The background of the slide is a dense field of 3D-rendered COVID-19 virus particles. The particles are spherical with a textured surface and numerous protruding spike proteins. They are rendered in a color palette of reds, oranges, and yellows, set against a dark, almost black background. The particles vary in size and are scattered across the entire frame, with a larger, more detailed particle centered in the lower half.

Covid-19 ou la chronique d'une émergence annoncée

Pr. Philippe Sansonetti
Chaire de Microbiologie et Maladies Infectieuses
Collège de France
18 mars 2020

***On croit difficilement aux fléaux lorsqu'ils
vous tombent sur la tête...***

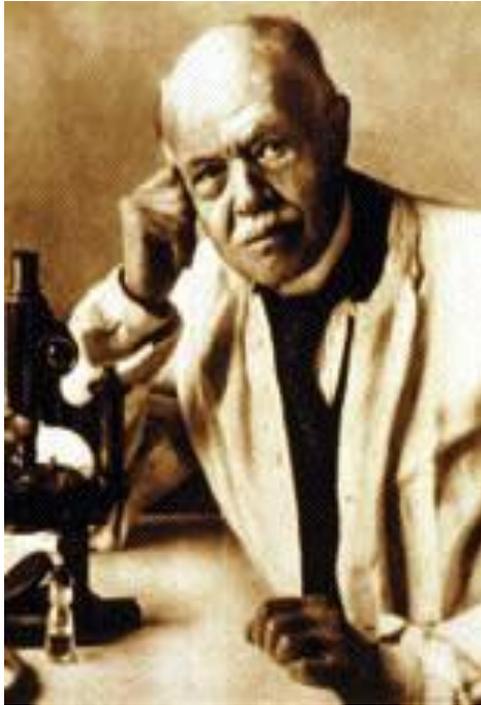
Albert Camus

La Peste

Covid-19 est un fléau, il est urgent et vital pour
notre société de s'en convaincre, il n'est pas
trop tard, mais le temps presse

C'est la troisième émergence d'un coronavirus
en moins de 20 ans

En l'absence actuelle de traitement et de
vaccin, l'évolution de cette épidémie est tout
simplement entre nos mains...



Charles Nicolle, 1866-1936
Membre de l'Institut
Directeur de l'Institut Pasteur
de Tunis
Professeur au Collège de
France,
Chaire de Médecine et
Physiologie
Prix Nobel de Physiologie ou
Médecine, 1928

Il y aura donc des maladies nouvelles. C'est un fait fatal. Un autre fait, aussi fatal, est que nous ne saurons jamais les dépister dès leur origine. Lorsque nous aurons notion de ces maladies, elles seront déjà toutes formées, adultes pourrait-on dire. Comment les reconnaitrons nous ces maladies nouvelles, comment soupçonnerons nous leur existence avant qu'elles n'aient revêtu leur costume de symptômes ?

La connaissance des maladies infectieuses enseigne aux hommes qu'ils sont frères et solidaires. Nous sommes frères parce que le même danger nous menace, solidaires parce que la contagion nous vient le plus souvent de nos semblables

**Charles Nicolle,
Le Destin des Maladies Infectieuses (1933)**

Coronavirus

Nomenclature OMS

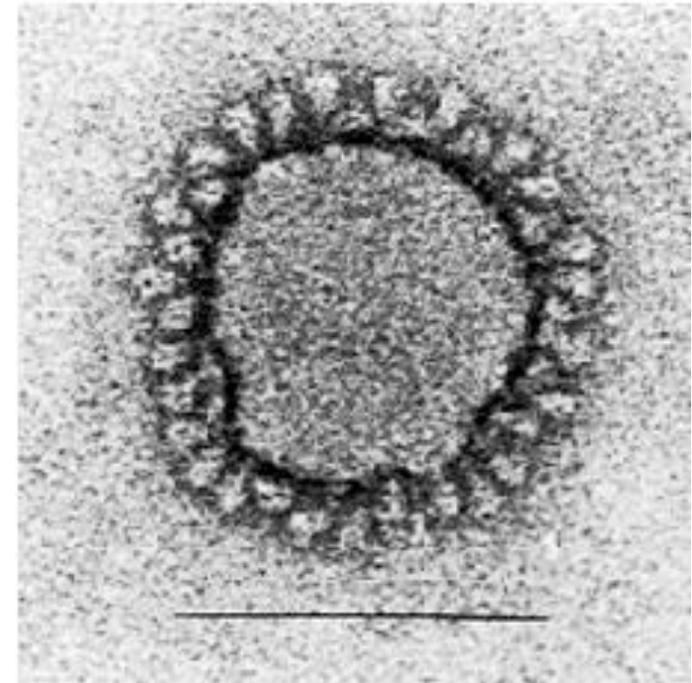
Covid-19 = maladie

SARS-CoV-2 = virus

Grande famille virus enveloppés, ARN simple brin positif
= (+)ssRNA = protéines directement traduites (la plupart)
Grand génome = 30 kb

4 groupes dans famille Coronavirus:

- **Alpha, Beta** = mammifères dont homme
 - Alpha = pathologies respiratoires et intestinales généralement bénignes, enfant, **adaptation humaine ancienne**
 - Beta = pathologies sévères comme SRAS (2003) et MERS (2012) + SARS-CoV-2
- **zoonoses = saut d'espèce**
- **Gamma et delta** = poissons, oiseaux



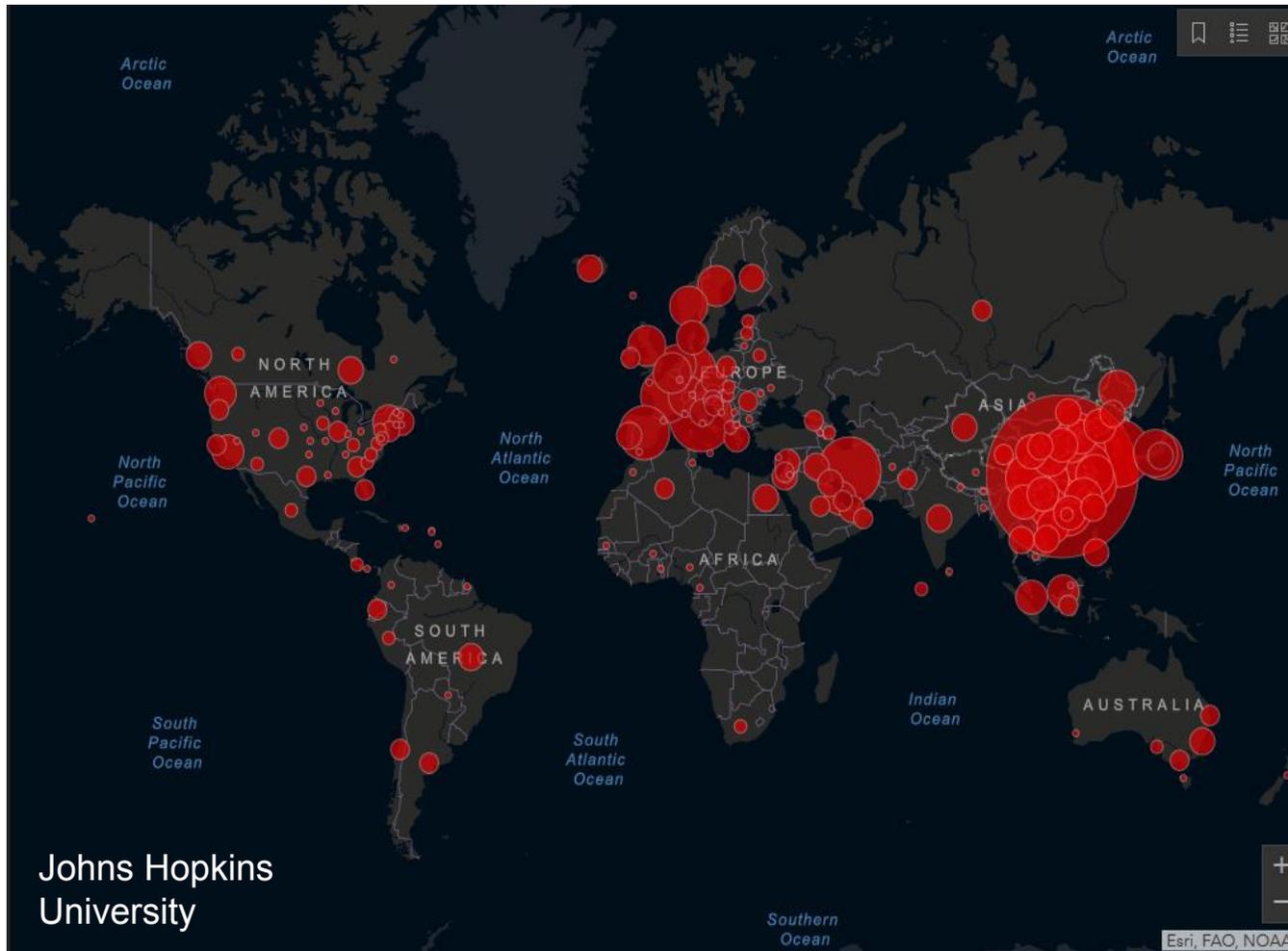
Progrès dans diagnostic des virus émergents

Rapidité extraordinaire du diagnostic moléculaire de la maladie par séquençage profond (NGS) = quelques jours

Puis développement qRT-PCR pour diagnostic sur bases séquences spécifiques identifiées

A comparer au temps nécessaire à identification VIH par isolement/culture

Extension pandémique du Covid-19



14 mars 2020:
Monde (123 pays)
145000 cas
4026 décès

France:
> 5000 cas
120 décès



En une semaine, passage « clusters » à extension globale (avec disparités)

10 mars 2020

Paramètres de l'épidémie de Covid-19

R_0 (taux de reproduction de base) = entre 2 et 3 Nombre moyen d'infections secondaires produites lorsqu'un individu infecté est introduit dans une population où l'ensemble des individus sont sensibles

$R_0 < 1$ = pas d'épidémie / $R_0 > 1$ = épidémie

- Grippe espagnole (1918): $R_0 = 2-3$
- Grippe (1957 & 1968): $R_0 = 1,5-2$
- Tuberculose: $R_0 = 10$
- Rougeole: $R_0 = 12-18$

Durée d'incubation = 5 à 6 jours

Intervalle inter-générationnel court: 4,4 à 7,5 jours = patients contagieux dès début de la maladie

Pic de virémie: dès la fin de la période d'incubation (contrairement au SARS-CoV-1)

Taux d'attaque élevé sur population immunologiquement naïve (supérieur à grippe saisonnière)

Nombre de nouveaux cas dans une période donnée sur nombre total d'individus sensibles

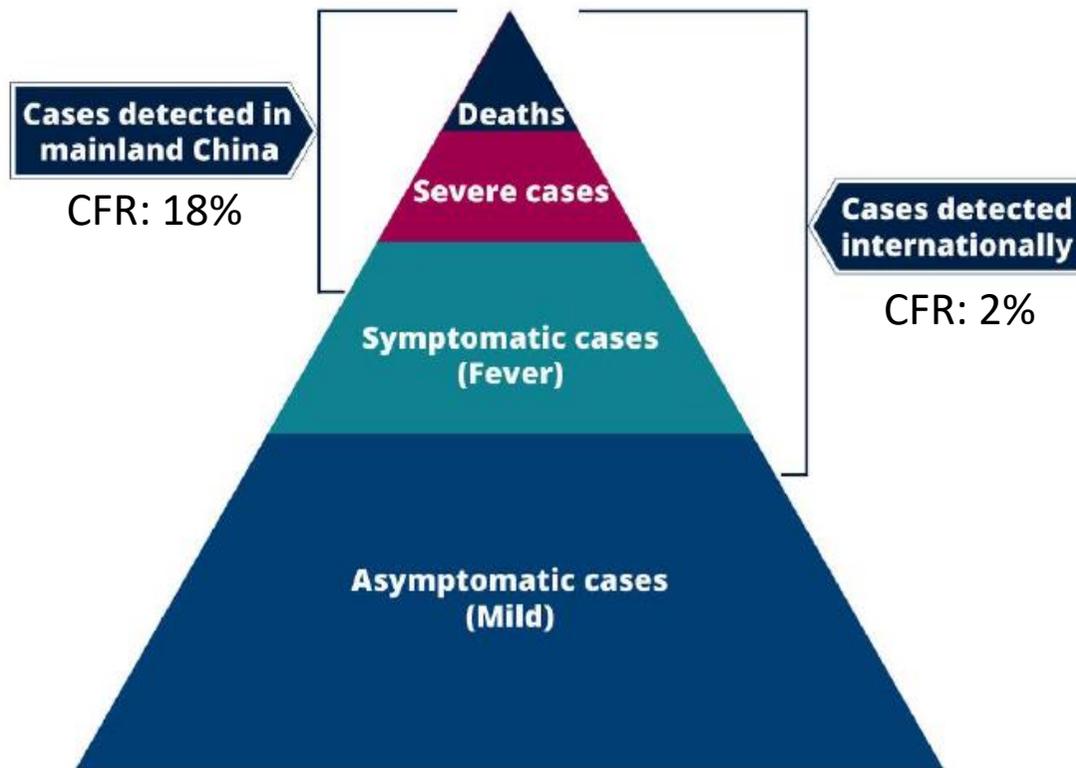
Durée moyenne hospitalisation = 11 +/- 4 jours

= Fort potentiel épidémique avec mise en tension majeure du système sanitaire

= Stratégie d'atténuation

(Anderson et coll. The Lancet, 2020)

Taux de mortalité

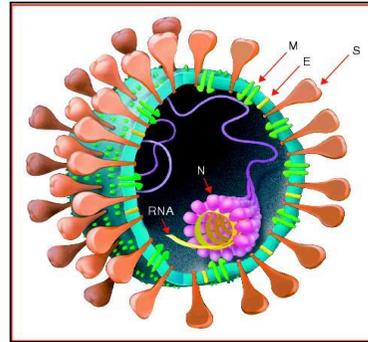


1% ?

Grippe: 0.1%

(Dorigatti et coll., Imperial College, London)

Cycle de réplication des virus SARS-CoV



Grand transcrit unique codant 16 protéines non structurales (NSP) maturées par protéase = réplication virale

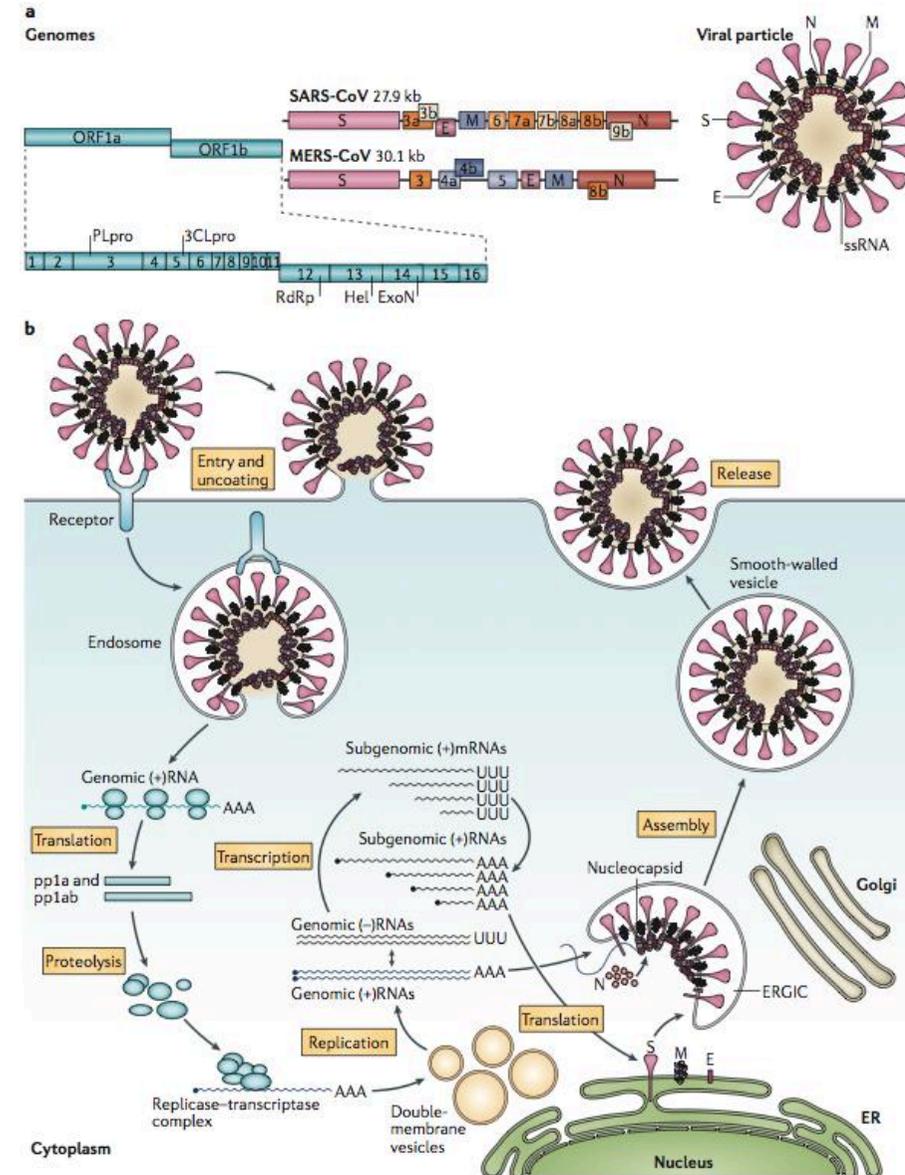
4 transcrits indépendants

Protéine S (spike) = trimère assurant liaison au récepteur

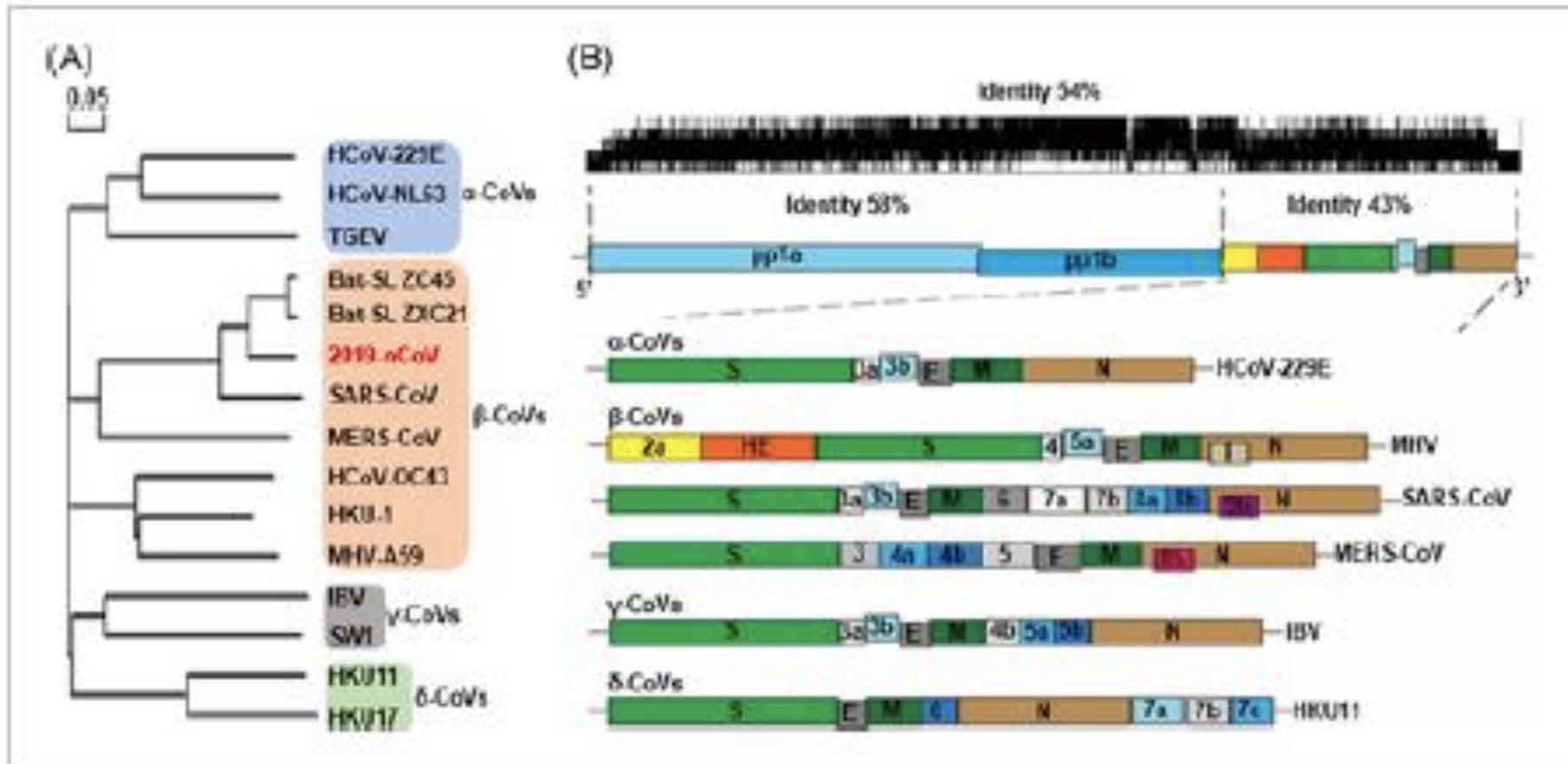
Protéine M (membrane) trois domaines transmembranaires = courbure, forme virus

Protéine E (enveloppe) = assemblage et libération virus

Protéine N (ribonucléoprotéine) = liaison ARN



SARS-CoV-2 phylogéniquement très proche de SARS-CoV-1



Covid-19 = cas d'école d'émergence infectieuse due à un saut d'espèce

Zoonoses = 65% émergences infectieuses

Succès saut d'espèce dépend adaptation du virus transmis à l'espèce humaine

Si adaptation mauvaise et taux mutations adaptatives faible:

- infection humaine avorte = fin de l'événement (spill over),

transmission interhumaine = 0

- ou forme très grave / mortelle (60%), mais transmissibilité homme-homme faible / inexistante (grippe aviaire H5N1)

Si relativement bonne adaptation humaine développée chez animaux réservoirs et mutations adaptatives précoces favorisées par ARN

polymérase de faible fidélité = bon « fitness » = cahier des charges saut d'espèce rempli = virus plus (SARS-CoV-2, MERS-CoV)

ou moins pathogène (SARS-CoV-2)

Equilibre pathogénicité / transmissibilité

Eco-pathologie des Beta Coronavirus

Réservoir naturel = chauve-souris, forte identité SARS-CoV-2 (96%) avec souche chauve-souris (Bat SL-ZC45 / ZIC21)

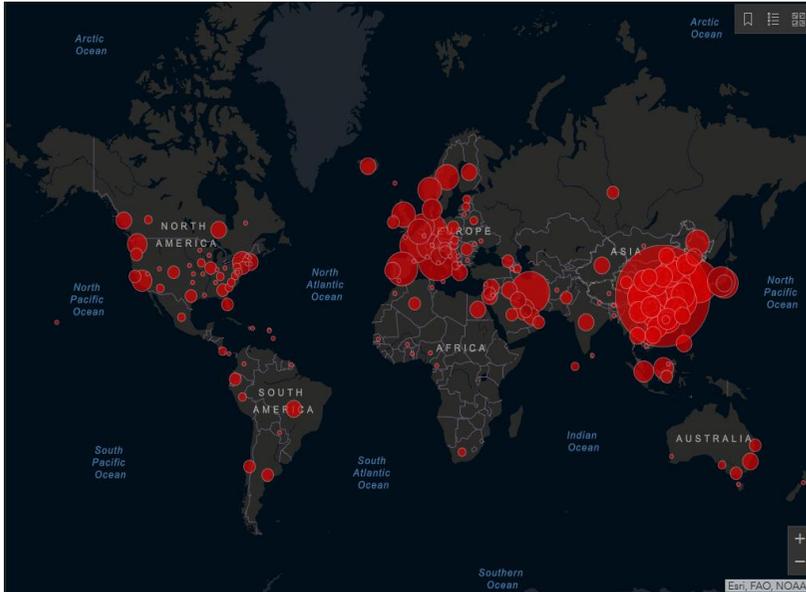
Réservoir intermédiaire = ? Pangolin ? assure transmission à l'homme via contact direct = d'autant plus probable que cas index venus de marché aux poissons de Wuhan (pas CoV de poisson) ou sont vendus animaux sauvages

Pangolin
(fourmilier)



Autres ex : SARS = Civette palmée
MERS = camélidés
Autres (Ebola = grands singes, Nipah = porc d'élevage)

Anthropocène et maladies infectieuses émergentes



- 1 - Episode (accidentel) d'infection d'un nouvel hôte sans transmission secondaire. Notion de « spill over » (débordement) et de « dead end » (impasse infectieuse)
- 2 - Débordements successifs donnant lieu à une chaîne locale/limitée de transmission dans la nouvelle population touchée.

L'épidémie potentielle s'éteint spontanément

Notion d'«outbreak » (flambée)

- 3 - L'épidémie s'installe, voire se transforme en pandémie du fait d'une transmission très efficace au sein de la nouvelle population hôte



Rôle de l'homme dans survenue émergences+++

Zoonoses = agriculture / élevage intensifs =
modifications écologiques, chamboulements écosystèmes, climat
Capture animaux sauvages (besoins / habitudes alimentaires)

Amplification par échanges nationaux / internationaux (4 milliards passagers aériens en 2019, IATA)

Eco-pathologie des Beta Coronavirus

Récepteur SARS-CoV-1 & 2 = enzyme conversion angiotensine 2 (ACE2)

Très présent dans poumon, cœur, foie, rein, intestin

Permet invasion cellulaire

Récepteurs alternatifs = spectre plus large invasion cellulaire ?

MERS-CoV = dipeptidyl-peptidase 4 = CD26

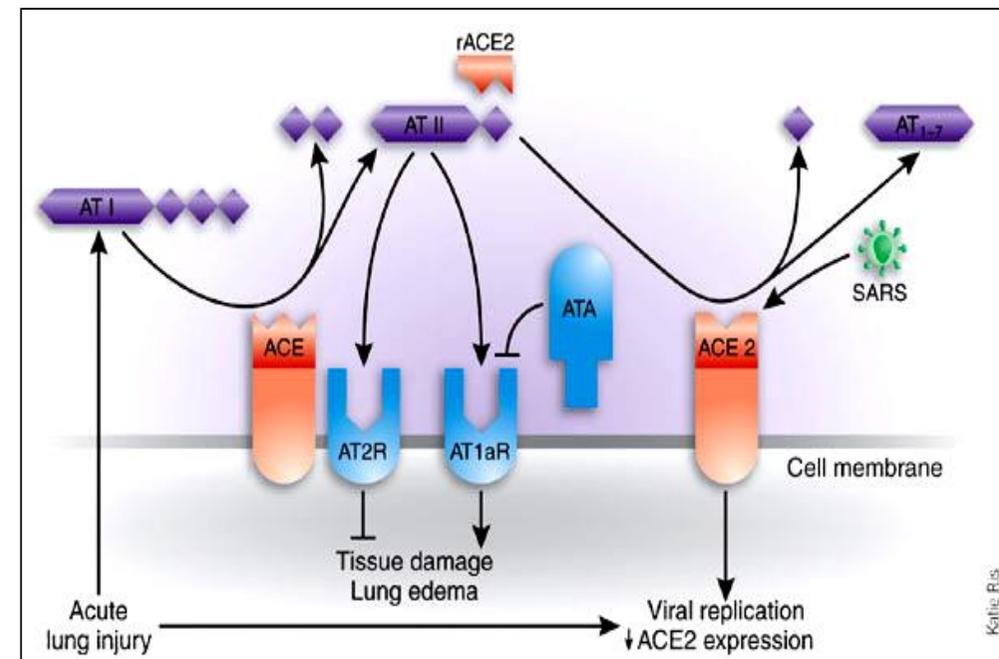
Interaction avec spike protéine S

Grande identité entre ACE2

dans diverses espèces, y compris homme

Facilite circulation inter-espèce ?

Li W. *et coll.* 2003. *Nature*, 426:450.



SARS-CoV-2: pathogénicité, réponse immunitaire

Transmission gouttelettes nasales – mains

Virus retrouvé dans selles, prolongation si utilisation corticostéroïdes et urines, rôle dans transmission ?

Formes graves = surtout sujets âgés + sujets avec comorbidités: diabète, hypertension, insuffisance cardio-respiratoire, immunosuppression

- **Signes systémiques = inflammation+++:**

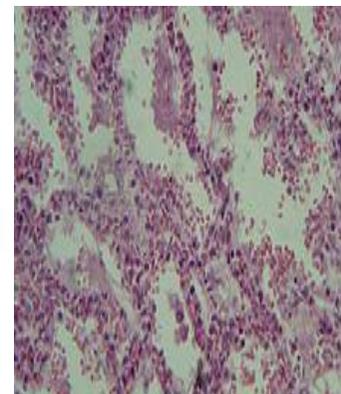
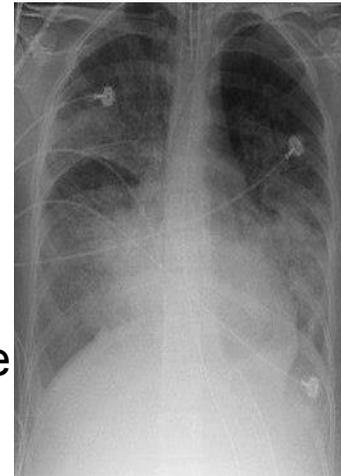
polynucléose neutrophile + lymphopénie + syndrome inflammatoire = CRP, Fibrinogène
D-dimères + cytokines / chimiokines proinflammatoires
= « orage cytokinique »

- **Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) = destruction barrière alvéolo-capillaire**

- Infection virale massive éléments cellulaires de barrière alvéolo-capillaire (pneumocytes type 2, cellules endothéliales exprimant ACE2)

- SDRA tardif (10^{ème} jour) chez sujets plus jeunes, apparemment en cours de guérison

SDRA



SARS-CoV-2: pathogénicité, réponse immunitaire

Réponse immunitaire innée décide du pronostic !!!

Formes graves / SDRA = recherche physiopathologique prioritaire pour expliquer facteurs transition formes bénignes-formes graves / SDRA

Approche pharmacologique +++

Rôle virus = voie IFN-type I (cytokine antivirale primordiale) bloquée par virus (SRAS et MERS) à différents niveaux cascade signalisation, effecteurs viraux ?
= Réplication virale massive = mort cellulaire + inflammation participant à la destruction de la barrière alvéolo-capillaire

Pression sélective pour activité anti IFN-type 1 ?

IFN-type 1 exprimé constitutivement / bas niveau chez chauve-souris...

Rôle ACE2 = exprimé par pneumocytes de type 2 + monocytes / macrophages (+/-), cellules endothéliales pulmonaires

1 - Déséquilibre balance ACE1 / ACE2 par inactivation fonction ACE2 par liaison massive du virus = lésions barrière alvéolo-capillaire?

2 - Liaison virus - ACE2 = altération / apoptose cellules ACE2+, (pneumocytes type 2; endothélium ?

3 – Interférence avec production IFN-type 1 ?

SARS-CoV-2: pathogénicité, réponse immunitaire

Réponse immunitaire adaptative

Réponse Th1 essentielle

Immunoévasion virale

Peut expliquer longues incubations...

Enorme chantier vaccination

Protéines structurales = premières cibles

Avenir de l'épidémie de Covid-19 est entre nos mains

Prévention et traitement symptomatique des formes graves = deux seules armes actuellement disponibles

Prévention actuelle = distanciation sociale + hygiène individuelle (attention à survie sur surfaces abiotiques)

Objectif = « écraser » le pic épidémique et préserver notre système sanitaire

Telle que mise en place jusqu'à présent = insuffisante

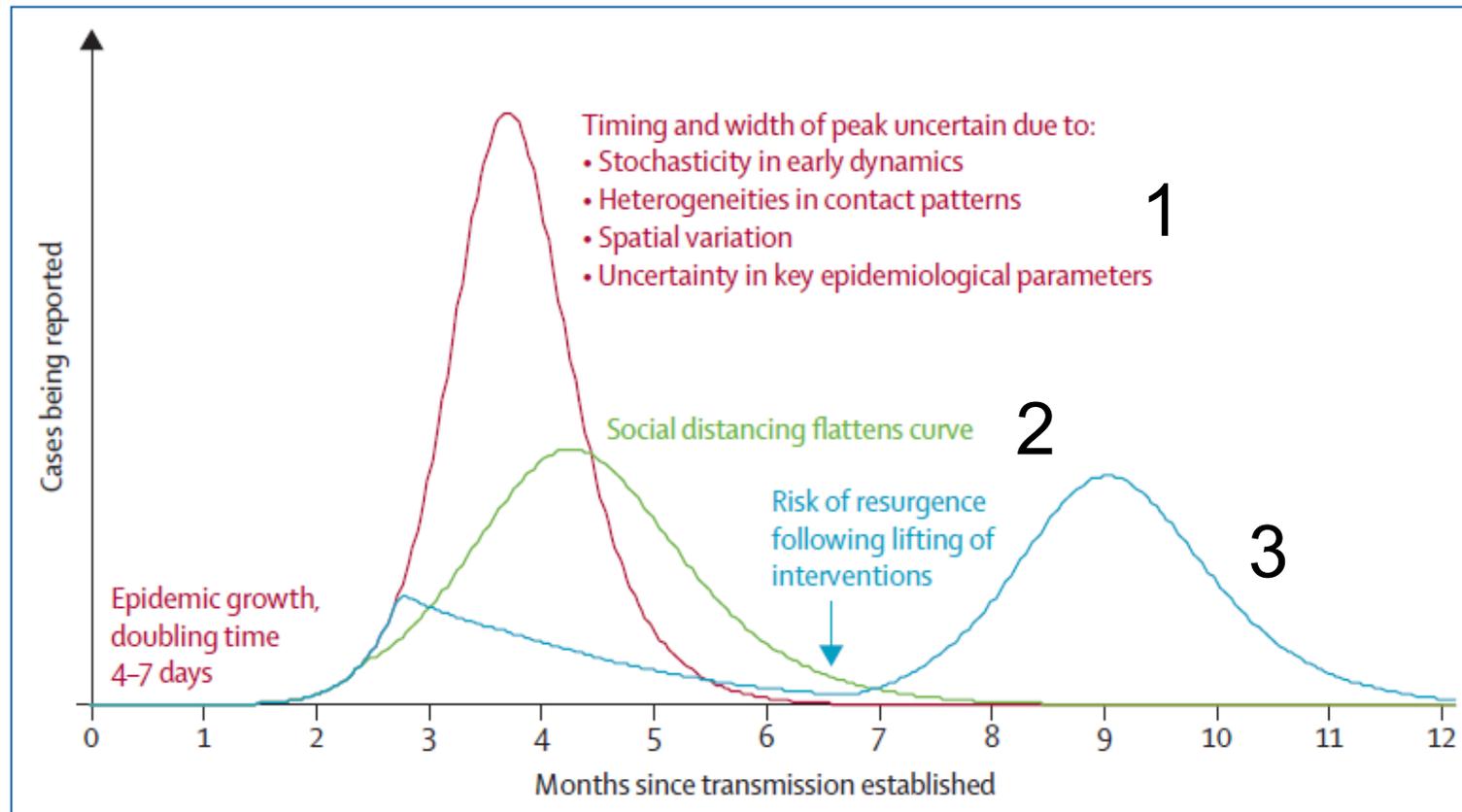
Ajout de mesures d'endiguement = confinement

Il faut prendre conscience de la gravité de la situation et comprendre que ce qui faisait encore notre quotidien hier doit être reconsidéré aujourd'hui

« Changer de logiciel »

Plus l'épidémie progresse, plus son contrôle sera difficile

Impact des mesures de contrôle



Objectif 1 = obtenir immunité de groupe qui arrête circulation du virus

Pourcentage population infectée nécessaire $1 - \frac{1}{R_0} = 60\%$ pour $R_0 = 2,5$

(Anderson et coll. The Lancet, 2020)

Nécessité urgente de traitements, particulièrement antiviraux

Traitements actuels =

Formes bénignes: traitement symptomatique

Formes graves: soins intensifs, assistance respiratoire, cardiovasculaire et rénale

Vers des traitements spécifiques

Sérothérapie : sérum de convalescents (SRAS = ???), anticorps monoclonaux protecteurs contre invasion virale (immortalisation cellules B mémoire de sujets convalescents)

Médicaments :

Antiviraux

Recherche anti-corona spécifique +++ (choix de cibles)

Repositionnement antiviraux pour l'instant décevant. IFN + Ribavirine ...

inhibiteurs protéase, polymérase (panoplie anti-VIH), protéines de structure, chloroquine...

Pourraient être utiles même si imparfaits = diminution charges virales individuelles = diminution circulation globale du virus

Indispensable car 3^{ème} événement et Coronavirus au top de la liste des prochaines émergences

Approche pharmacologique SDR dans contexte CoV = protection barrière alvéolo-capillaire = ACE2, « cytokine storm »

Combinaison réduction charge virale, protection barrière alvéolo-capillaire

Nécessité urgente d'un vaccin

Vaccin indispensable

Sinon éradication sera difficile en particulier dans les pays à bas revenu

Nombreuses options testées après SARS et MERS mais pas poursuivies

Vaccins tués, inactivés, protéine S en sous-unité ou exprimée dans vecteur vivant, vaccination ADN

= rien n'avait dépassé la phase 2 suite au contrôle des deux épidémies

(réactions pulmonaires autoimmunes chez sujet recevant vaccin sous-unité protéine S ?)

Relance actuelle dans urgence

Problème = temps scientifique + temps études cliniques + temps régulations

>> urgence

Nouveaux paradigmes à trouver. En cours...

Vaccin ARN...

Minimum 18 mois