coronavirus comprend quatre groupes :

- Les alpha- et les beta-coronavirus qui affectent les mammifères et l'homme en particulier. Les virus alpha sont responsables de pathologies respiratoires et intestinales généralement bénignes chez l'enfant en particulier. Ils se sont adaptés à l'homme depuis longtemps. Parmi les alpha-coronavirus, il y a par exemple le NL63-CoV, un virus saisonnier qui cause des pathologies bénignes. Les virus bêta mènent à des différents types de pathologies : soit des pathologies bénignes comme celles provoquées par les virus saisonniers HKU1 et OC43-Cov soit des pathologies sévères comme le SRAS de 2003 et le MERS de 2012 et maintenant le SARS-CoV-2.
- Les gamma- et delta-coronavirus affectent les poissons et les oiseaux.

Grâce aux immenses progrès des technologies depuis quarante ans en particulier les techniques de séquençage, le virus SARS-CoV-2 a été très rapidement identifié comme responsable de la nouvelle pneumonie apparue à Wuhan, et sa séquence déterminée en très peu de temps, ce qui est une énorme différence par rapport à ce qui s'est passé pour le VIH qu'il avait fallu isoler et cultiver avant de pouvoir séquencer complètement son génome. La séquence de SARS-CoV-2 est différente mais proche de celle du SARS-CoV-1 et un peu plus éloignée du MERS-Cov. Ces trois virus sont différents et induisent des maladies proches mais avec des caractéristiques différentes.

Ce virus SARS-CoV-2 est totalement différent du virus de la grippe, un virus enveloppé lui aussi mais qui contient huit fragments d'ARN négatifs. (Un ARN négatif nécessite dans la cellule d'être transformé en ARN+ avant de pouvoir être traduit en protéines.)



Protéines codées par les virus SARS-Cov

Le génome est traduit en une longue polyprotéine précurseur des protéines responsables de la réplication du génome (polymérase, hélicase, protéases, etc.) et de la production de 4 autres transcrits indépendants. A partir de la polyprotéine, les protéases vont générer 16 protéines non structurales (NSP) matures. Les 4 autres transcrits indépendants codent pour

- La protéine S (pour spike) : un trimère qui se lie au moment de l'infection à un récepteur sur la cellule hôte, le récepteur ACE2 (*voir plus bas*).
- La protéine M (pour membrane) : une protéine qui a trois domaines transmembranaires et sert à donner sa forme au virus.
- La protéine E (enveloppe) : une protéine qui sert à l'assemblage et à la libération du virus hors de la cellule infectée.
- La protéine N (nucléoprotéine) : une protéine qui se lie à l'ARN et forme un complexe ribonucleoprotéique impliqué dans le bourgeonnement des nouveaux virions dans la cellule.

Entrée du virus dans les cellules et cycle infectieux

La protéine S qui est présente sur la surface du virus permet l'entrée du virus dans les cellules en interagissant avec une protéine cellulaire membranaire, le récepteur ACE2.

Le récepteur ACE2

Le récepteur pour SARS-Cov1 et SARS Cov-2 sur les cellules est ACE 2, une protéine qui est présente dans le poumon, le cœur, le foie, le rein et l'intestin.

ACE2 (pour angiotensin-converting enzyme 2) tire son nom de l'homologie avec ACE1 qui est une protéase membranaire qui à partir de l'angiotensine I, produit l'angiotensine II. L'angiotensine II est une protéine très importante pour la régulation de la tension artérielle. Pour cela, elle agit sur un récepteur cellulaire appelé AT1 qui appartient à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G.

ACE2 est aussi une protéase membranaire qui peut cliver l'angiotensine II et ainsi réduire sa concentration et donc son activité. ACE1 et ACE2 sont cependant des molécules différentes : ACE1 est une di-peptidylcarboxypeptidase alors que ACE2 est une mono-carboxypeptidase.

La présence d'ACE2 sur les cellules d'organes autres que le poumon pourrait expliquer certaines manifestations cliniques de l'infection par SARS-CoV2 comme les troubles digestifs, troubles cardiaques, insuffisance rénale.

Endocytose et cycle infectieux jusqu'à la production de virions

Après interaction du virus avec son récepteur, le virus se retrouve internalisé dans une vacuole appelée endosome. Cet endosome grâce à une pompe à protons membranaire s'acidifie, provoquant la libération du matériel génétique du virus (l'ARN) dans le cytoplasme de la cellule infectée. Alors commence le cycle de traduction en protéines et de réplication en vue de la production de nouvelles particules virales qui seront excrétées de la cellule infectée. La polymérase virale joue un rôle clé.



La maladie

La maladie COVID-19 est une zoonose, une infection passée de l'animal à l'homme.

Le réservoir naturel de ce virus semble être la chauve-souris. Il y a une forte identité (96%) avec un coronavirus de chauve-souris. Il semble qu'il y ait un réservoir intermédiaire qui est le pangolin, qui assure la transmission à l'homme. Le pangolin est un mammifère d'Asie et Afrique couvert d'écaillés. Au cours de zoonoses, il y a souvent un réservoir intermédiaire : pour le SARS, c'était la civette palmée, pour le MERS, des chameaux, et pour Ebola des grands singes, pour le virus Nipah, les porcs d'élevage. A titre de comparaison, les virus de la grippe ont selon les années des animaux intermédiaires aviaires ou porcins.

Evolution et physiopathologie de l'infection

Après une incubation de 4 à 7 jours (3 à 10 dans les cas extrêmes), une première phase de l'infection dure de 7 à 10 jours. Elle est dans la majorité des cas asymptomatique mais elle peut s'accompagner d'une symptomatologie associant, en fonction des patients, fièvre, toux, céphalées. Apparaissent parfois des symptômes gastro-intestinaux (diarrhées) et une anosmie (perte de l'odorat) associée à une agueusie (perte du goût). Ces derniers symptômes sont fréquents dans le COVID-19 et signent un passage direct des voies naso-pharyngées au système nerveux central. Dans 80% des cas, l'infection régresse spontanément, en s'accompagnant vraisemblablement de production d'anticorps en particulier des anticorps neutralisants.

Une deuxième phase débute environ 10 jours après le début des symptômes dans 15 à 20 % des cas. Elle concerne les sujets âgés ou des patients présentant des comorbidités, essentiellement l'obésité, le diabète, l'hypertension. Cette phase se caractérise par une détresse respiratoire aigüe qui se précipite souvent de manière très rapide et nécessite une hospitalisation en unités de soins intensifs ou réanimation. De manière objective, l'on observe ce qui est appelé l'orage cytokinique à savoir une libération massive de cytokines pro inflammatoires dont l'IL-6, IL-1 et le TNF (le facteur Nécrosant des Tumeurs).

Paramètres de la maladie : R_0 , contagiosité, taux de mortalité

Le R_0 est le taux de reproduction de base c'est-à-dire le nombre moyen d'infections secondaires transmises lorsqu'un individu infectieux est introduit dans une population où l'ensemble des individus sont sains, c'est-à-dire au début d'une possible épidémie

Si le R_0 est inférieur à 1, alors l'individu en infecte en moyenne moins d'un, ce qui signifie que la maladie à terme disparaîtra. Il n'y a pas d'épidémie. Si le R_0 est supérieur à 1, alors la maladie peut se propager dans la population il y a épidémie.

Pour l'épidémie de COVID-19, le R_0 était entre 2 et 3 avant le confinement.

A titre indicatif, pour la grippe espagnole de 1918, R_0 était de 2-3 ; Pour les gripes de 1957 et 1968, R_0 était de 1,5-3 ; pour la tuberculose, R_0 est de 10 ; pour la rougeole, il est de 12-18.

Contagiosité. Les patients sont contagieux dès le début de la maladie et même le jour précédent. Le pic de virémie est atteint dès la fin de la période d'incubation.

La durée moyenne d'hospitalisation est de 11+/-4 jours. Le séjour en réanimation peut aller jusqu'à trois semaines.

Le taux de mortalité n'est pas encore clairement établi. Il serait de 1% mais sans doute moins si l'on tient compte des formes asymptomatiques.

Il y avait en France 120 décès dus au COVID-19 répertoriés le 14 mars 2020. Il y en a 17920 le 17 avril 2020.



Porteurs sains et super-propagateurs

Il est important de réaliser que certaines personnes ne présentant pratiquement pas de symptômes peuvent être porteurs sains et excréter des particules virales au niveau de leur salive ou de leurs fosses nasales. Les mesures de distanciation sociale sont donc très importantes.

Les individus porteurs de virus contaminent en moyenne deux à trois personnes mais, il existe des personnes à haute charge virale, des super-propagateurs qui peuvent contaminer jusqu'à dix ou vingt personnes. Un super-propagateur a par exemple été identifié en Corée, un en Autriche, un à Mulhouse et un aux Contamines-Montjoie.

Mesures de protection

Le fait que le virus SARS-CoV-2 soit enveloppé d'une membrane le rend extrêmement sensible aux détergents comme le savon et aux solutions hydroalcooliques. (Notons que les virus non enveloppés sont beaucoup plus résistants).

Les autres mesures de protection (masques, distanciation sociale) réduisent les contacts entre le virus et les individus non immunisés.

Il est à souligner qu'un avis récent de l'Académie vétérinaire recommande de faire attention aux animaux domestiques (chiens, chats) qui ont été en contact avec des malades.

Médicaments chimiques et autres

Les médicaments actuels ou en cours de validation visent soit le virus lui-même, soit les interactions entre le virus et la cellule hôte soit l'orage cytokinique qui apparaît en période plus tardive de la maladie. Il est vraisemblable que comme pour le HIV par exemple ou l'hépatite C une association de trois médicaments soit indispensable. Ces médicaments doivent être donnés à la bonne dose et au bon moment.

Rappelons qu'en début de maladie, on s'adresse à des patients qui ont une symptomatologie réduite et une chance de guérison spontanée élevée (85%) ; il n'est donc pas souhaitable de leur administrer des médicaments à activité antivirale présentant de possibles effets secondaires importants ou des risques d'interactions médicamenteuses. En effet, beaucoup de patients âgés avec des comorbidités sont souvent poly-médiqués. A l'inverse, pour les patients ayant évolué défavorablement et nécessitant une hospitalisation d'urgence, le traitement par antiviraux peut être trop tardif, d'autant plus que la charge virale est fortement réduite à ce moment de la maladie et que c'est la réaction inflammatoire secondaire qui doit être maîtrisée. Sont actuellement évalués :

- Le Remdesivir (Gilead) : c'est un analogue nucléosidique qui inhibe la RNA polymérase et perturbe la production d'ARN viral. Ce médicament fait partie de l'essai Discovery de l'Inserm.
- L'association Lopinavir/ritonavir : ce sont deux inhibiteurs de protéases qui pourraient empêcher la multiplication du virus. Ces deux médicaments font aussi partie de l'essai Discovery de l'Inserm
- La chloroquine et l'hydroxychloroquine : ce sont des composés qui agissent au moment de l'entrée des virus en augmentant le pH de l'endosome (vacuole) qui se forme après interaction de la protéine de surface du virus (S pour le SARS-CoV2) avec son récepteur. Ces composés sont actifs *in vitro* et de façon non spécifique, comme cela a été montré dans le cas de plusieurs virus. Ils ont aussi une activité anti-inflammatoire qui pourrait avoir un rôle lors de l'orage cytokinique. Ces médicaments font partie de l'essai Discovery de l'Inserm.
- L'interféron-beta est une molécule qui a des activités antivirales et immuno-régulatrices.
- Des anticorps anti-IL-6 récepteur : ceux-ci pourraient contrecarrer l'orage cytokinique. Ils sont aussi en cours de validation.



- L'hémoglobine du ver marin, l'arénicole : cette hémoglobine est extracellulaire – elle n'est pas dans des globules rouges- et capte 40 fois plus d'oxygène que l'hémoglobine humaine.
Des anticorps de patients guéris : des essais à grande échelle sont en cours aux USA. En France est en cours une étude clinique appelée Coviplasm (AP-HP, Etablissement français du sang et l'Inserm). Le sang de 200 patients convalescents a été prélevé pour isoler les anticorps et traiter 60 patients. Les résultats devraient être obtenus d'ici trois semaines.
- Des anticorps neutralisants dirigés contre la protéine S pourraient être produits in vitro et être utilisés chez les patients.

Deux grands essais cliniques sont en cours en Europe : WHO Solidarity et Inserm Discovery

Tests biologiques à visée médicale, épidémiologique ou sortie de confinement

Tests de détection du virus lui-même

Les tests de détection détectent la présence du virus en identifiant l'ARN ou les protéines du virus à partir de prélèvements naso-pharyngés.

- Détection de l'ARN génomique viral

Par **RT-PCR** : La technique de PCR classique identifie un ADN présent dans un échantillon en l'amplifiant. Dans le cas de prélèvements nasaux de patients COVID-19, il est nécessaire de procéder à une série de traitements de l'échantillon pour extraire l'ARN du virus, le traiter par une transcriptase reverse pour le transformer en ADN et amplifier -grâce à des variations alternées de baisse et hausse de température-, la quantité d'ADN à l'aide d'oligonucléotides amorces et de la Taq polymérase, tout ceci dans un appareil qui peut faire varier la température pendant l'amplification et évaluer cette amplification. Il s'agit d'une technique maintenant classique, sensible et reproductible qui nécessite des réactifs de qualité. Elle n'est cependant pas rapide.

Par **LAMP** (« loop-mediated isothermal amplification »). Cette technique est une technique qui permet d'amplifier de l'ADN sans avoir recours à des variations de température grâce à un choix astucieux d'amorces. On utilise pour l'amplification une ADN polymérase classique, et non pas une Taq polymérase. Cette technique est en train d'être mise au point pour le coronavirus car elle nécessite l'étape préparatoire de transformation de l'ARN en ADN par la transcriptase inverse. Cette méthodologie pourrait être très utile, rapide et facile d'utilisation.

- Détection de protéines circulantes du virus (c'est-à-dire des antigènes viraux) par des anticorps préparés en laboratoire : cette technique en principe faisable n'est pas utilisable à grande échelle actuellement.

Tests de détection d'anticorps produits par le patient contre le virus : le sérodiagnostic

Ces tests sont réalisés sur une goutte de sang. Ils détectent la présence d'anticorps fabriqués par le patient contre les protéines virales S et N.

A l'aide de protéines S et N du virus préparées en laboratoire, on détecte, par des techniques basées sur l'affinité pour ces protéines, les immunoglobulines G, témoins d'une infection passée. Les problèmes posés par ce type de tests sont les éventuelles erreurs dues au fait que les anticorps pourraient avoir été produits précédemment contre d'autres corona virus (réaction croisée donnant un résultat faussement positif). De plus, certains patients guéris pourraient avoir produit des anticorps contre la protéine N mais pas contre la protéine S. Or seuls les anticorps contre S semblent



neutralisants. Ces patients guéris ne sont donc peut-être pas immunisés contre une deuxième infection. A l'heure actuelle, la validation des tests commerciaux (sensibilité, spécificité) est un point clé dans la généralisation des tests. L'une des questions sans réponse à l'heure actuelle et critique pour la sortie du confinement est : quelle est la proportion d'individus dans la population qui est séropositive ?

Vaccin

Plusieurs essais de mise au point de vaccins sont en cours, en utilisant différents antigènes viraux, y compris l'ARN du virus lui-même. A l'Institut Pasteur, l'approche consiste à faire exprimer les protéines virales par un dérivé du virus de la rougeole. Il est possible qu'on dispose d'un vaccin dès 2021.

Cette fiche a été conçue et rédigée par la cellule de crise Coronavirus de l'Académie des sciences. Créée à l'initiative de Pascale Cossart, Secrétaire perpétuel de l'Académie, celle-ci réunit des académiciens experts du domaine : Jean-François Bach, Pierre Corvol, Dominique Costagliola, Pascale Cossart (coordinatrice), Patrick Couvreur, Olivier Faugeras, Daniel Louvard, Félix Rey, Philippe Sansonetti, Alain-Jacques Valleron.

Les informations qui figurent sur cette fiche ont été produites collectivement et sont susceptibles d'évoluer. Elles seront éventuellement réactualisées en fonction des avancées des connaissances scientifiques.