
La pandémie du coronavirus

Hildegard Uecker, traduit de l'anglais par Mathilde Rémy

24 Avril 2020

Un nouveau virus humain touche le monde entier. Partout, les gouvernements demandent à leur population d'appliquer des mesures de distanciation physique, des pays entiers sont confinés, les frontières sont fermées et les liaisons aériennes suspendues. Les chercheurs travaillent à plein régime pour trouver des traitements et des vaccins. Mais qu'est-ce que ce virus qui a complètement bouleversé nos vies ? Comment est-il apparu ? Comment peut-il se répandre aussi facilement ? Nous ignorons encore beaucoup de choses, mais voici un court résumé des informations dont nous pensons disposer et des mesures que nous pouvons prendre pour lutter face à la pandémie.

Lorsque nous parlons de ce nouveau virus, nous disons simplement « le coronavirus ». Il n'existe toutefois pas « un » unique coronavirus. Le terme « coronavirus » renvoie en fait à une famille de virus apparentés dont il existe des milliers de types. Ce sont de grands virus (leur diamètre varie entre 70 et 120 nm) à ARN, enveloppés (leur capsid est entourée d'une membrane lipidique). Les coronavirus sont les virus à ARN dont les génomes sont les plus grands (entre 26 et 32 kilobases). Le mot coronavirus vient du latin et signifie « virus à couronne », en raison de l'aspect de ces virus : les pointes présentes à leur surface donnent l'impression qu'ils sont ceints d'une couronne. Les coronavirus infectent de nombreuses espèces de mammifères et d'oiseaux, par exemple les chats, les chiens, les poules et même les bélugas. Les chauves-souris en sont des hôtes privilégiés (et asymptomatiques) et, comme vous le verrez plus loin, elles ont joué un grand rôle dans l'épidémie actuelle.

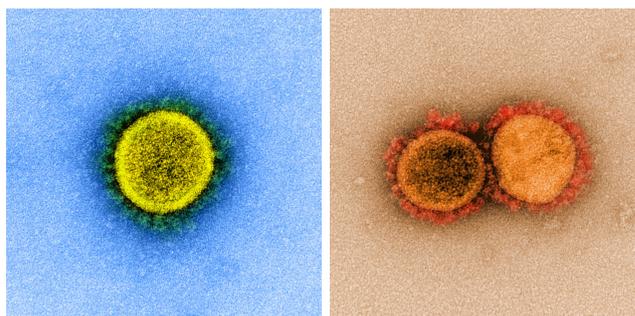


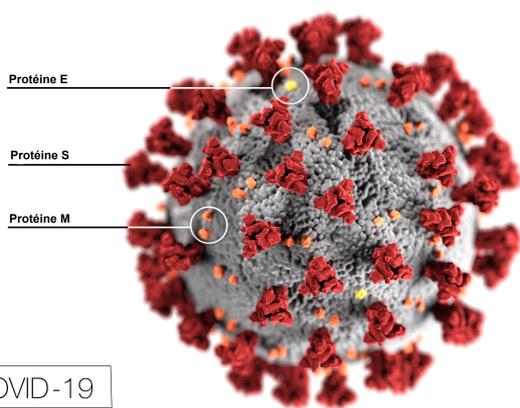
Fig. 1 : Image colorée du SARS-CoV-2 par microscopie électronique. La « couronne » qui donne leur nom aux coronavirus est bien visible. Source : NIAID, Licence : CC-BY-2.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/2.0>)

Le nom officiel du coronavirus responsable de la pandémie actuelle est « SARS-CoV-2 », ce qui signifie « coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 » (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Il s'agit du septième coronavirus (identifié) infectant l'être humain (voir l'encadré sur les coronavirus humains à la page suivante). Tous ces virus causent principalement des infections des voies respiratoires ou du système digestif. Le nouveau coronavirus est responsable d'une maladie appelée « CoViD-19 » (*coronavirus disease 2019*). De nombreuses personnes infectées ne présentent que des symptômes légers, voire pas de symptômes du tout. Mais pour d'autres personnes, en particulier les plus âgées et celles dont la santé est déjà fortement fragilisée pour d'autres raisons, la maladie peut être fatale. Dans les cas les plus graves, les patients ne peuvent plus respirer et doivent être placés sous respiration artificielle. Même si les personnes touchées par les formes les plus sévères appartiennent aux groupes à risque, n'importe qui, même les personnes jeunes et en bonne santé, peut avoir des symptômes très graves, voire mourir.

Les sept coronavirus humains

Les sept coronavirus connus pour infecter l'être humain sont le HCoV-OC43, le HCoV-229E, le HCoV-NL63, le HCoV-HKu1, le SARS-CoV-1, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2 (le nouveau virus). Les quatre premiers circulent dans les populations humaines depuis longtemps. Ils provoquent des symptômes assez légers et sont responsables de 15 à 30 % des cas de rhume chaque année. Le SARS-CoV-1 est apparu dans la province du Guangdong (Chine) en 2002 et a déclenché une violente épidémie. Le taux de mortalité était en moyenne de 10 %. Pour les personnes âgées de plus de 65 ans, il pouvait même atteindre 50 %. Dans l'ensemble, un peu plus de 8000 personnes ont été infectées et près de 800 sont mortes. Les derniers cas ont été recensés en 2004. Le MERS-CoV (coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient) est apparu pour la première fois dans la péninsule arabique en 2012. Comme les deux souches de SARS, il cause des symptômes aigus mais son taux de mortalité (35 %) est encore plus élevé. Par chance, contrairement aux autres coronavirus humains, il se transmet difficilement d'une personne à l'autre. Le nouveau coronavirus humain, le SARS-CoV-2, est apparu fin 2019. L'analyse de sa séquence ARN a montré qu'il est très proche du SARS-CoV-1 (d'où son nom). Les symptômes de la maladie peuvent être très légers comme très graves, et de nombreuses personnes infectées restent complètement asymptomatiques. Le taux de mortalité est plus faible que celui du SARS-CoV-1 ou du MERS, probablement à 1-2 % pour les infections symptomatiques, mais ce chiffre reste une estimation imprécise car de nombreux cas ne sont pas repérés. Contrairement au MERS, le virus se transmet facilement d'une personne à l'autre, le nombre de cas est donc élevé.

Dans la suite de cet article, vous en apprendrez davantage sur les hypothèses des chercheurs concernant l'apparition du nouveau coronavirus, sur ses moyens de transmission, sur les tests permettant de déterminer si une personne est infectée ainsi que sur les tests sérologiques et leur importance.



COVID-19

Fig. 2 : Schéma d'un coronavirus. Les protéines rouges sont les glycoprotéines de pointe (protéine S) utilisées par le virus pour se lier à la cellule et y pénétrer. Si on les observe en microscopie électronique, elles apparaissent comme une « couronne » ceignant le virus (voir Fig. 1).

Source : CDC/ Alissa Eckert, MS ; Dan Higgins, MAMS

L'apparition du SARS-CoV-2

À l'origine, la plupart, si ce n'est la totalité, des virus humains étaient des virus animaux (voir l'article « Un aperçu du monde des virus humains »). C'est aussi vrai pour le nouveau coronavirus SARS-CoV-2, qui est passé de la chauve-souris à l'être humain, en passant sans doute par un hôte intermédiaire. Examinons cet aspect de plus près.

D'une espèce à l'autre

Normalement, les virus sont adaptés à des hôtes particuliers, autrement dit ils n'infectent que les individus d'une espèce spécifique. Un virus donné ne peut pas infecter un hôte d'une espèce différente facilement. En effet, les protéines présentes à la surface et à l'intérieur des cellules varient d'une espèce à l'autre. Les outils viraux parfaitement adaptés aux protéines d'un hôte particulier ne fonctionnent pas, ou ne fonctionnent pas très bien, sur les protéines d'un autre hôte d'une espèce différente. Le virus ne parvient donc pas à pénétrer dans les cellules d'un hôte différent, ni à s'approprier leur ou-

tillage pour se répliquer. Cependant, certains virus peuvent évoluer et s'adapter pour infecter des hôtes d'autres espèces.

Les coronavirus font cela très bien : nous savons qu'ils sont capables de passer facilement d'une espèce à l'autre. Pourquoi les coronavirus sont-ils capables d'évoluer autant ? Tout d'abord, ils sont grands : les possibilités de mutations sont donc nombreuses. Pourtant, la probabilité d'occurrence d'une mutation est en réalité plus faible pour les coronavirus que pour les autres virus à ARN, puisqu'ils possèdent des mécanismes de réparation dont la plupart des virus à ARN ne disposent pas. Toutefois, quand deux coronavirus infectent la même cellule, la probabilité qu'ils se recombinent, c'est-à-dire qu'ils échangent des morceaux d'ADN, est élevée. Cette recombinaison crée un nouveau virus qui peut présenter des caractéristiques très différentes. Leur très grand nombre et le temps dont ils disposent pour muter et se recombinaison entraîne une grande diversité génétique des coronavirus. Cela augmente la probabilité que l'un d'eux soit suffisamment adapté à un nouvel hôte pour parvenir, au moins dans une certaine mesure, à y proliférer.

Une autre raison notable tient à la protéine virale utilisée par le coronavirus pour se lier aux cellules hôtes et y pénétrer : la glycoprotéine de pointe (ou protéine S), qui fait partie de l'enveloppe virale. C'est cette protéine pointue qui donne l'impression que le virus est couronné. La glycoprotéine de pointe du coronavirus est très tolérante aux changements, ce qui veut dire que le gène correspondant peut muter sans compromettre la viabilité du virus. En raison de la grande variété des formes de glycoprotéines existantes et de leur grande capacité à évoluer, il est probable que, parmi toutes ces variantes, il en existe une qui puisse se lier à une nouvelle cellule hôte et que l'adaptation à ce nouvel hôte soit possible. Par exemple, nous savons grâce à la première épidémie de SARS entre 2002 et 2004 (voir l'encadré sur les sept coronavirus humains) que la séquence de glycoprotéine faisait l'objet d'une sélection positive pendant que le virus s'adaptait à l'hôte humain.

Un facteur supplémentaire permet le passage du coronavirus d'une espèce à l'autre. Pour

comprendre ce point, il faut considérer à la fois la glycoprotéine virale de pointe et les récepteurs de la cellule hôte (autrement dit, les protéines présentes à la surface de la cellule) auxquels elle se lie pour y pénétrer. Deux souches distinctes de coronavirus peuvent utiliser des récepteurs différents pour le même hôte, mais dans le cas des deux coronavirus SARS (et des coronavirus apparentés qui infectent les animaux), c'est le même récepteur, connu sous le nom de « ACE2 », qui est utilisé. Des expériences réalisées en laboratoire ont montré que le SARS-CoV-2 est en mesure de se lier aux récepteurs ACE2 d'espèces autres que l'être humain. Des cas de chats et de tigres infectés par le SARS-CoV-2 ont également été recensés hors des laboratoires. Cela signifie que ce récepteur est très similaire chez de nombreuses espèces. En retour, cela facilite considérablement le passage d'un hôte à l'autre des coronavirus qui utilisent ce récepteur pour pénétrer les cellules : le virus n'a pas besoin d'évoluer beaucoup.

Les origines du SARS-CoV-2

Les chauves-souris sont porteuses d'un très grand nombre de coronavirus variés et ont été identifiées comme un réservoir à partir duquel s'effectuent des transferts entre espèces. À notre connaissance, les trois coronavirus à l'origine d'épidémies au XX^e siècle, le SARS-CoV-1, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2, étaient des virus de chauves-souris. Pour le SARS-CoV-1, la civette masquée a sans doute agi en tant qu'hôte intermédiaire, la sélection étant toujours en cours au moment de la transmission à l'être humain. Pour le MERS-CoV, le virus est d'abord passé de la chauve-souris au dromadaire, qui est devenu le réservoir à partir duquel le virus s'est transmis à l'être humain. Les dromadaires atteints présentent parfois des symptômes caractéristiques d'une infection des voies respiratoires, par exemple une fièvre ou un écoulement nasal, mais ils peuvent aussi rester asymptomatiques. Il y a encore à ce jour des cas de transmission du MERS-CoV du dromadaire à l'être humain, entraînant une maladie grave dont le taux de mortalité est élevé.

Qu'en est-il du SARS-CoV-2 ? Nous ne savons pas encore vraiment comment il a infecté l'être

humain. Il pourrait être passé directement de la chauve-souris à l'homme ou être passé de la chauve-souris à un hôte intermédiaire avant d'infecter l'humain. Les chercheurs essaient de reconstituer son évolution en comparant des séquences d'ARN des virus humain et animal. Cela nous a permis d'apprendre que le SARS-CoV-2 est très proche d'un coronavirus de la chauve-souris et qu'il n'est pas une recombinaison

récente de coronavirus différents. Cependant, les chercheurs ne sont pas encore parvenus à établir une chronologie concluante des événements ni à identifier les hôtes intermédiaires possibles.

Quel qu'ait été le cours des événements, nous savons que l'épidémie a commencé fin novembre ou début décembre à Wuhan, en Chine.

Évolution continue du SARS-CoV-2

Le virus continue bien sûr de muter à mesure qu'il se répand dans la population humaine. Cependant, bien que les coronavirus se caractérisent généralement par une grande capacité d'évolution, les chercheurs ont constaté qu'à l'échelle temporelle de la pandémie, le SARS-CoV-2 évolue plutôt lentement. Il semble en effet accumuler des mutations à un rythme plus lent que le virus de la grippe humaine. Par ailleurs, à plus long terme, on ne s'attend pas à ce qu'il puisse évoluer aussi vite, puisque contrairement au virus de la grippe, son génome n'est pas segmenté et ne peut donc pas être aussi facilement recombinaisonné avec d'autres coronavirus (voir l'article « Un aperçu du monde des virus humains » pour en savoir plus sur l'évolution rapide du virus de la grippe). Ce point est important et joue en notre faveur, puisqu'il signifie que nous serons probablement en mesure de mettre au point un vaccin efficace. Ce vaccin ne conférera probablement pas une immunité à vie, contrairement aux vaccins contre la rougeole et la rubéole, non seulement parce que, comme on vient de le voir, le virus peut évoluer, mais aussi parce que l'immunité pourrait décliner. Cependant, il devrait tout de même permettre de protéger pendant un certain temps, et le développement de vaccins actualisés permettra de répondre à l'évolution du virus.

Propagation du virus

Le 31 décembre 2019, les autorités chinoises ont informé l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) qu'elles avaient recensé des cas de pneumonie dont l'agent pathogène était inconnu. Cet agent pathogène a été identifié comme un coronavirus le 7 janvier et son génome a été publié le 10 janvier. Le virus s'est rapidement répandu dans le monde entier à partir de Wuhan.

Le 11 mars, l'OMS a qualifié le CoViD-19 de pandémie. À cette date, 114 pays étaient touchés, 120 000 cas avaient été recensés et plus de 4000 personnes étaient mortes. Six semaines plus tard, le nombre de cas diagnostiqués dans le monde dépassait 2,5 millions et plus de 190 000 personnes étaient mortes du CoViD-19. Comment le virus s'est-il propagé aussi rapidement ?

Si aucunes mesures de lutte ne sont prises, chaque personne infectée en contamine en

moyenne 2 à 3 autres. Cela explique l'explosion du nombre de cas en Espagne, en France, en Allemagne, etc. : en effet, la première personne infectée contamine 3 autres, qui elles-mêmes infectent 9 personnes qui en contaminent 27 autres. À l'étape suivante, le nombre de nouvelles infections a déjà atteint 81. Vous remarquerez une accélération de l'augmentation du nombre de cas : ce type d'augmentation de plus en plus rapide est appelée croissance exponentielle. Aucun système de santé ne peut y faire face.

Le virus se transmet de personne à personne principalement par les gouttelettes que nous projetons dans l'air en respirant, en parlant et surtout en toussant et en éternuant. C'est pourquoi la distanciation physique est essentielle pour ralentir la propagation du virus dans la population. Il y a des gouttelettes de tailles différentes, qui connaissent par conséquent des sorts différents : les grosses gouttelettes tombent ra-

pidement au sol, tandis que l'eau des petites gouttelettes s'évapore avant que ces dernières n'atteignent le sol, laissant des minéraux, des protéines et des particules virales en suspension dans l'air. Ces minuscules gouttelettes d'eau et leurs traces sont appelées « aérosols ». Elles peuvent rester dans l'air pendant longtemps, et leur rôle dans la transmission du SARS-CoV-2 est largement débattu. Par ailleurs, nous pouvons potentiellement attraper le virus lorsque nous touchons des surfaces contaminées puis notre nez, notre bouche ou nos yeux, déposant le virus sur des tissus qu'il peut infecter (le virus ne peut pas infecter les cellules de la peau de nos mains). De ce fait, se laver les mains est une mesure de protection très efficace : le savon détruit l'enveloppe lipidique du virus, le rendant inoffensif.

Vous vous demandez peut-être pourquoi vous devez respecter la distanciation physique alors que vous et vos proches êtes en parfaite santé. En fait, les personnes infectées sont probablement contagieuses avant de présenter des symptômes. De plus, de nombreuses personnes n'ont pas de symptômes du tout, mais elles restent contagieuses et peuvent donc répandre le virus. C'est pour cette raison que le SARS-CoV-2 est si difficile à contenir. Dans le cas du SARS-CoV-1, les personnes n'étaient contagieuses que lorsqu'elles étaient symptomatiques. Il est relativement facile de repérer et isoler les personnes présentant des symptômes, ce qui explique en partie pourquoi le SARS-CoV-1 a pu être contenu. Au contraire, repérer et isoler les personnes infectées mais en bonne santé est difficile. De ce fait, nous devons tous nous tenir à distance les uns des autres dès maintenant.

Les deux coronavirus SARS ne se répandent pas de la même manière parce qu'ils infectent des cellules différentes. Le SARS-CoV-1 infecte les cellules pulmonaires, provoquant une maladie grave. Le SARS-CoV-2, de son côté, passe par deux étapes, ce qui le rend à la fois très contagieux et très dangereux. Il infecte d'abord les cellules de la gorge, ne provoquant que peu ou pas de symptômes. Il peut alors se répandre facilement à d'autres hôtes, de la même manière que les autres coronavirus communs, qui infectent également les cellules de la gorge et

sont responsables des rhumes. Par la suite, chez une petite partie des personnes infectées, l'infection virale se répand plus bas, vers les poumons, rendant ces personnes gravement malades.

La modélisation mathématique des pandémies

La modélisation mathématique joue un rôle important dans la compréhension des mécanismes de propagation du virus ainsi que des moyens possibles pour l'enrayer. Tout d'abord, les analyses mathématiques sont nécessaires à l'interprétation des données épidémiologiques et de séquençage. Par exemple, en comparant les séquences du SARS-CoV-2 de personnes infectées et en calculant les probabilités de différents scénarios de transmission, mutation et propagation, les chercheurs ont constaté que le virus s'était propagé près de Seattle (États-Unis) sans avoir été repéré. De plus, le fait que chaque personne infectée en contamine en moyenne 2 à 3 autres a été établi très tôt grâce à des modèles mathématiques. De même, les chercheurs essaient d'estimer le nombre de cas non détectés grâce aux modèles. Par ailleurs, les modèles mathématiques sont utilisés pour explorer les effets probables de l'application et de l'assouplissement de mesures de contrôle.

La distanciation physique n'est bien entendu pas une solution permanente, mais elle aide de bien des façons. Premièrement, en contribuant à réduire le nombre de nouvelles infections, elle limite le nombre de personnes gravement malades et devant être soignées dans les unités de soins intensifs des hôpitaux. Ce point est de la plus haute importance, puisque l'espace est limité. Deuxièmement, elle permet de gagner le temps nécessaire à la mise au point de traitements et de vaccins, de techniques de dépistage plus rapides et de tests sérologiques (voir plus loin). Troisièmement, si nous parvenons à ralentir la propagation suffisamment pour qu'une personne infectée en infecte moins de 1 autre, nous serons en mesure d'éradiquer le virus. Cela ne sera pas possible à l'échelle mondiale, mais localement, nous pouvons y parvenir.

Fonctionnement des tests

Il est fondamental de pouvoir déterminer si une personne est infectée ou non par le SARS-CoV-2. S'il est établi qu'une personne est infectée, cette dernière peut être placée en quarantaine jusqu'à ce qu'elle guérisse et cesse d'être contagieuse. Grâce aux dispositifs de *contact tracing*, les personnes en contact avec cette personne et qui pourraient donc avoir contracté le virus peuvent être identifiées et également mises en quarantaine par mesure de précaution. Toutefois, de nombreux symptômes, notamment la fièvre et la toux, ne sont pas propres au CoViD-19, en particulier pour les cas légers de la maladie. De plus, comme nous l'avons dit plus haut, de nombreuses personnes ne présentent pas de symptômes. Il n'est donc pas toujours possible de formuler un diagnostic à partir des symptômes, ce qui signifie qu'il est nécessaire de mettre au point une méthode fiable de diagnostic en laboratoire.

Repérer le virus

Les tests mis au point pour repérer le virus sont fondés sur une technique appelée rétrotranscription-réaction de polymérisation en chaîne en temps réel (*real time reverse transcription-polymerase chain reaction*, ou RT-PCR en temps réel). L'objectif est de rendre l'ARN du virus visible si ce dernier est présent dans les prélèvements effectués dans la bouche et le nez des patients. Pour ce faire, l'ARN viral, s'il est présent, est d'abord rétrotranscrit en un unique brin d'ADN. Ensuite, un segment de cet ADN est répliqué à de multiples reprises, produisant ainsi des millions de copies (pour en savoir plus, voir l'encadré sur la RT-PCR). Grâce à un procédé ingénieux, chaque réplication entraîne la libération d'une molécule qui brille lorsqu'elle est éclairée (voir l'encadré sur la RT-PCR en temps réel). Ainsi, l'augmentation du nombre de segments d'ADN s'accompagne d'une croissance de l'intensité lumineuse. Toutefois, ce phénomène ne se produit que si l'ARN viral spécifique était présent dans le prélèvement. De cette manière, on sait si la personne est infectée ou non.

La RT-PCR en temps réel est une technique de laboratoire courante. Elle doit cependant être adaptée à l'ARN spécifique que les cher-

cheurs veulent détecter. Les premiers à utiliser ce procédé pour le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 ont été des chercheurs de l'hôpital de la Charité à Berlin, Victor Corman et Christian Drosten, en collaboration avec des chercheurs travaillant ailleurs en Europe et à Hong Kong.

Le test lui-même prend plusieurs heures. Le problème est que ce procédé nécessite a priori des laboratoires bien équipés et l'acheminement des prélèvements vers ces laboratoires. Pour tester à plus grande échelle et obtenir des résultats plus rapidement, des tests qui peuvent être réalisés localement, dans les hôpitaux ou même chez soi, seraient plus appropriés. Des entreprises ont mis au point des appareils permettant de réaliser les tests RT-PCR décrits et tenant dans une seule boîte : il suffit d'insérer le prélèvement. Ces appareils peuvent être utilisés dans tous les hôpitaux dans le cadre du dépistage sur les lieux de soin, c'est-à-dire à proximité des patients et patientes et non dans des laboratoires lointains.

Tests sérologiques

Une autre méthode de détection d'une infection virale est d'analyser le sang des personnes afin d'y chercher des anticorps. Ces tests sont de plus en plus accessibles pour le SARS-CoV-2. Tous les tests sérologiques reposent sur le même principe. Un échantillon de sang, ou de plasma, ou de sérum, est prélevé et exposé à l'antigène du virus. Si les anticorps correspondants sont présents dans le sang, ils se lieront aux antigènes. Ces complexes liés sont ensuite rendus plus visibles (voir encadré sur les tests sérologiques rapides). Certains de ces tests sont réalisés en laboratoire, mais il existe également des tests plus rapides qui peuvent être réalisés n'importe où. Leur utilisation, simple et rapide, est comparable à celle des tests de grossesse : il suffit de quelques gouttes de sang et le résultat est disponible en 20 minutes. Il est donc possible de chercher ces anticorps chez un grand nombre de personnes.

Ces tests ne remplacent cependant pas les tests RT-PCR. Notre corps a besoin de temps pour créer des anticorps, ce qui signifie qu'ils ne sont pas détectables au début de l'infection. Les tests RT-PCR, en revanche, sont extrêmement sensibles et peuvent détecter le virus très tôt.

La RT-PCR

Supposons que des particules de virus ont été obtenues à partir d'un prélèvement effectué sur un patient infecté, et que de l'ARN viral en a été isolé. Pendant la première étape, l'ARN est rétrotranscrit en ADN. Pour ce faire, on utilise des nucléotides libres, une enzyme appelée la « rétrotranscriptase » et une « amorce ». Les nucléotides constituent la « matière première » à partir de laquelle l'ADN est assemblé. La rétrotranscriptase est l'enzyme qui rétrotranscrit l'ARN en ADN. Elle a cependant besoin d'un point de départ, l'amorce est donc très importante. Il s'agit d'un court fragment d'ADN complémentaire au début du brin d'ARN à rétrotranscrire. Une fois que l'amorce est appariée à l'ARN, la rétrotranscription commence par l'ajout à sa suite de nucléotides, les uns après les autres, synthétisant ainsi le nouveau brin d'ADN. Ensuite, on utilise la chaleur (ou une enzyme) pour séparer les brins d'ARN et d'ADN. L'ADN obtenu par ce procédé est appelé ADN complémentaire simple brin (ADNc simple brin). Le processus principal, la réaction de polymérisation en chaîne, peut alors commencer. L'objectif est de multiplier l'ADNc pour en obtenir des millions de copies au bout d'un certain temps. Pour cela, on a de nouveau besoin de nucléotides libres comme matière première, d'amorces et d'une enzyme, la Taq polymérase. La Taq polymérase est une enzyme qui réplique l'ADN à partir d'une amorce. Une des amorces est la même que celle utilisée pour la rétrotranscription. L'autre est complémentaire de l'autre extrémité du fragment à répliquer. Le plus compliqué est de concevoir ces amorces : il faut connaître la séquence d'ARN viral pour produire les brins d'ADN complémentaires, et les amorces doivent être spécifiques à l'ARN viral que l'on veut détecter. Comme pour la rétrotranscription, les amorces s'apparient à l'ADN, et l'ADN-polymérase commence à ajouter une succession de nucléotides, répliquant le brin d'ADN auquel elle est appariée. Une fois que l'on a obtenu des séquences d'ADN double-brin, on peut séparer les deux brins en augmentant la température (cette étape s'appelle la dénaturation). Après la séparation des deux brins d'ADN, la Taq polymérase peut créer deux nouvelles copies de l'ADN double brin et le cycle reprend, cette fois avec deux fois plus de copies d'ADN. Le nombre de copies d'ADN augmente ainsi de manière exponentielle durant de nombreux cycles de répliation. Bien sûr, nous ne voulons obtenir ce résultat que si le prélèvement du patient contient initialement du virus SARS-CoV-2. C'est pour cette raison que les amorces doivent donc être spécifiques au virus, sinon d'autres ARN ou ADN seraient multipliés de cette manière.

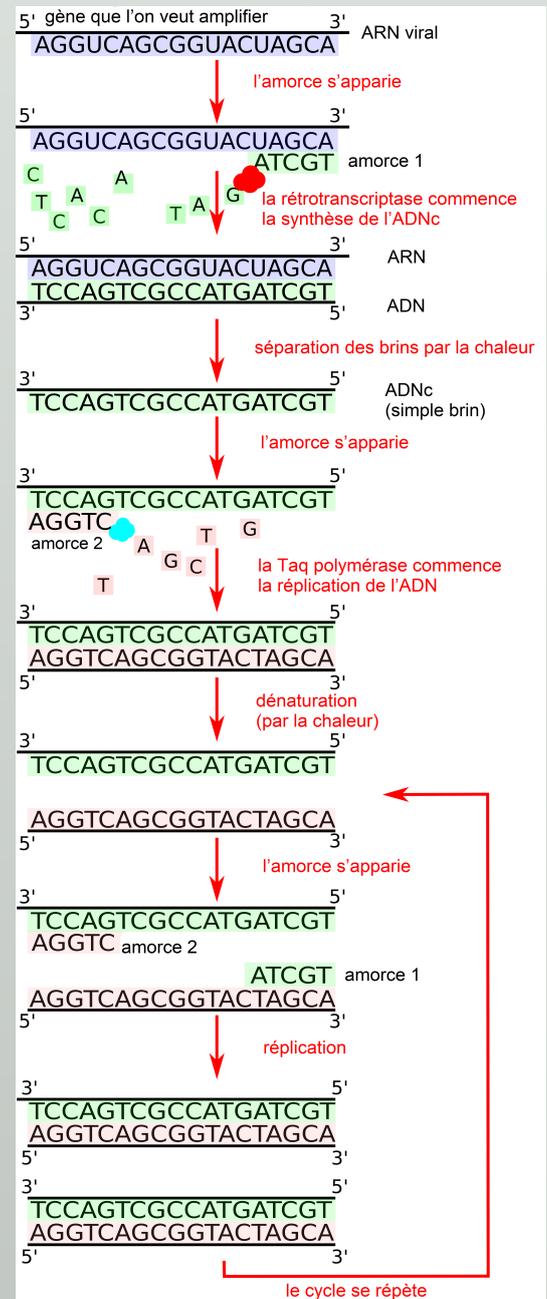


Fig. 3 : Schéma des étapes de la RT-PCR

La RT-PCR en temps réel

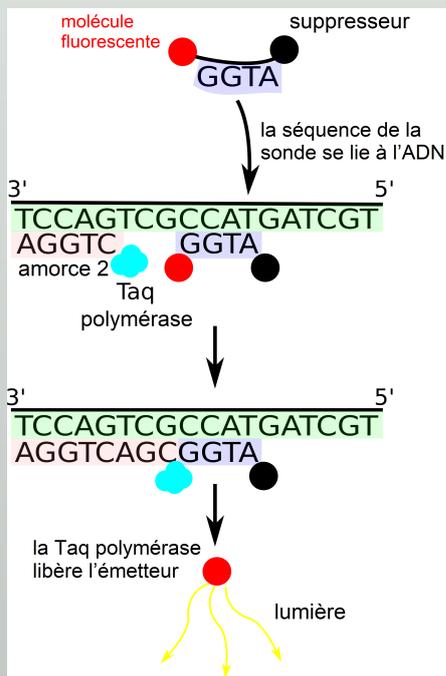


Fig. 4 : Principe de la RT-PCR en temps réel

Ainsi, la molécule fluorescente n'est plus à proximité du suppresseur et commence à rayonner. À chaque cycle de PCR, une quantité croissante de la molécule est libérée. Le processus de multiplication de l'ADN peut alors être observé par la mesure de l'intensité croissante du rayonnement lumineux. Le test est plus précis si la sonde choisie est propre à l'ADN qui doit être détecté.

Dans le cas de la PCR en temps réel, on veut pouvoir observer l'augmentation du nombre de segments d'ADN obtenus grâce à la PCR en temps réel. Il existe plusieurs moyens d'y parvenir, notamment la méthode des « sondes à fluochrome émetteur » (employée par Drosten et ses collaborateurs). En plus des amorces, il faut ajouter un court brin d'ADN complémentaire à une petite partie du génome viral. Une molécule fluorescente est fixée à une extrémité du brin d'ADN et une molécule « de suppression », un suppresseur, est fixée à l'autre extrémité. L'ensemble est appelé une sonde. En principe, la molécule fluorescente rayonne lorsqu'elle est exposée à une lumière de la bonne fréquence, mais le suppresseur situé à proximité neutralise son activité. Lorsque l'ADN (rétrotranscrit à partir de l'ARN viral) est présent, la sonde se lie à la séquence correspondante. Lorsque la polymérase atteint la sonde (au cours de la copie de l'ADN, voir l'autre encadré), elle libère la molécule fluorescente, avant de poursuivre sa route, ôtant les nucléotides de la sonde les uns après les autres pour les remplacer par des nucléotides libres.

Les tests sérologiques remplissent cependant une fonction essentielle. Les anticorps étant toujours détectables plusieurs mois après l'infection, c'est-à-dire longtemps après la guérison, les tests sérologiques nous donnent une idée de qui a été infecté (souvenez-vous que beaucoup de personnes n'ont que des symptômes légers ou pas de symptômes du tout). Ces informations sont très importantes, à la fois pour comprendre la propagation de la maladie et pour prévoir ce qu'il faudra faire à l'avenir. Par exemple, si nous savons quelle proportion de la population a été infectée, nous savons dans quelle mesure le virus s'est propagé sans être détecté. De plus, les anticorps sont un indicateur d'immunité contre une infection future. Si nous ne connaissons pas encore précisément la durée de l'immunité contre le SARS-CoV-2, nous pouvons supposer qu'elle sera d'au moins

quelques mois, voire de quelques années (mais la possibilité que l'immunité se dissipe rapidement est une source d'inquiétude). Les personnes immunisées peuvent retourner travailler en toute sécurité. Beaucoup de recherches se concentrent actuellement sur l'immunité contre le SARS-CoV-2 et sur la fiabilité du dépistage de la présence d'anticorps (malheureusement, le lien entre la présence d'anticorps et l'immunité n'est pas clair ; par exemple, l'immunité dépend également de la quantité d'anticorps présents et d'autres facteurs).

Mise en garde à propos des tests

Un des grands inconvénients des tests est qu'aucun test n'est parfait. Les tests sérologiques ne détectent parfois pas des anticorps pourtant présents (« faux négatif »). De même, ils détectent

parfois par erreur des anticorps chez des personnes qui n'en possèdent pas (« faux positif »). Cela peut se produire, par exemple, lorsque le test n'est pas en mesure de distinguer entre les anticorps du SARS-CoV-2 et les anticorps du coronavirus responsable du rhume. S'agissant du test sérologique Cellex décrit dans l'encadré, la probabilité d'obtenir un faux négatif est de 6,2 %, tandis que celle d'obtenir un faux positif est de 4 %. qu'est-ce que cela signifie ?

Les anticorps humains

Notre corps produit cinq sortes d'anticorps, appelés IgM, IgG, IgA, IgD et IgE (où « Ig » signifie immunoglobuline, un autre terme désignant les anticorps^a). Ils sont tous spécifiques aux mêmes antigènes viraux, mais se distinguent par leur structure moléculaire et par leur fonction lors de la réponse immunitaire, notamment en pénétrant des tissus différents ou en s'attaquant aux agents pathogènes de façons différentes. Les premiers anticorps sont libérés avant même que les lymphocytes B aient subi la recombinaison somatique et ne sont donc pas vraiment spécifiques à l'antigène. Le premier anticorps à être produit et libéré par les lymphocytes B lorsqu'ils sont activés est l'IgM. L'IgM présente 10 sites de liaison lui permettant de se lier aux antigènes viraux. Elle peut donc se lier solidement au virus en dépit de son manque de spécificité et constitue la première ligne de défense du système immunitaire adaptatif. Elle peut être repérée très tôt dans l'infection. Le deuxième anticorps essentiel dans la réponse immunitaire au SARS-CoV-2 est l'IgG, qui est beaucoup plus petite que l'IgM et peut passer du sang dans les tissus. Elle ne peut être détectée que plus tard dans l'infection. Les tests sérologiques visent principalement à détecter ces deux anticorps.

a. Pour une courte présentation des anticorps, vous pouvez consulter l'article « Un aperçu du monde des virus humains ».

Comparaison des tests

Test RT-PCR	Test sérologique
Détecte le virus	Détecte les anticorps
Fonctionne très tôt dans l'infection	Fonctionne a posteriori
Doit être réalisé en laboratoire	Certains tests sont disponibles sous forme de petits kits
Prend du temps	Certains tests sont très rapides
Ne peut pas repérer une infection passée	Peut repérer une infection passée

Supposons que nous testons 10 000 personnes, dont 1 % possèdent des anticorps contre le virus. Sur les 100 personnes qui ont été infectées, 94 seront considérées comme immunisées par le test (en partant du principe, pour simplifier, qu'avoir des anticorps revient à être immunisé, mais souvenez-vous que la réalité est plus complexe). Parmi ces personnes, 6 seront considérées comme non immunisées par erreur : elles obtiendront un faux négatif. Plus problématique : 396 des 9900 personnes ne possédant pas d'anticorps recevront un faux positif (le test indiquera que la personne est immunisée alors que ce n'est pas le cas). Cela signifie que sur les $396 + 94 = 490$ personnes obtenant un résultat positif, seulement 94 sont réellement immunisées. Autrement dit, la probabilité qu'une personne ayant obtenu un résultat positif soit réellement immunisée est de seulement $94/490 \approx 19\%$. Cependant, dans les groupes présentant une proportion plus élevée de personnes immunisées, les résultats du test sont plus fiables. Par exemple, si 20 % de la population est immunisée, la probabilité qu'un résultat de test soit correct est d'environ 85 %. De plus, en testant les mêmes personnes à plusieurs reprises, il est possible de réduire le taux d'erreur. Reprenons notre exemple où 1 % de la population est immunisée. Si la même personne est testée deux fois et qu'elle obtient deux résultats

positifs, la probabilité qu'elle soit vraiment immunisée est d'environ 85 % (en supposant que les résultats du test sont indépendants, ce qui n'est pas toujours le cas). Si la même personne

est testée trois fois et obtient trois résultats positifs, la personne a 99 % de chances de posséder des anticorps.

Tests sérologiques rapides

En guise d'exemple de test sérologique, nous décrivons ici le fonctionnement du test mis au point par l'entreprise Cellex™. Il est réalisé en laboratoire à partir d'un échantillon de sang prélevé (ou de plasma ou de sérum). L'échantillon sanguin est placé dans un puits contenant les antigènes du virus préparés (ils ont été couplés à des nanoparticules d'or). Si les anticorps sont présents dans le sang, ils se lieront aux antigènes. Le puits contient également des anticorps de lapin, qui présentent des différences structurales avec les anticorps humains, eux-aussi couplés à des nanoparticules d'or. Ce complexe liquide migre ensuite sur une membrane par capillarité. La membrane présente deux lignes de test, une pour l'IgM et une pour l'IgG, et une ligne de contrôle. Les lignes de test sont constituées d'anticorps dits anti-humain, des molécules qui retiennent les anticorps humains.

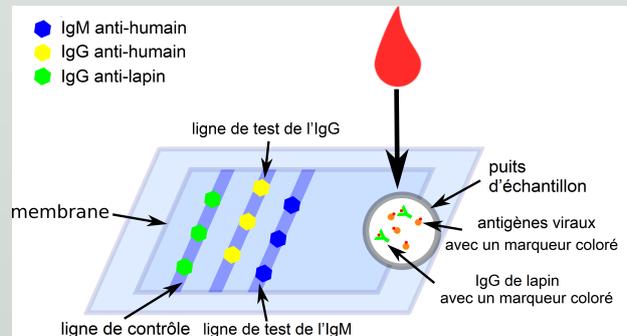


Fig. 5 : Schéma d'un test sérologique rapide

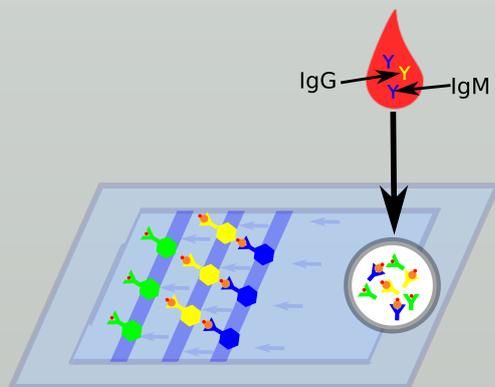


Fig. 6 : Liaison des anticorps aux lignes de test et de contrôle

Lorsque le liquide passe, les anticorps, s'ils sont présents, se lient à la ligne de test correspondante. Comme les anticorps transportent les antigènes viraux nantis de particules d'or, ces dernières s'accumulent au niveau de la ligne et une ligne rouge apparaît. Si le sang ne contient pas d'anticorps, la ligne reste invisible. La ligne de contrôle contient des anticorps anti-lapin qui se lient aux anticorps de lapin, et la ligne de contrôle devient rouge. Si ce n'est pas le cas, nous pouvons en conclure que le liquide n'a pas migré correctement sur la membrane et que le résultat du test n'est pas fiable.

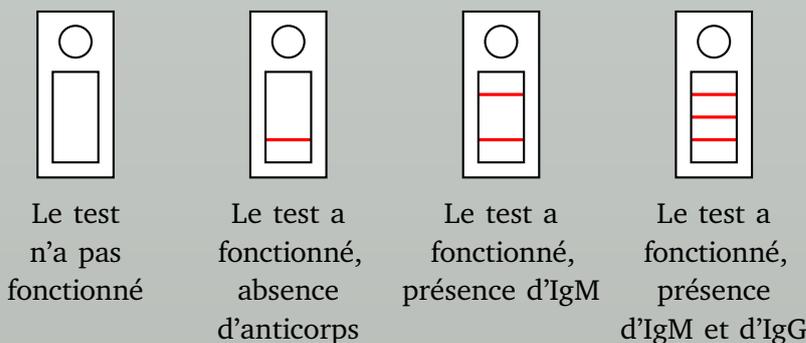


Fig. 7 : Résultats possibles et interprétation

Dans l'ensemble, il est évident que ces tests ne sont pas adaptés s'il s'agit de tester l'ensemble de la population, étant donné que la prévalence des anticorps est encore faible. Toutefois, dans des situations particulières, ils peuvent s'avérer très utiles, par exemple pour des études de cohorte comprenant des tests à répétition.

Conclusion

Pour le moment, nous ne savons pas à quoi les prochains mois ressembleront, ni quand et comment nous pourrions commencer à reprendre

une vie normale. Cependant, les connaissances concernant le virus s'accumulent à une vitesse impressionnante. Des scientifiques travaillent dans le monde entier pour en apprendre plus sur sa biologie afin de trouver des traitements et de mettre au point un vaccin. D'autres essaient d'évaluer l'efficacité des mesures de contrôle et de déterminer quelles stratégies sont les plus prometteuses pour contenir l'épidémie tout en assouplissant les règles strictes de confinement ou en y mettant fin. Ces immenses efforts sont fondamentaux pour éradiquer le virus et reprendre une vie normale.

Autres ressources utiles

- Un ensemble de documents sur la crise du coronavirus (multilingue) : http://web.evolbio.mpg.de/evoltheo_corona
- Vidéo de Vaughn Cooper (université de Pittsburgh) sur l'évolution actuelle du SARS-CoV-2 (en anglais) : www.youtube.com/watch?v=7gCY9tP981I&feature=youtu.be
- Propagation du SARS-CoV-2 dans le monde (en anglais) : <https://nextstrain.org/ncov>
- Vidéo produite par Olivia Pham sur la propagation du SARS-CoV-2 à partir du rapport Nextstrain (voir lien précédent) (en anglais) : www.youtube.com/watch?v=_re0HORRLZ8
- Vidéo de Pleuni Pennings (université d'État de San Francisco) et de ses collègues intitulées « How does SARS-CoV-2 spread? » (Comment le SARS-CoV-2 se propage-t-il?) : <https://abetterscientist.wordpress.com/2020/03/28/new-video-about-how-sars-cov2-spreads>
- Un texte de Trevor Bedford sur la propagation secrète du SARS-CoV-2 à Seattle (en anglais) : <https://bedford.io/blog/ncov-cryptic-transmission>
- Un article sur les anticorps et l'immunité contre le SARS-CoV-2 (en anglais) : <https://www.statnews.com/2020/04/20/everything-we-know-about-coronavirus-immunity-and-antibodies-and-plenty-we-still-dont>

Remerciements

Je remercie Barbora Trubenová pour les figures sur la RT-PCR, la RT-PCR en temps réel et les tests sérologiques, Jenna Gallie pour ses explications concernant les effets de la Taq polymérase sur la sonde émettrice, Sally Otto, Ailene MacPherson, Barbora Trubenová et Kristína Hudáková pour leurs nombreux commentaires avisés et Yvonne Kemper pour la relecture de cet article.

Les chercheurs en apprennent davantage sur le SARS-CoV-2 tous les jours. Cet article n'est qu'un instantané. À mesure que nos connaissances s'approfondissent, nous pourrions nous rendre compte que certains aspects sont différents de ce que nous pensions précédemment et que les informations présentées ici sont obsolètes.