

Covid 19 , du virus au vaccin ...

Dr J. Sarlangue
15 octobre 2020



Préambule

Le virus , l'infection , la prévention

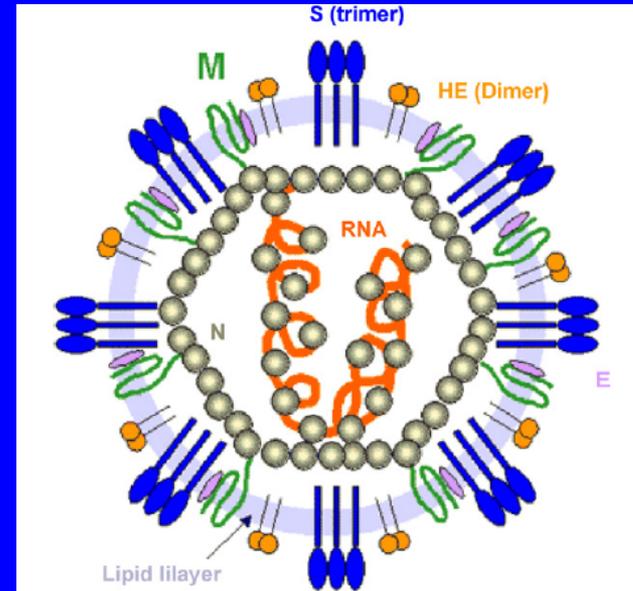
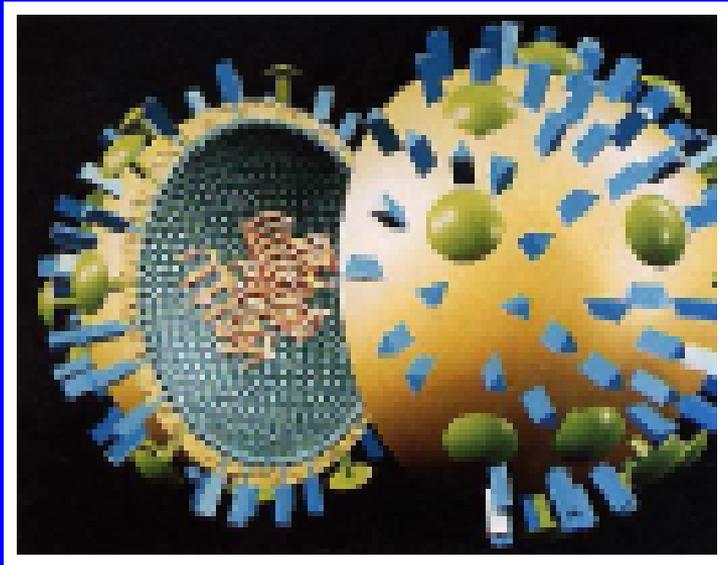
informer , rassurer , responsabiliser

*« Il n'y a pas de faits,
seulement des interprétations »*

F. Nietzsche

Qu'est ce qu'un virus ?

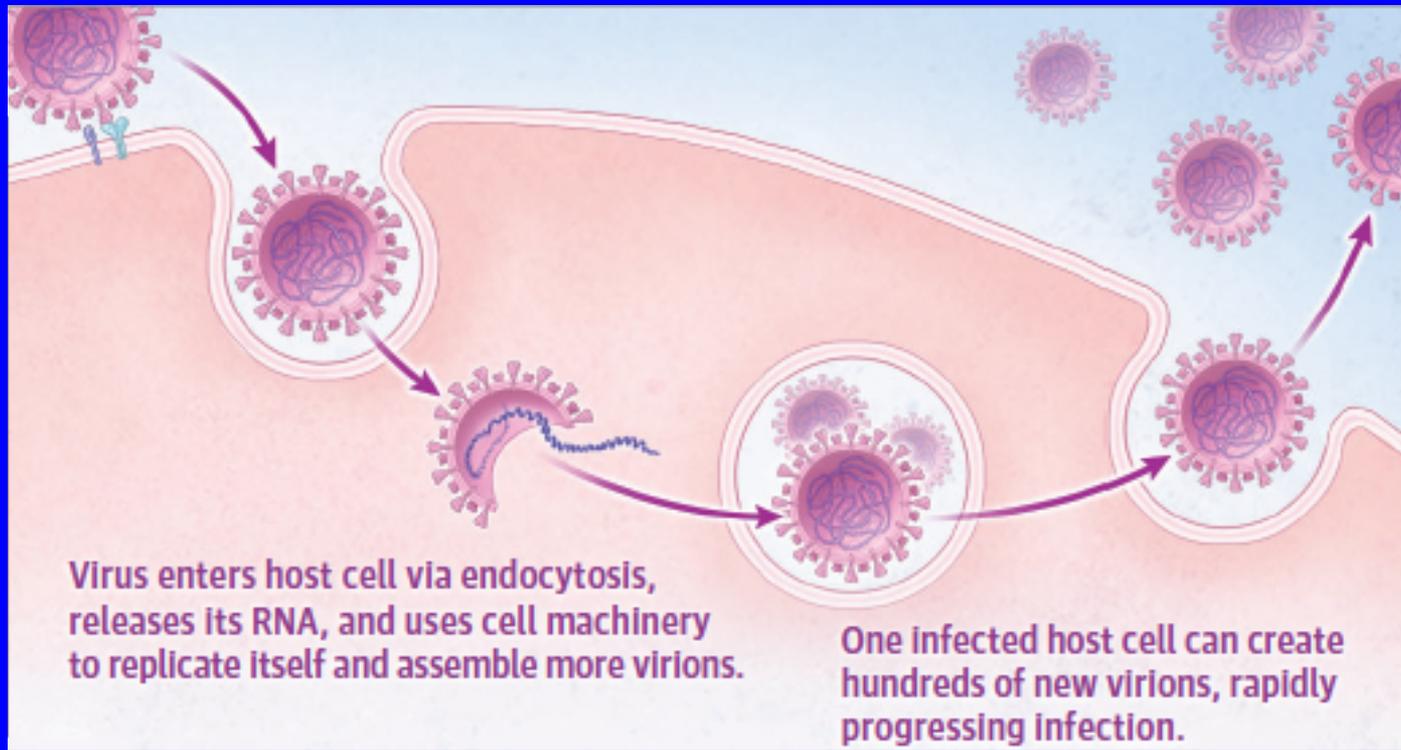
- Particule de **taille nanométrique**
 - 100 fois plus petite qu'une cellule humaine
 - 1million de fois plus petite qu'une balle de tennis
- Composée d'une molécule **d'acide nucléique**
 - (ARN ou ADN , « *le programme* »)
 - incluse dans une **coque** protéique
 - (capside, « *la capsule* »)
 - et éventuellement d'une **enveloppe**
 - de nature lipidique (« *la tunique* »)



Qu'est ce qu'un virus ?

- particule « **vivante** » mais non autonome
- **incapable de se reproduire seul** , doit détourner à son profit le fonctionnement des cellules qu'il infecte (bactéries , cellules végétales , animales ou humaines)
- « **parasite** » , qui peut détruire les cellules « hôtes » ,
ou les modifier (cancérisation)
et/ou les infecter de façon chronique
et/ou rester quiescent durant des années
et potentiellement entrainer des maladies

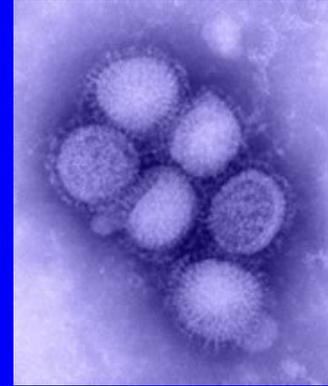
Environ 130 virus identifiés « **pathogènes** » pour l'Homme



**Le virus rentre dans la cellule ,
relâche son « programme » et
utilise la machinerie de la cellule
pour se dupliquer x x x fois**

**Une cellule infectée peut générer
des centaines de nouveaux virus
qui à leur tour vont infecter
d'autres cellules**

Comment trouve t-on les virus ?



corpuscules visibles au microscope électronique

Il est plus aisé de mettre en évidence leurs **constituants**

- **ac. nucléique** par des techniques de biologie moléculaire
- parties **antigéniques** de la « coque » par de l'immunologie

De quel virus s'agit il ?

Le nouveau coronavirus SARS - CoV-2

Responsable de la maladie **CO**rona**VI**rus **D**isease **2019**

est un virus à ARN enveloppé ayant un aspect en couronne

appartient à une **famille déjà connue** (1967, *Coronaviridae*)

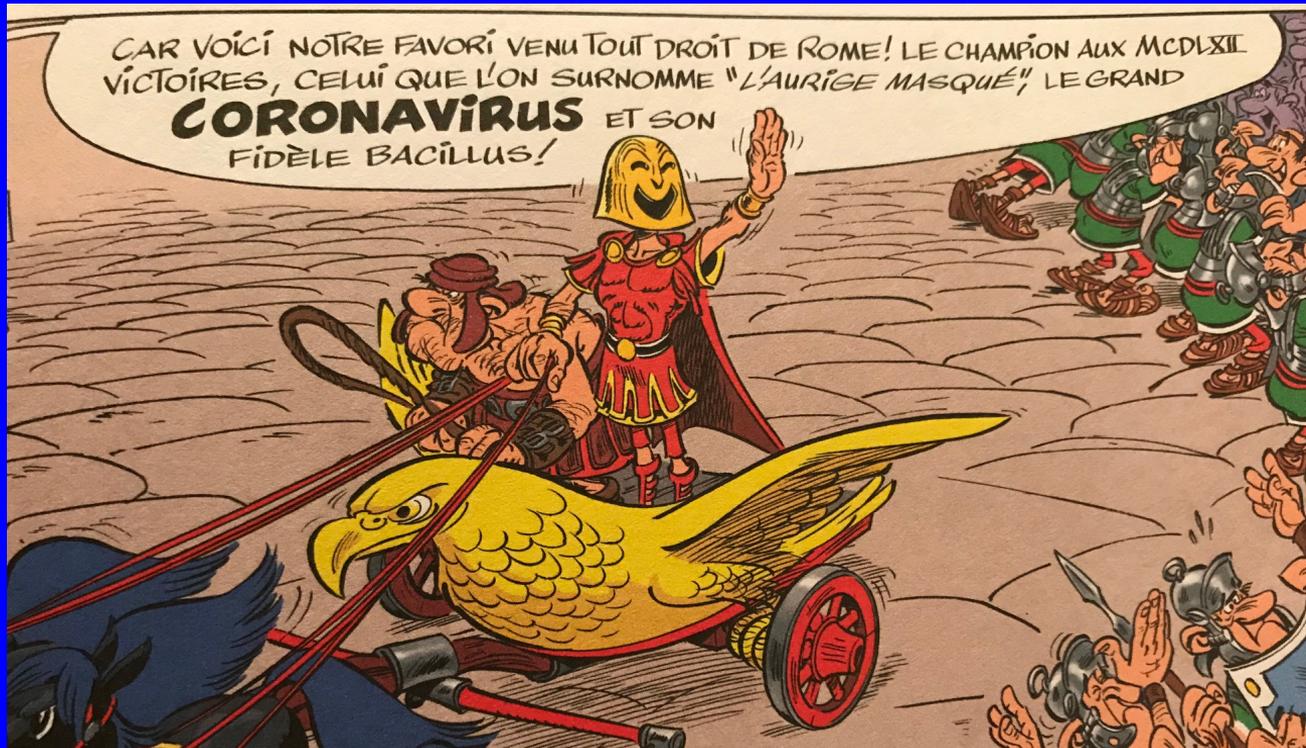
très répandue dans le monde animal

six espèces antérieurement connues **chez l'homme**

- 4 « saisonniers » HCoV , atteignant surtout les enfants et responsables d'infections respiratoires bénignes

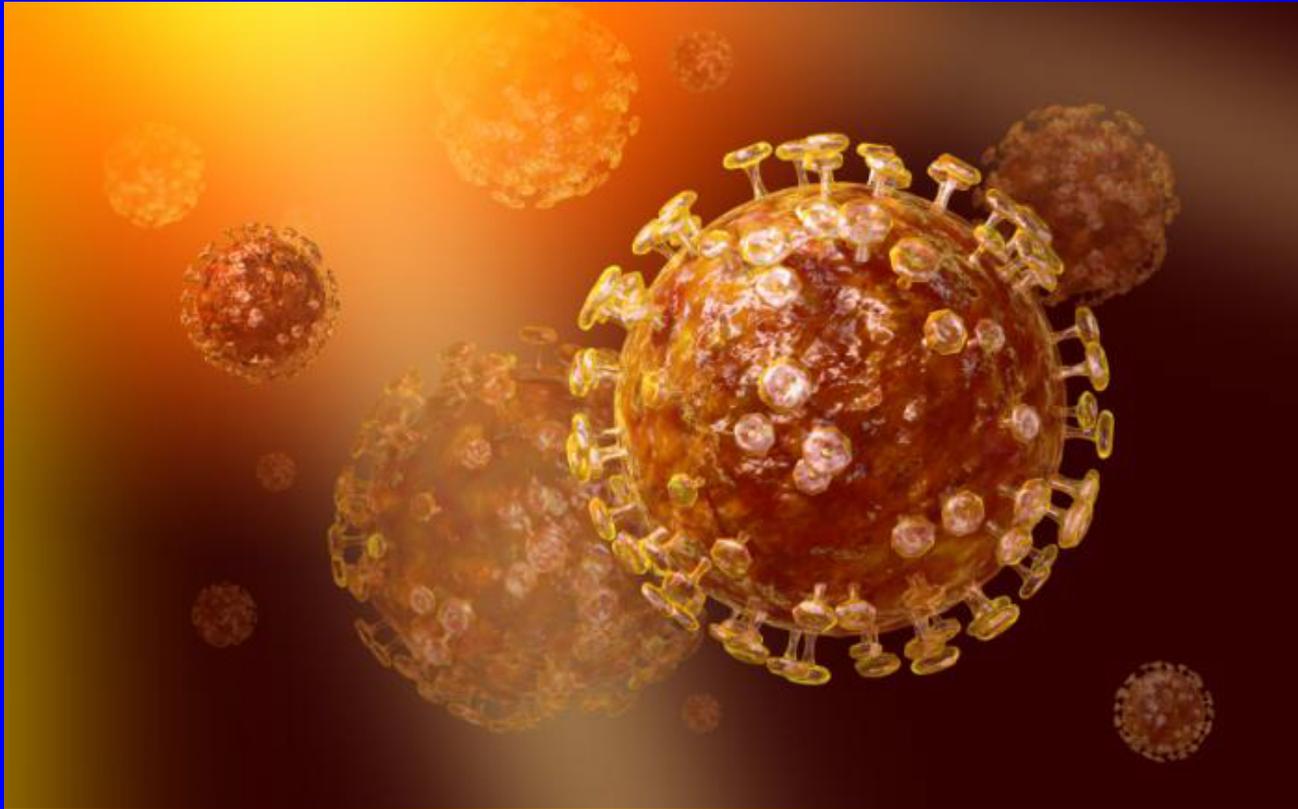
- 2 CoV « émergents » SRAS, MERS

et responsables d'épidémies meurtrières mais limitées



Astérix et la Transitalique (2017)

D. Jean SARLANGUE Infectiologue Pédiatre–CHU de Bordeaux



le nouveau coronavirus SARS - CoV-2

D. Jean SARLANGUE Infectiologue Pédiatre–CHU de Bordeaux

D'où vient ce nouveau coronavirus ?

ce nouveau virus est un « **hybride** »,
un assortiment de gènes

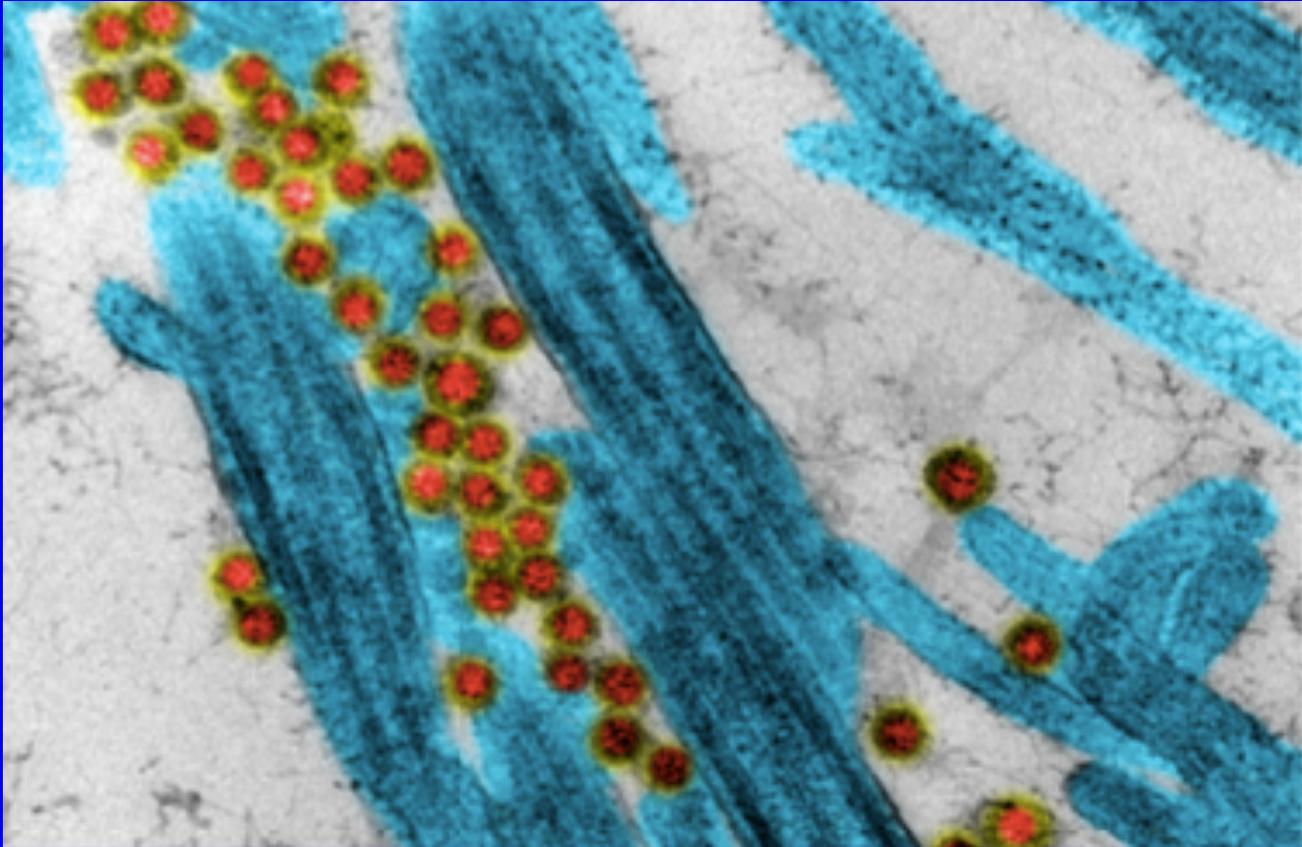
d'un coronavirus de chauve souris

BatCov RaTG13 de *Rhinolophus affinis*

(génomés homologues à 96%)

et d'un coronavirus du pangolin

qui lui a légué la possibilité de s'accrocher
au récepteur de surface des cellules humaines ,
le virus de chauve souris n'ayant pas cette propriété



SARS Co-V-2 sur cellules épithéliales respiratoire cultivées , labo B Lina , Lyon

D'où vient ce nouveau coronavirus ?

Il s'agit donc d'une **zoonose**

Animal réservoir



« souche à virus »

Hôte intermédiaire



Victimes ...



**Les zoonoses représentent
65% des maladies infectieuses « émergentes »
la COVID 19 est la 3^{ème} émergence d'un coronavirus
en 20 ans**

Virus A(H1N1) /California /07/2009

Nouveau virus grippal d'origine porcine , hybride

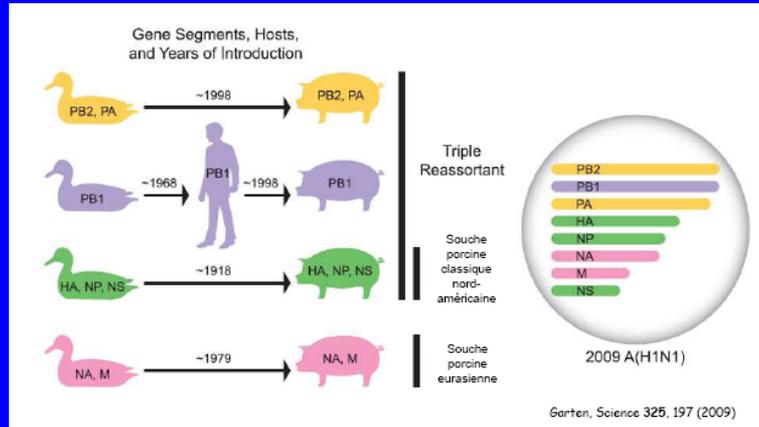
Réassortiment inédit de

•5 fragments d'origine virale porcine

(lignages nord américain et eurasien)

•2 fragments d'origine aviaire nord américaine

•1 fragment d'un lignage viral humain



D'où vient ce nouveau coronavirus ?

Les comportements humains : déforestation , agriculture et élevage intensifs , changements climatiques, trafic et consommation des animaux exotiques , cohabitation forcée dans des marchés d'espèces animales ne partageant pas la même écologie dans les conditions naturelles ou d'élevage,

favorisent la recombinaison des virus

et le franchissement de la barrière d'espèces

les chauve souris et le pangolin sont des espèces protégées...

Le succès du saut d'espèces dépend de

l'adaptation du virus transmis à l'espèce humaine

habituel équilibre entre “agressivité” et transmissibilité



Dissémination
par les transports
nationaux et internationaux
(état des lieux Mars puis Aout 2020)

Ce virus est il contagieux ?

- Les virus occasionnent des **épidémies** quand beaucoup d'individus ont une certaine immunité contre le virus mais des **pandémies** étendues à plusieurs continents lors de l'émergence d'un nouveau virus pour lequel l'immunité de la population est faible ou nulle

C'est le cas pour Covid 19

- **Le R_0** taux de reproduction d'une maladie infectieuse est le nombre de personnes contaminées par un sujet malade , dans une population non immune

Il est de 3 pour Covid 19

Ce virus est il contagieux ?

- le R_0 est une notion théorique , c'est le **taux de reproduction effectif** **Re** qu'il faut surveiller le nombre de personnes dans une population qui peut être infecté par un sujet malade à un moment donné

ce taux est modifié

- quand la population devient progressivement **immunisée** (après une infection ou la vaccination)
- quand les **mesures de contrôle** sont efficaces
- quand les individus décèdent

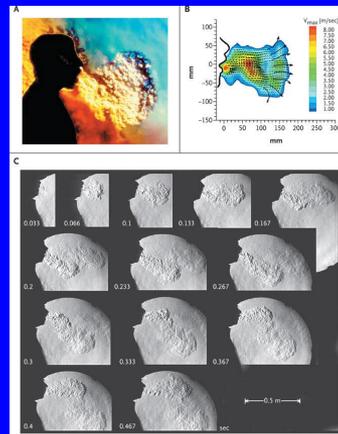
Quand il devient < 1 , l'épidémie s'éteint progressivement

Ce virus est il contagieux ?

Transmission d'individu à individu

comme pour les autres virus « respiratoires »

- **par voie aérienne: gouttelettes** moyennes et grosses émises (1 à 2 m) lors de la **parole**, du **chant**, de la **toux** ou de l'**éternuement** et microgouttelettes **aérosolisées** en milieu clos non aéré



Ce virus est il contagieux ?

Transmission d'individu à individu

comme pour les autres virus « respiratoires »

-par le contact direct avec une personne infectée

(embrassade, serrement de main)

-par le contact avec des objets contaminés

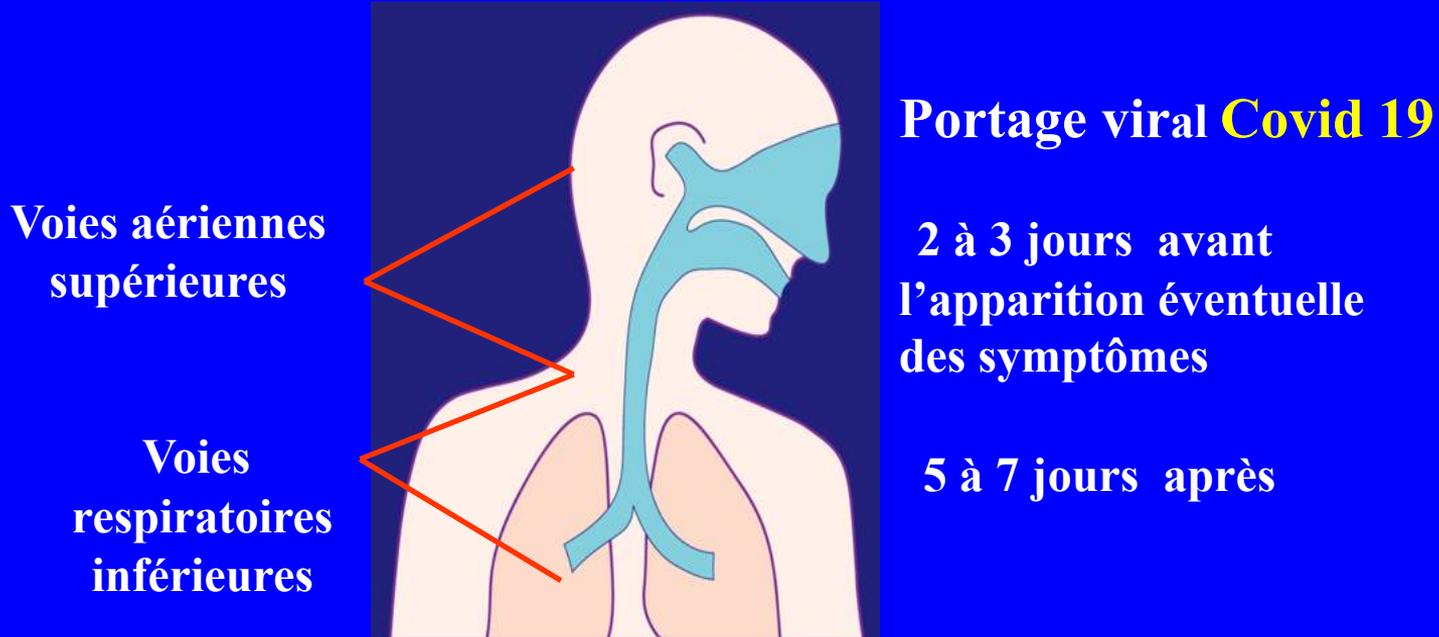
par une personne infectée (poignée de porte, téléphone...)

objets où le virus peut survivre plusieurs heures

Les **virus** présents sur des objets ou des surfaces
ne peuvent être contaminants que s'ils ont été **amenés sur les muqueuses**
(nez, bouche, œil) **par l'intermédiaire des mains**

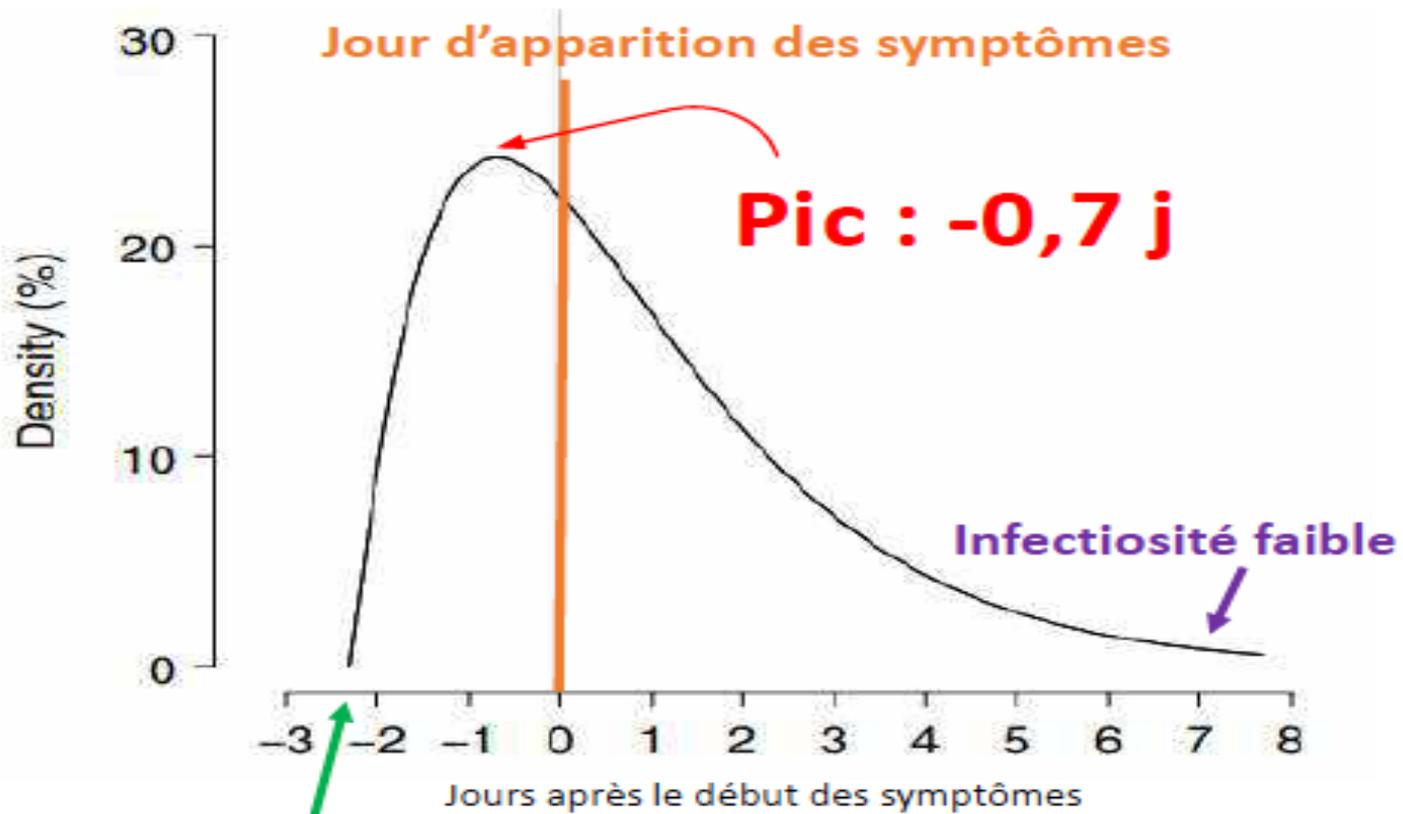
Ce virus est il contagieux ?

Contagiosité = **environ 10 jours**
période de portage du virus vivant



la transmission pré symptomatique est fréquente

• Infectiosité

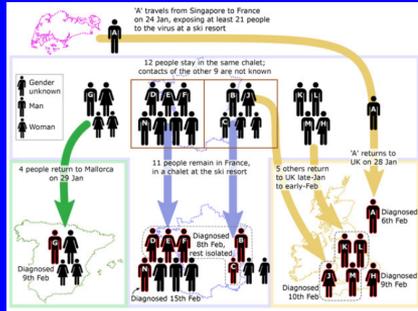


Début : -2,3 j

Ce virus est il contagieux ?

les « super disséminateurs »,
plutôt une question de « circonstances »

Chalet Hte Savoie



2 000 pèlerins,
5 jours de prière
et 1 virus ...



Très gros bateau ,
très gros cluster



des questions ?





l'infection par le coronavirus

1° étape : virologique

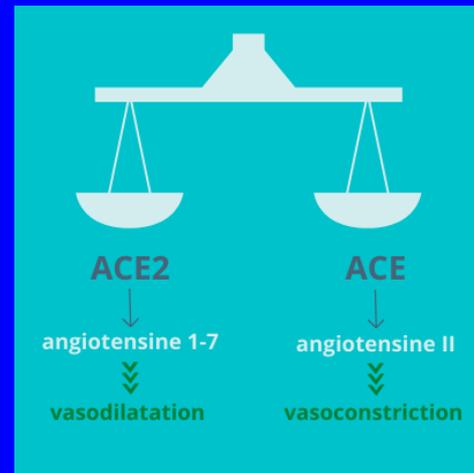
l'entrée du virus dans l'organisme

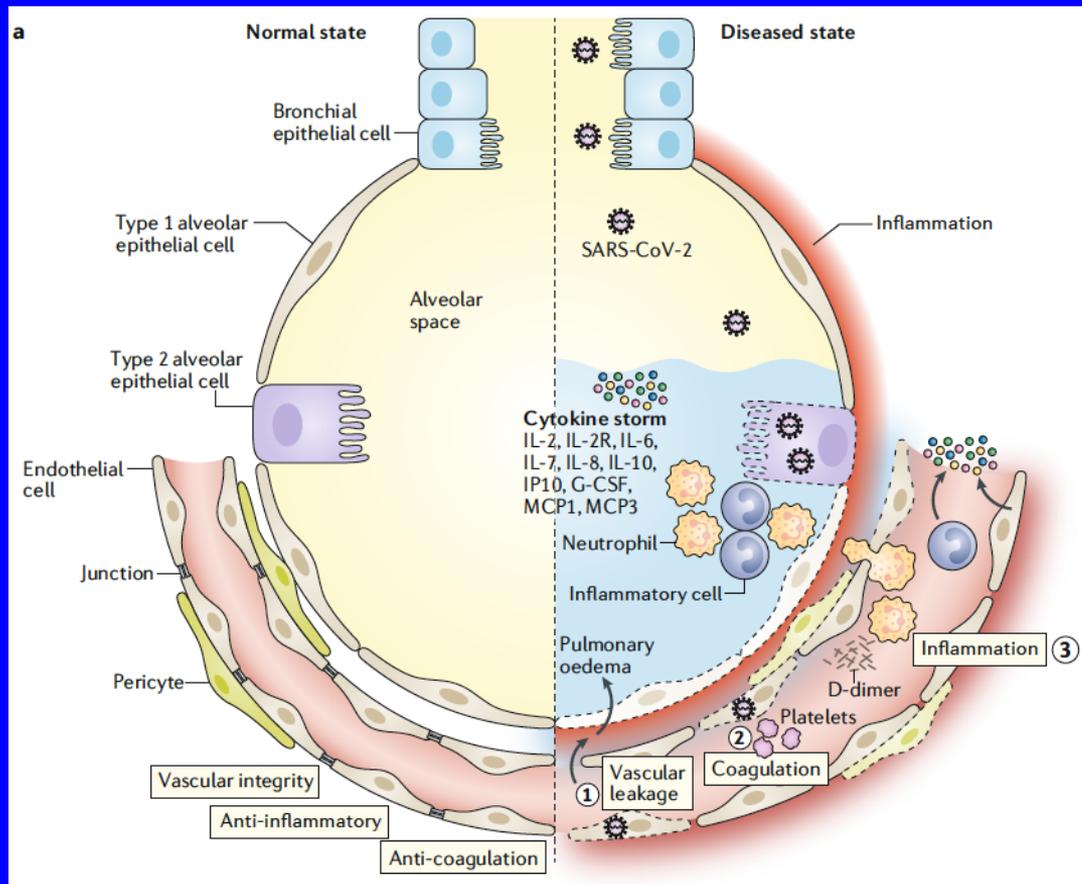
la clé : protéine Spike (spicule sur l'enveloppe)

dans la bonne serrure : récepteur ACE2

ce récepteur est spécifique de ce virus (et de 2 autres CoV)

- présent dans le naso pharynx, les bronches ,
les poumons , les cellules intestinales ,
les vaisseaux, le cœur et le rein ...
- intervient dans l'équilibre cardiovasculaire





Oedème du poumon (liquide dans les alvéoles) Altérations des parois des petits vaisseaux , conséquences : hypoxie (manque d'oxygène) , phlébites , embolies pulmonaires

grippe versus Covid ...

Sud/Ouest	Symptômes	Rhume	Grippe	Covid-19
	Fièvre	Modérée (38°C max.)	Importante (39-40°C)	Importante (39-40°C)
	Fatigue	Modérée	Importante	Importante
	Écoulement nasal	Important	Présent	Possible
	Nez bouché	Important	Possible	Faible
	Mal de gorge	Possible	Présent	Possible
	Toux	Possible	Présente	Importante
	Courbatures	Rares	Importantes	Importantes
	Maux de tête	Rares	Fréquents	Possibles
	Perte appétit	Non	Oui	Modérée
	Perte odorat	Non	Non	Possible
	Perte goût	Modérée	Modérée	Possible
	Diarrhée	Rare *	Rare	Possible *

* Les signes digestifs sont surtout présents, pour la rhino chez les enfants, et pour le Covid-19 chez les jeunes enfants et les personnes âgées.

Le coronavirus peut aussi entraîner des « pseudo engelures »

l'infection par le coronavirus

2° étape : immunologique

la réaction de l'organisme est parfois excessive

L'orage cytokinique : déversement de molécules fabriquées par les cellules immunitaires qui vont surréagir, avec une inflammation massive, en cascade , entraînant de multiples lésions tissulaires des poumons , du myocarde , des reins , de l'intestin , du cerveau etc

Le syndrome de Kawasaki en est un exemple chez l'enfant mais beaucoup d'autres virus peuvent être déclencheurs ...(“gachettes”)

Chez l'adulte , ce type de réaction est favorisée par des maladies préalables : obésité , hypertension



Tintin au Tibet 1961 (détournement...)

l'infection par le coronavirus ne déclenche pas toujours la maladie

• Patients asymptomatiques: évolution des données au cours de l'épidémie



- *Expérience Chinoise*: 72 314 cas documentés; 1% de cas asymptomatiques



- *Expérience du Diamond Princess*: 3 711 passagers, épidémie de COVID-19 à bord, estimation de la proportion de sujets asymptomatiques à 17.9% IC_{95%}[15,5–20,2%]



- *Expérience Japonaise*: parmi les 565 citoyens rapatriés au début de l'épidémie, estimation de la proportion de sujets asymptomatiques à 30.8% IC_{95%}[7,7-53,8%]



- *Expérience Américaine*:

- Parmi 408 sans abris, 147 sujets avec une RT PCR SARS-CoV-2 positive et 87,8% de sujets asymptomatiques
- Dans un EMS, 76 résidents testés, 48 résidents positifs 3 semaines après le 1^{er} résident testé positif; 27/48 asymptomatiques. Contaminations silencieuses

- Pas de facteurs spécifiques identifiés pouvant expliquer les formes asymptomatiques

Mizumoto K *et al.* Euro Surveill 2020 Mar
Nishiura H *et al.* Int J Infect Dis 2020 Mar

Arons MM *et al.* NEJM 2020 Apr
Baggett TP *et al.* JAMA 2020 Apr

Arons MM *et al.* NEJM 2020 Apr
Ma Y *et al.* Microbes Infect 2020 May

30 à 50% des infections sont totalement silencieuses

Sommes nous égaux devant cette maladie ?

Il y a une « **prémunition** » **des enfants**

vis à vis du SARS CoV-2

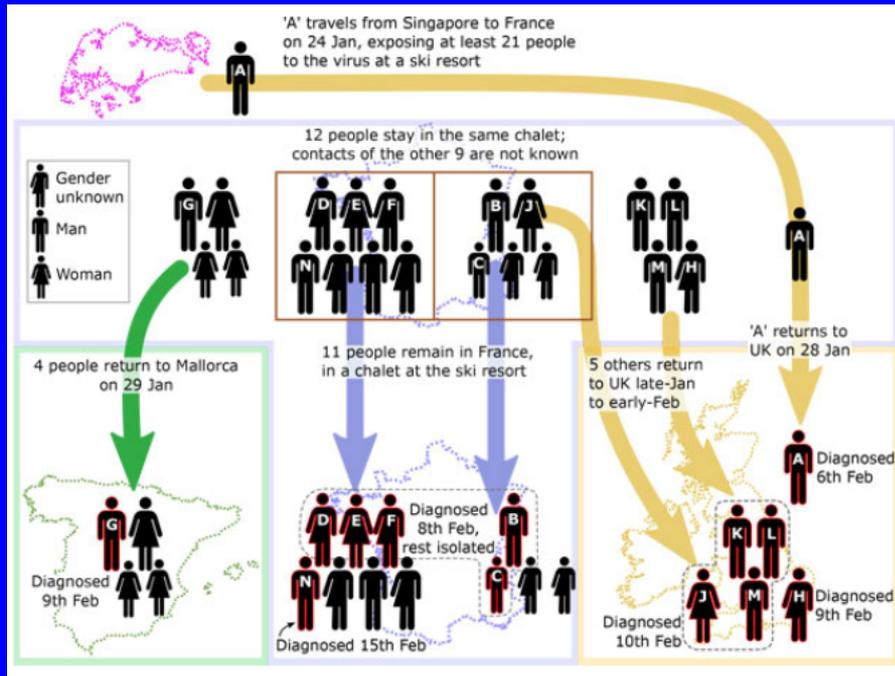
production régulière d'**interféron** après les infections virales ORL
distribution anatomique et maturation du **récepteur** différentes
meilleur **équilibre immunologique** (molécules anti et pro inflammatoires)

Ils sont **beaucoup moins infectés et beaucoup moins malades**

Ils sont **beaucoup moins contagieux** :
possible contamination d'adulte à enfant , essentiellement intrafamiliale
contamination d'enfant à enfant peu fréquente
contamination d'enfant à adulte très rare

Chez l'adulte

probables facteurs hormonaux et génétiques

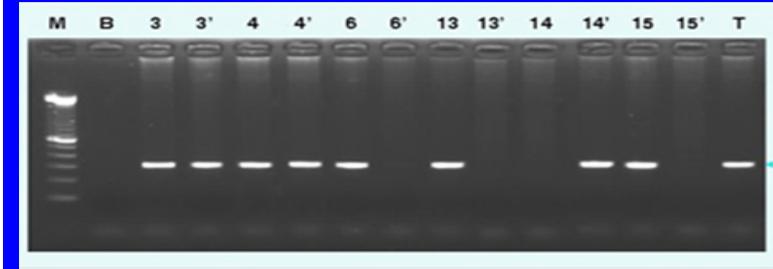
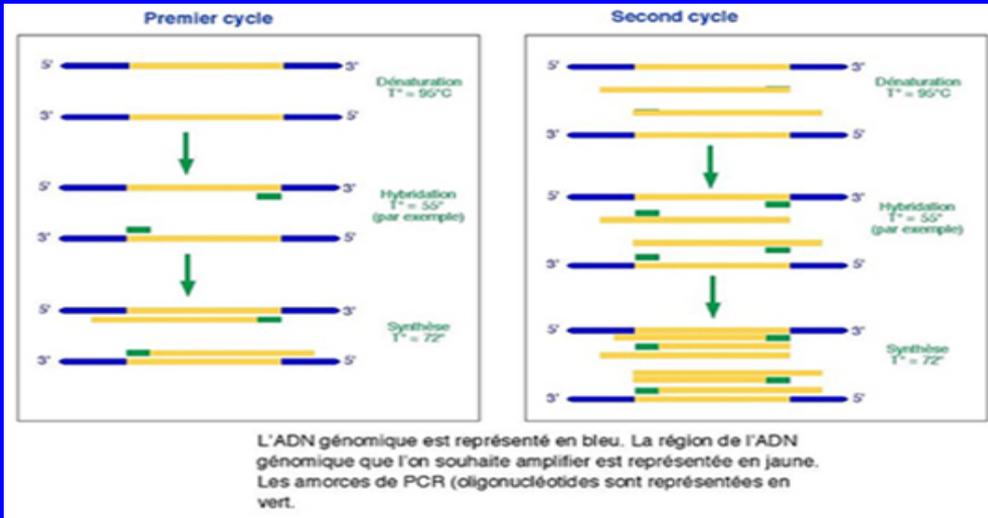


Chalet en Haute Savoie présence de 11 adultes et 3 enfants

Un adulte de retour de Singapour a contaminé les 10 autres adultes et un enfant de 9 ans
Cet enfant n'a infecté aucune des 112 personnes (enfants ou enseignants) qu'il a fréquenté
dans 3 écoles et une classe de ski, bien que lui même était symptomatique
les 2 autres enfants de la famille, n'ont pas été infectés, ni par le cas index ni par leur
frère *alors que les 3 étaient par contre aussi infectés par le virus de la grippe*

Comment diagnostique t-on l'infection par le coronavirus ?

- mise en évidence de l'ac nucléique ARN spécifique
(« signature » du SARS Co-V-2)
par la technique de « **Polymerase Chain Reaction** »
 - multiplication en laboratoire des fragments présents dans les cellules prélevées sur l'écouvillon puis détection
 - cette « amplification » est exponentielle :
au bout de 20 cycles on aboutit théoriquement à 1 million de « copies »
à partir d'1 exemplaire « original »
- mise en évidence des fragments de la « coque »
par une technique **immunologique**
très rapide mais sensibilité à confirmer



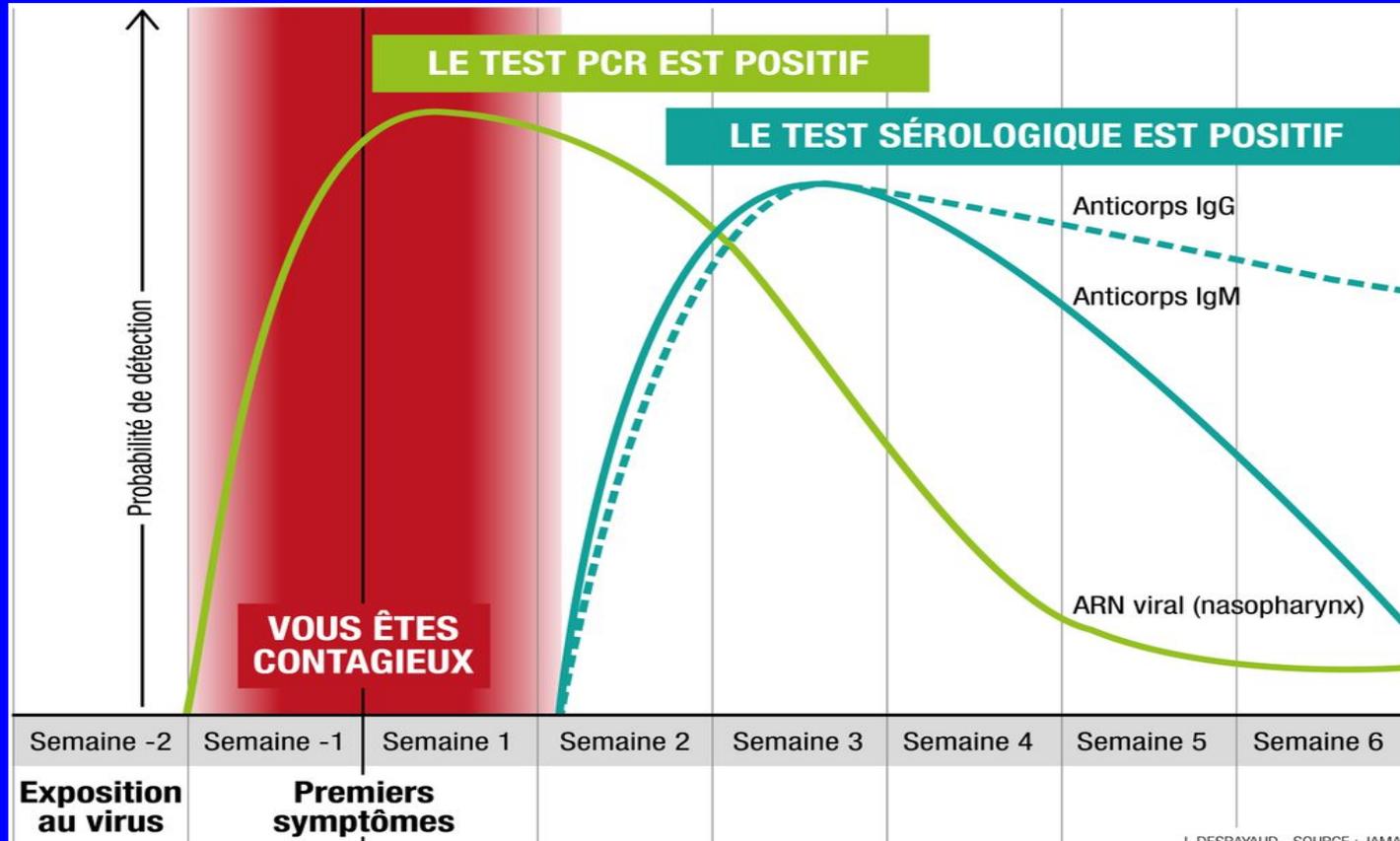
PCR pierre angulaire du diagnostic
très (trop?) sensible :
 positif ne veut pas automatiquement dire contagieux (virus vivant)
mais le % de faux négatifs est de 30%
 si prélèvement trop précoce ou de mauvaise qualité

Comment diagnostique t-on l'infection par le coronavirus ?

les **tests sérologiques** permettent uniquement de déterminer si une personne a produit des **anticorps** en réponse à une infection par le virus. (« cicatrice »)

- les anticorps n'apparaissent chez les patients symptomatiques **qu'après la 2^e semaine**
- les tests actuels ne permettent pas de déterminer l'**activité neutralisante** des anticorps détectés
- les tests sérologiques ne permettent pas de statuer si la personne est contagieuse ou pas.

Comment diagnostique t-on l'infection par le coronavirus ?



Comment soigner la Covid 19 ?



Des super héros mais pas de super médicaments...

Comment soigner la Covid 19 ?

- **Traiter la cause : neutraliser le coronavirus**
nombreux antiviraux testés, aucun n'a pu prouver son efficacité , ni après l'infection, ni avant l'apparition de la maladie, ni celle ci une fois constituée
anticorps naturels (plasma de convalescents) **ou artificiels**
sont toujours en cours d'évaluation
- **Traiter l'orage immunologique :**
Bloqueurs des cytokines et leurs récepteurs ...
Modulateurs de l'immunité ...

Comment soigner la Covid 19 ?

- **Traiter la cause : neutraliser le coronavirus**

Des dizaines d'antiviraux ont été testés, aucun n'a pu prouver son efficacité , ni après l'infection, ni avant l'apparition de la maladie, ni celle ci une fois constituée

Des **anticorps naturels** (plasma de convalescents)
ou artificiels sont toujours en cours d'évaluation

- **Traiter les symptômes :**
paracétamol, pas d'anti inflammatoires ,
ne pas arrêter les traitements en cours , oxygène ...

Comment soigner la Covid 19 ?

- **Traiter les conséquences**

- diminuer l'inflammation : **corticoïdes**

- éviter les thromboses : **anticoagulants**

- pallier les défaillances vitales :

 - soins intensifs , réanimation

 - (techniques moins agressives)

Diminution de la durée de séjour, guérison 2 à 6 semaines, séquelles respiratoires et fatigue ++, rééducation

Quelle est la gravité réelle de la Covid 19 ?

le meilleur élément d'appréciation n'est pas le nombre « brut » de décès mais la

létalité : nombre de morts rapporté à 100 infectés
il est estimé globalement à **0,5%**

la gravité est variable selon l'âge

0,003 % entre 0 et 19 ans

0,02 % entre 20 et 49 ans

0,5 % entre 50 et 69 ans

5,4 % après 70 ans

mais les **comorbidités** ont une influence essentielle

des questions ?



Comment éviter l'infection à coronavirus ?

le pire n'est jamais sûr... le meilleur non plus



pandémie H1N1 2009-2010

Comment éviter l'infection à coronavirus ?

quand l'hygiène reprend sa place , la première ...

Hygié , déesse médecine préventive

Lavage des mains au savon

“pied de biche” pour casser l'enveloppe lipidique du virus

Masque pour les soignants et la population

peste pulmonaire de Mandchourie ,1910 ...

Distanciation physique

Aération des locaux , maison , bureaux , avions

« Docteur bec » gravure 1656



Peste pulmonaire de Mandchourie 1910



Comment éviter l'infection à coronavirus ?

Mesures collectives , la nouvelle peste ?

Fermeture des frontières Nlle Zélande , Australie

Limitation des déplacements

Mise en “quarantaine”

dans les ports ,les hotels et villages Covid , à domicile

Équilibre difficile à trouver

sécurité sanitaire , libertés individuelles , intérêt collectif

retentissement économique / psychosocial (écoles !)

le traçage en Corée du Sud ...

March 1 (Sun)

COVID-19 Incheon Yeonsu-gu
Confirmer(Dongchun-dong resident) **Route tracing**

※ The following routes are the result of the first investigation and can be changed depending on the further investigation.
※ All contacts will be secondly investigated after 14 days of self-quarantined, even though they were negative at the first investigation.

Feb.15(Sat) Feb.17(Mon)	Visited a friend in Daegu → Returned to Incheon in the afternoon
Feb 18(Tue)	Business trip (using private own car)
Feb 19(Wed) Feb 20(Thu)	Go to work from Dongchun-dong home (using private car) → Visit a colleague's funeral (Gangneung, Gangwon)
Feb 20(Thu)	Return to home at 1:00 am, Go to work(using private own car) → Dinner with five colleagues at the restaurant located near Songdo Coast Guard Building (using colleague's car)
Feb 21(Fri)	Dongchun-dong home → Go to work (using private own car)
Feb 22(Sat)~ Feb 23(Sun)	Stayed at Dongchun-dong home all day
Feb 24(Mon) Feb 26(Wed)	Home → Go to Incheon Jaseng Hospital of Korea medicine → Return home (by taxi) → Hospitalized in Jaseng Hospital of Korea medicine at 16:00 (using Taxi)
Feb 27(Thu)	sampled by Namdong-gu public health care center due to fever symptoms during hospitalization
Feb 28(Fri)	Quarantined in a negative pressure isolation facility in Gil Hospital (confirmed as "Positive" at 19:00)

 인천광역시 연수구
INCHEON METROPOLITAN YEONSU-GU



19th, 20th confirmed patient in Yeonsu-gu (resident in Songdo-dong)

Travel route of confirmed patient in Yeonsu-gu

※ According to in-depth epidemiological investigation, confirmed patient movements may be modified or added, and the name of places where the patient visited will be disclosed only if it is feared to spread due to the occurrence of multiple contacts.
※ Close contacts(family members, medical staffs) will be self-quarantined for 14 days, even if they have tested negative, and then conduct a second test.

Mon. Mar 30.
Stayed at home
Tue. Mar 31.
Stayed at home
Wed. Apr 01.
10:31 Departed from home (used own car, wearing a mask)
11:00 Selective clinic at Yeonsu-gu public health center (used own car, wearing a mask)
11:21 Arrived at home
19:10 Test result confirmed positive
20:30 Isolated hospitalization at Gil Hospital (took an ambulance of public health center, wearing a mask)

※ No special travel routes

■ **Guide to disclosure(closure) criteria such as specific shop names**
In accordance with the COVID-19 response guidelines, the locations where the confirmed patients visited and means of movement that confirmed patients used are disclosed to the extent that if government is concerned about infection in time and space.
It is a principle when contact identification and quarantine has been completed, **the specific name of the shop is private.**

■ **Penalties of up to 3 million won for deviations during the self-quarantined (Law of Preventing Infectious Diseases)**
After 2020.04.05. it is changed to imprisonment of one year or a fine of 10 million won or less.

Et le vaccin ?

- **Situation inédite :**

pandémie , virus agressif, pas de saisonnalité ?

incertitudes sur immunité post infection : efficacité totale ? durable?

considérations politico économiques

- **Stratégies inédites :**

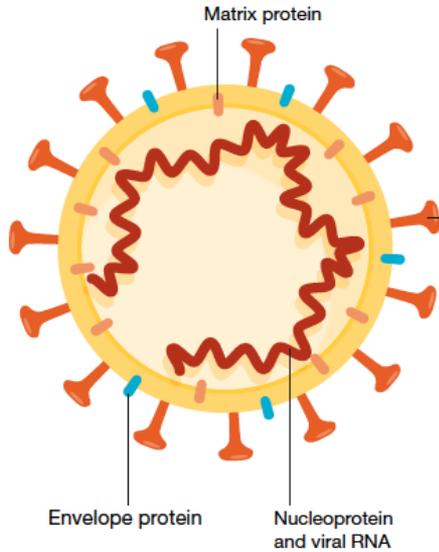
collaboration entre firmes concurrentes, entre Etats ,
(bien plus que pour le paludisme ou le VIH)

200 à 300 candidats vaccins , plus que pour toutes les autres infections

accélération des processus recherche , développement ,
essais en parallèle à la production ...

Et les vaccins ?

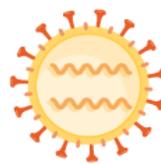
a SARS-CoV-2



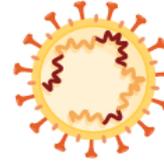
b RBD of the spike protein



c Inactivated vaccines contain SARS-CoV-2 that is grown in cell culture and then chemically inactivated



d Live attenuated vaccines are made of genetically weakened versions of SARS-CoV-2 that is grown in cell culture



e Recombinant spike-protein-based vaccines



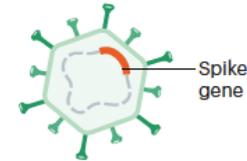
f Recombinant RBD-based vaccines



g VLPs carry no genome but display the spike protein on their surface



h Replication-incompetent vector vaccines cannot propagate in the cells of the vaccinated individual but express the spike protein within them



i Replication-competent vector vaccines can propagate to some extent in the cells of the vaccinated individual and express the spike protein within them



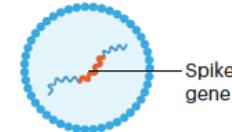
j Inactivated virus vector vaccines carry copies of the spike protein on their surface but have been chemically inactivated



k DNA vaccines consist of plasmid DNA encoding the spike gene under a mammalian promoter



l RNA vaccines consist of RNA encoding the spike protein and are typically packaged in LNPs



Et les vaccins ?

- **Quel type ?**

coronavirus inactivé

coronavirus atténué

protéine S recombinée

virus vaccinaux vecteurs (« cheval de Troie ») de gènes du CoV

ARN du CoV « emballé » dans des nanoparticules lipidiques

- **Combien de doses ? rappels ?**

- **Pour qui ?**

Et les vaccins ?

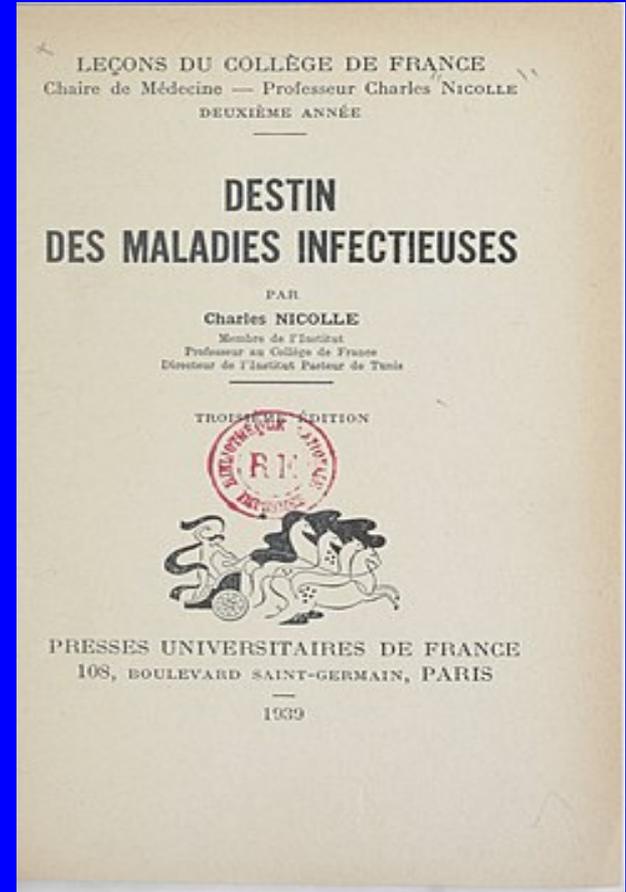
- **Priorités : études d'efficacité et de sécurité**
suivi au long terme
- **Paradoxe : impatience/ hésitation vaccinale**
- **Immunité de groupe : nécessité que 65%**
de la population soit immunisée ,
par la maladie ou par la vaccination

« Il y aura des maladies infectieuses nouvelles, c'est un fait fatal » Charles Nicolle, 1933

Les modifications de la circulation microbienne, pour la plupart d'origine humaine, sont causes et occasions de l'émergence de ces maladies nouvelles.

Depuis 1975, plus de 50 nouveaux agents responsables de maladies chez l'humain ont été identifiés, dont 60% sont des virus.

« 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 »





MERCI
de votre attention