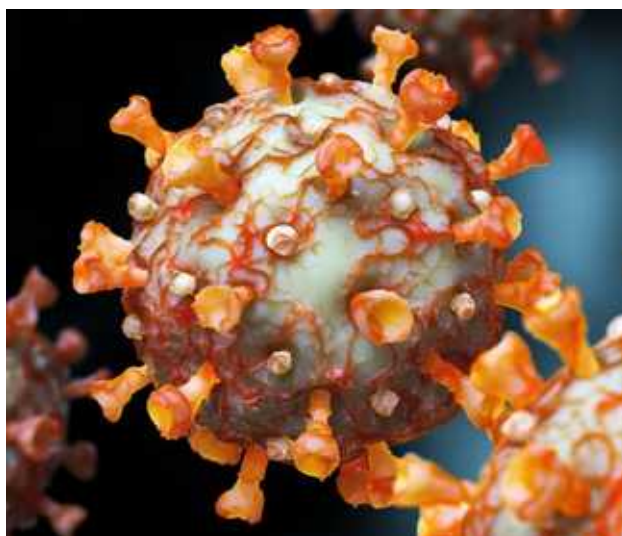


## Coronavirus : ce qu'on sait... et ce qu'on ne sait toujours pas



*Jamais sans doute dans l'histoire de la médecine un virus n'aura été autant étudié : le SARS-CoV-2 et la maladie qu'il provoque, le Covid-19, auront fait l'objet, en l'espace de six mois, de près de 132.000 articles ou prises de position scientifiques ! A la lumière de ce déluge de publications, le point sur les dernières découvertes - et ce qui reste à découvrir - en quatre questions clés.*

### Coronavirus : ce que l'on sait du tueur...

#### 1. Une transmission aérienne est-elle possible ?

Attraper le Covid-19 rien qu'en respirant l'air ambiant, en dehors de tout contact rapproché avec une personne malade ? Cette question fait débat depuis que l'Organisation mondiale de la santé a déclaré, en juin, que « la possibilité d'une transmission par voie aérienne dans les lieux publics clos, particulièrement bondés, ne peut être exclue ». D'autant que, le mois suivant, une étude publiée dans la revue « Clinical Infectious Disease » a montré que des particules d'ARN viral étaient présentes dans des échantillons d'air récoltés au sein d'un hôpital londonien.

Le fait est que tout individu qui parle, tousse ou éternue émet entre 40.000 et 100.000 gouttelettes d'une taille et d'un poids variables. Les plus grosses, les postillons, d'une centaine de microns, retombent sur le sol dans un rayon restreint autour de l'émetteur. Mais les plus fines, d'une dizaine de microns, sont au contraire assez légères pour rester en suspension dans l'air. Si la contamination se fait principalement par les postillons, les petites gouttelettes, qualifiées d'« aérosols », pourraient aussi y contribuer, dans la mesure où il a été établi que le virus peut survivre à l'air libre deux à trois heures en milieu sec et jusqu'à trois jours en milieu humide. Inhalés, les aérosols sont assez petits pour pénétrer profondément dans l'organisme, jusque dans les alvéoles pulmonaires, alors que les postillons restent bloqués dans les voies aériennes supérieures (nez et gorge).

Point important: cette transmission aérienne via les aérosols, susceptible de se faire sur des distances plus grandes que via les postillons, est surtout à redouter dans les milieux confinés, beaucoup plus qu'à l'extérieur, où l'air est brassé. « On peut raisonnablement penser que ce mode de transmission par aérosols explique les très forts taux de contamination observés sur des bateaux de croisière comme le 'Diamond Princess' ou des porte-avions comme le 'Charles-de-Gaulle' », relève le professeur Patrick Berche, ancien directeur général de l'Institut Pasteur de Lille et membre de l'Académie de médecine.

## 2. Quelles séquelles après la maladie ?

Avec un recul de plusieurs mois, on commence à en savoir plus sur les séquelles laissées par un épisode de Covid-19 aux anciens malades. « Ces séquelles sont assez fréquentes, surtout chez les patients qui ont dû être hospitalisés, en particulier s'ils sont passés par un service de réanimation », commente Patrick Berche, qui a participé à la rédaction du communiqué publié, le 14 juillet, par l'Académie de médecine sur cette question .

Deux types de séquelles sont à distinguer. Le premier regroupe celles liées à des lésions de divers organes. Parmi elles, ce sont les lésions pulmonaires qui arrivent en tête : elles peuvent être à l'origine d'une fibrose pulmonaire et évoluer vers une insuffisance respiratoire chronique. Mais les poumons ne sont pas les seuls organes possiblement touchés. On observe aussi des atteintes du système nerveux (encéphalites, AVC...), du coeur (infarctus du myocarde, troubles du rythme cardiaque...) et des reins (insuffisance rénale chronique...).

A ces séquelles lésionnelles peuvent s'en ajouter d'autres, dites fonctionnelles, qui présentent le plus souvent un caractère cyclique. Ce sont les accès de fatigue aussi subits qu'intenses, la toux, les douleurs musculaires et/ou articulaires ou encore les troubles gastro-intestinaux, auxquels une minorité d'anciens malades reste sujette par intermittence longtemps après que leur organisme s'est débarrassé du virus.

Pour Patrick Berche, « ces séquelles fonctionnelles font penser à une maladie immunologique », liée à un dérèglement du système immunitaire mis à mal par l'intrusion du virus. Cette maladie chronique séquellaire sans virus concernerait un pourcentage non négligeable de patients, qu'il faudra prendre en charge.

## 3. Une première infection immunise-t-elle le malade ?

C'est désormais un fait bien établi : l'infection par le SARS-CoV-2 entraîne une forte réponse immunitaire qui est le plus souvent efficace et explique que 85 % des patients guérissent spontanément, sans voir leur maladie dégénérer à partir du 6e ou 7e jour en une forme grave entraînant une détresse respiratoire. Mais, qu'ils aient développé une forme grave ou non, ces anciens malades, une fois rétablis, sont-ils protégés ? Et, si oui, pour combien de temps ? Ici s'arrêtent les certitudes et commencent les conjectures...

Qu'une première infection confère bel et bien une certaine forme de protection, c'est ce que suggèrent les simples statistiques : même si trois cas de réinfection ont été récemment signalés par les médias (l'un, asymptomatique, à Hong Kong, deux autres, bénins, aux Pays-Bas et en Belgique), cela demeure infinitésimal par rapport aux quelque 24 millions de personnes contaminées dans le monde, et aucun des cas suspectés n'a encore été confirmé par une étude en bonne et due forme. Cependant, les médecins savent qu'il existe de nombreux cas de patients qui, après avoir été testés positifs lors d'un test virologique (ou avoir développé des symptômes caractéristiques, tels que l'agueusie, ne laissant guère de doute sur le diagnostic), ont ensuite été testés négatifs lors d'un test sérologique, comme s'ils n'avaient jamais développé d'anticorps ou que ceux-ci avaient entre-temps disparu.

De fait, une étude parue en juillet dans « The New England Journal of Medicine » a montré que, chez des malades légèrement atteints, les IgG, ou anticorps neutralisants, disparaissaient rapidement (en moins de trois mois). Ces anticorps IgG, plus spécifiques que leurs cousins les IgM, constituent un rempart efficace contre le virus : des expériences réalisées sur des macaques, primate génétiquement proche de l'homme, ont montré qu'il était impossible de les réinfecter lorsque leurs taux d'IgG étaient élevés ( étude publiée dans « Science » le 14 août ). Le fait que ces anticorps neutralisants puissent disparaître rapidement de l'organisme ne signifie pas pour autant que l'on se retrouve à nouveau complètement désarmé face au virus. « Quand bien même leurs IgG auraient disparu, les personnes infectées une première fois conservent un type particulier de lymphocytes T, dits 'mémoire', qui reconnaîtraient le virus et stimuleraient une réponse cellulaire et humorale avec nouvelle production d'anticorps IgG », explique le professeur Berche.

En outre, il ne faut pas oublier l'immunité innée, dont le rôle est encore mal connu dans le cas du Covid-19. Pourquoi 30 % des contaminés ne développent-ils aucun symptôme de la maladie et sont-ils des porteurs sains du virus ? Cette question reste pour l'instant sans réponse. Mais certains scientifiques, dont le professeur Berche, estiment que ce mystère a peut-être partie liée avec l'immunité innée, qui pourrait être particulièrement efficace chez les porteurs sains. Leur hypothèse est que leur très bonne immunité innée, en recrutant immédiatement, sur le lieu de l'infection, suffisamment de cellules phagocytaires pour tuer le virus « dans l'oeuf », leur permettrait de sortir indemnes d'une infection, peut-être même sans avoir eu à développer des anticorps spécifiques.

#### **4. Le virus, en mutant, va-t-il devenir moins virulent ?**

C'est ce qui se passe ordinairement dans le décours des épidémies, la grippe espagnole de 1918-1919 faisant à cet égard figure d'exception. Une évolution logique si l'on considère que le virus, « programmé » pour proliférer le plus possible, n'a aucun « intérêt » à tuer trop rapidement ses organismes hôtes. Le SARS-CoV-2 s'inscrira-t-il dans ce cadre général ? C'est encore trop tôt pour le dire, même si un nombre croissant d'études s'intéressent à ces mutations, à la lumière des plus de 30.000 séquences du génome du virus dont on dispose. Jusqu'ici, et bien que doté d'un long brin d'ARN (il comporte 30.000 bases, à comparer aux 13.000 bases du virus de la grippe), le SARS-CoV-2 n'a que très peu muté. Une grande stabilité qu'il doit à l'efficacité de son système d'autoréparation de son ARN.

« On n'a dénombré que 7.551 mutations, dont l'essentiel dans la 'zone silencieuse' du génome, et seulement 14 dans le gène Spike [le gène codant pour la protéine du même nom, servant au coronavirus à s'arrimer aux cellules humaines, NDLR] », indique Patrick Berche. Parmi ces 14 mutations, l'une d'entre elles, dénommée « D614G », a été particulièrement étudiée. Au moins trois études (deux postées dans l'archive bioRxiv le 20 juin et le 22 juillet et la troisième publiée dans « Cell » ) ont conclu qu'elle se traduisait par une plus grande infectivité du virus, mais son effet en termes de moindre virulence, bien qu'évoqué par certains infectiologues, n'a pu être démontré et demeure à l'état d'hypothèse. « Raison pour laquelle les mesures barrières doivent continuer d'être impérativement respectées », insiste Patrick Berche.