

Évolution du SARS-CoV-2 face au système immunitaire de son hôte

« Rien n'a de sens en biologie, si ce n'est à la lumière de l'évolution ».
Theodosius Dobzhansky (1900 – 1975)

Hélène Banoun, juillet 2020

Évolution du SARS-CoV-2 face au système immunitaire de son hôte
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02886806>

EVOLUTION OF SARS-COV-2 IN RELATION TO THE HOST IMMUNE SYSTEM.
<http://ssrn.com/abstract=3637909>

https://www.researchgate.net/profile/Helene_Banoun/research

RÉSUMÉ

Comment expliquer l'évolution temporelle de la pandémie ?

Une analyse des courbes de l'épidémie au stade tardif montre dans le monde entier l'évolution vers la bénignité du virus. On observe une augmentation prolongée des nouveaux cas avec une baisse régulière des cas graves et des décès.

Il a été suggéré une immunité croisée avec les coronavirus de rhumes banals. Celle-ci mettrait en jeu des séquences virales codant pour la spike protéine mais aussi et de façon importante pour des protéines non structurales qui pourraient interagir avec la réponse immunitaire cellulaire (CD4+ et CD8+).

Les mutations de la séquence de l'ARN viral observées au cours de la Covid-19 concernent également des régions impliquées dans l'interaction du virus avec les cellules du système immunitaire de son hôte. Il semblerait que le virus émergent s'est adapté au système immunitaire de son hôte en modifiant sa transmissibilité et/ou sa virulence. Le virus s'adapte par sélection naturelle au système immunitaire de son hôte (la population humaine) ; c'est l'ensemble de ces adaptations individuelles qui produit l'évolution globale du virus au cours de l'épidémie. Cette hypothèse est cohérente avec la Théorie de l'Évolution qui permet souvent de résoudre des énigmes en biologie.

Introduction

Beaucoup de questions concernant la progression de la Covid-19 depuis l'émergence du virus SARS-CoV-2 restent sans réponse.

L'histoire récente ne doit pas être négligée : les connaissances acquises lors de l'épidémie de SARS de 2003-2004 et la biologie des coronavirus communs pouvaient laisser prévoir certains aspects cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques du SARS-CoV-2 (Freytmuth et al., 2009, Groneberg et al., 2004) : le SARS-CoV avait commencé sa course en novembre 2003 et l'épidémie avait été déclarée terminée fin juin 2004 (avec quelques rares cas bénins retrouvés jusqu'en janvier 2004).

Il semble que les hypothèses explicatives actuellement avancées ne s'y réfèrent pas assez : le rôle de l'**immunité croisée** avec les autres coronavirus (virus des rhumes banals) a été évoqué en 2004 à la suite de l'épidémie de SARS-CoV-1 de 2003 (Gioia et al., 2004). En 2020 avec le SARS-CoV-2, ce phénomène a été également retrouvé.

Les données épidémiologiques de la Covid-19 à la fin du printemps 2020 peuvent faire douter de la stabilité du virus concernant sa pathogénicité. Comme toujours en biologie la théorie de l'évolution peut nous éclairer.

IMMUNITÉ CROISÉE ENTRE COVID ET AUTRES INFECTIONS À CORONAVIRUS

Il s'agit de l'immunité cellulaire (pour les coronavirus banals, SARS et MERS, les anticorps disparaissent au bout de 2 à 3 ans, l'immunité cellulaire persiste 11 ans. (Ng et al., 2016)

En effet, le rôle de l'immunité humorale n'a pas été démontré dans cette immunité croisée. Une publication d'avril 2020 (Pinto et al. 2020) teste un anticorps monoclonal isolé chez un patient survivant du SARS-Cov-1 de 2003 et tente de montrer une neutralisation croisée du SARS-CoV-2 de 2019. Cet anticorps monoclonal est dirigé contre le domaine de liaison de la spike protéine présente à la surface du virus et caractéristique des coronavirus. Mais il s'agit de pseudovirus (recombinant entre MLV – murine leukemia virus et SARS) ; ils étudient la neutralisation *in vitro* sur cellules Vero transfectées avec l'ACE2 humain (donc un seul « récepteur » du virus). Donc cette étude trop éloignée de ce qui pourrait se passer *in vivo* ne peut pas prouver une immunité humorale croisée entre SARS-CoV-1 et SARS-Cov-2.

Il faut donc se tourner vers l'immunité cellulaire contre ce virus.

Rappel sur l'immunité cellulaire

Les cellules CD4+ et CD8+ sont des effecteurs de l'immunité cellulaire et coopèrent avec les

lymphocytes B responsables de la production d'anticorps et donc de l'immunité humorale. Ces cellules sont activées lors d'une infection. Ces 2 types cellulaires synthétisent des cytokines ayant différents rôles. Les CD8+ sont plutôt des lymphocytes « tueurs » capables de détruire les cellules infectées par cytolyse et de produire des cytokines nécrosantes, les CD4+ produisent plutôt des interférons et interleukines qui sont des cytokines effectrices des réponses Th1 (orientées vers l'immunité cellulaire) et Th2 (orientées vers la production d'anticorps). Ces cellules sont responsables aussi bien des effets bénéfiques (élimination des pathogènes) que délétères (immunopathologie).

Le rôle de l'**immunité croisée** avec les autres coronavirus (virus des rhumes banals) a été évoqué en 2004 à la suite de l'épidémie de SARS-CoV-1 de 2003 (Gioia et al., 2004)

En avril 2020, à Berlin Braun et al., ont recherché la réactivité cellulaire vis à vis du SARS-CoV-2 chez des patients ayant développé une Covid-19 modérée ou sévère. Seuls les épitopes (déterminants antigéniques) de la Spike protéine ont été testés. Seules les cellules CD4+ ont été testées (pas les CD8+).

83% des patients avaient des CD4+ réactives aux épitopes de la Spike protéine. La réactivité croisée avec les coronavirus des rhumes banals concerne des épitopes de la spike différents du domaine de liaison du récepteur. Tous les donneurs sains (non infectés par la Covid-19) avaient des anticorps contre les HCoV (coronavirus humains banals) .

En avril 2020 **Grifoni** (Grifoni et al., 2020) étudie la réponse cellulaire de jeunes adultes exposés au SARS-CoV-2 et ayant développé une infection bénigne ou modérée. La réponse des cellules CD4+ et CD8+ est retrouvée respectivement chez 100% et 70% des convalescents. Cette réactivité est dirigée contre tous les épitopes testés (qui concernent les protéines structurales et non structurales) et elle est proportionnée à l'abondance supposée de chaque protéine dans les cellules infectées. Donc la réactivité n'est pas uniquement dirigée contre la protéine Spike et son domaine de liaison aux récepteurs supposés du virus dans les cellules cibles. La réactivité des CD8+ n'est pas dominée par la spike protéine. Chez la plupart des convalescents de Covid modéré, la réponse immunitaire était majoritairement de type Th1 avec très peu ou pas de réponse Th2 (la réponse Th2 est susceptible ; comme l'ADE (antibody dependent enhancement), de donner des phénomènes immunopathologiques).

Grifoni et al. ont également recherché et trouvé cette réactivité cellulaire spécifique aux antigènes du SARS-CoV-2 chez des personnes non exposées à la Covid-19 ; ce phénomène pourrait être assez répandu, la réactivité des cellules CD4+ est plus répandue que celles des CD8+8. Comment expliquer cette réactivité croisée : par la réponse cellulaire aux coronavirus des rhumes banals (HCoV). Cette réactivité est dirigée vers les parties conservées des protéines structurales et non structurales des HCoV et du SARS-CoV-2. Elle est retrouvée chez 40 à 60% des non exposés au Covid-19.

Une immunité croisée contre les rhumes banals et le SARS-CoV-2 est donc fortement probable.

En mai 2020, une équipe de **Singapour** (Le Bert et al., 2020) a recherché les cellules T spécifiques qui étaient associées à la clairance virale chez 24 malades convalescents atteints de Covid moyen à sévère.

C'est la première étude qui examine la mémoire en fonction de la protéine de la nucléocapside plutôt que de la Spike.

Les cellules T de personnes guéries du SARS de 2003 reconnaissent les épitopes de la NP (nucléoprotéine) du SARS-CoV-2. Chez des personnes exposées au SARS-2, ils ont également retrouvé une réactivité cellulaire croisée avec les HCoV des rhumes banals : elle concerne la NP et également les NSP 7 et 13 du SARS2 (contrairement aux exposés au SARS1 qui n'ont pas cette réactivité, NSP = protéines non structurales).

Et il existe une réactivité croisée des cellules CD4+ à la NP chez les individus n'ayant rencontré ni le SARS ni la Covid (également envers les NSP7 et 13, contrairement à ceux exposés au SARS ou au Covid) ; ces réactivités se retrouvent pour des épitopes communs aux SARS, Covid et coronavirus des rhumes.

Donc il existe bien une réactivité cellulaire croisée envers le SARS-Cov, les coronavirus banals et le SARS-CoV-2. 50% des non exposés (ni au SARS1 ni au SARS2) ont des cellules spécifiques de ces épitopes NSP7/13 alors que les exposés en ont rarement.

Ceci confirme les travaux de Grifoni et al. : les non exposés reconnaissent les protéines non structurales, les exposés reconnaissent la nucléocapside NP et les protéines structurales.

Hypothèse des auteurs Le Bert et al. :

La réponse cellulaire contre les protéines structurales est induite par une infection productive de virions (SARS et Covid)

La réponse cellulaire se limiterait aux épitopes ORF-1 de NSP7/13 chez les exposés (mais non infectés) aux coronavirus inconnus.

Cette réponse à ORF1 pourrait être nécessaire pour faire avorter la production de virus avant la formation de virions matures. En effet ORF1 est nécessaire à la formation de la réplicase-transférase virale .

La région ORF1 contient des domaines qui sont extrêmement conservés parmi de nombreux coronavirus. La répartition de ces virus dans différentes espèces animales pourrait entraîner des contacts périodiques avec l'homme et, par la suite, l'induction de cellules T spécifiques de l'ORF1 ayant une capacité de réaction croisée contre le SARS-CoV-2.

Les cellules T spécifiques des protéines de structure virales ont une capacité de protection dans les modèles animaux d'infection des voies respiratoires.

Cette étude montre qu'il existe une réactivité croisée avec les épitopes de la NP et des NSP (codées par la région ORF1) chez des personnes non exposées au SARS-CoV-2, donc suggère une immunité croisée entre celle dirigée contre les HCoV des rhumes banals et celle contre le SARS-CoV-2.

Ces trois études vont donc dans le même sens et tendent à prouver l'existence de cette immunité croisée entre rhumes banals et Covid-19. Cette immunité est dirigée logiquement contre des antigènes communs à tous les coronavirus et non contre les antigènes spécifiques du SARS-Cov-2. Ces antigènes communs sont retrouvés sur les protéines structurales N, M et Spike et aussi sur les protéines non structurales (dont les enzymes de réplication de l'ARN viral). Les protéines non structurales du complexe de réplication sont codées par la région ORF1 (qui représente les deux-tiers du génome du virus). Cette immunité croisée pourrait donc expliquer le faible pourcentage de malades du Covid-19 parmi la population (hormis chez les personnes âgées et les malades chroniques).

Il n'est pas étonnant de trouver cette immunité croisée d'après ce que l'on sait de la répartition des infections à coronavirus banals.

La réponse cellulaire immunitaire aux rhumes banals est inversement proportionnelle à la durée d'excrétion du virus, mais indépendante de la gravité des symptômes et du taux d'anticorps après guérison (Kirkpatrick, 1996).

Les HCov causent 15% à 20 % des rhumes chez les adultes (Greenberg, 2016)

On retrouve des HCov chez 5,4% des adultes hospitalisés pour infection respiratoire basse, chez 3 à 8% des enfants de moins de 5 ans hospitalisés avec une maladie respiratoire aiguë (Zimmerman, 2020).

En 2006 à Hong Kong, 200 hospitalisations par année et pour 100 000 enfants de moins de 5 ans étaient dues à des HCov. Les enfants, les personnes âgées et les personnes affaiblies sont les plus susceptibles d'être hospitalisées pour des symptômes respiratoires dus à des HCoV. (Van Der Hoek, 2006)

D'après une étude épidémiologique (Gaunt, 2010) ; la plupart des individus font une séroconversion aux 4 HCoV communs connus dans l'enfance et ces 4 virus sont détectés dans toutes les tranches d'âge et à une fréquence égale, ils causent des infections tout au long de la vie.

ÉVOLUTION DU VIRUS

Si on se limite à l'histoire de l'épidémie sur le sol français, des éléments récents font apparaître que le virus est arrivé en octobre-novembre 2019. Les premiers cas officiellement recensés en France (Stoecklin et al., janvier 2020,) datent de mi janvier, en Allemagne de fin janvier (Rothe, mars 2020), cependant un médecin alsacien pense avoir vu des cas douteux (a posteriori) en novembre 2019 (Schmitt, mai 2020) avec une progression très lente et une flambée à partir de fin février. Lors des Jeux Militaires à Wuhan à la mi-octobre, 2019 des athlètes européens pourraient avoir été infectés et ont développé de curieux syndromes grippaux (RTL, mai 2020 , France TV, mai 2020, Gouv.fr, octobre 2019). Un médecin italien a aussi recensé des cas douteux dès novembre 2019 (Remuzzi, 2020).

De plus une récente étude d'Harvard (Nsoesie et al., 2020), montre une augmentation importante du trafic hospitalier et des recherches internet sur les symptômes associés au Covid dès la fin de l'été 2019 dans la région de Wuhan. En particulier les symptômes gastro-intestinaux associés au Covid pourraient expliquer que le début de l'épidémie a échappé au système de surveillance des infections respiratoires. D'ailleurs il est montré que les enfants pouvaient transmettre le virus par voie fécale et non par excrétion respiratoire (Yi Xu et al., mars 2020) L'horloge moléculaire qui donne une estimation de la date d'apparition du virus indique une émergence entre août et décembre 2019 (Van Dorp et al., sept 2020) mais cette horloge mutationnelle n'est pas si précise. Par exemple, la vitesse de l'horloge (mutations/unité de temps) peut varier quand l'épidémie s'étend. Et l'horloge est calibrée à partir de la vitesse de mutation des souches virales disponibles et non des souches initiales. (Sonigo P, 2020)

Il serait donc possible que l'émergence du virus date de la fin de l'été 2019 en Chine et que celui-ci ait pénétré dès octobre 2019 (ou plus tôt?) en Occident. Pourquoi le pic visible s'est étalé seulement de décembre à février en Chine et de début mars à fin avril en France? L'IHU de Marseille qui a commencé à tester en masse fin janvier a observé les premiers cas positifs fin février 2020 (IHU, 2020). Le même phénomène pourrait être retrouvé dans le monde entier puisque la diversité génomique de la population mondiale du SARS-CoV-2, récapitulée dans de nombreux pays, indique que la maladie s'est répandue dans le monde entier probablement dès le début de la pandémie (Van Dorp et al., 2020)

Les autorités et la majorité des scientifiques s'accordent sur l'effet des mesures sanitaires drastiques qui auraient interrompu la circulation du virus. C'était aussi le cas en 2003-2004. Si le virus était présent dès octobre 2019 en Europe, on voit mal comment le confinement à partir de la mi-mars aurait pu avoir un effet. De même, si le virus a émergé en Chine dès l'été 2019, comment le confinement imposé fin janvier 2020 aurait pu modifier la course du virus. Les mesures sanitaires sont bien sûr défendues par ceux qui les ont promues (Imperial College, Flaxman et al., mars 2020, juin 2020, Okell et al., mars 2020) et toujours par des modélisations mathématiques (Acemoglu et al. Mai 2020), la confrontation des modélisations à la réalité de ce qui s'est produit semblant poser problème.

Il est d'ailleurs paru de nombreuses études montrant que le confinement strict de toute la population n'est pas responsable du déclin de l'épidémie : à ne pas confondre avec l'isolement des malades et la protection ciblée des personnes fragiles. Ces études envisagent l'effet du confinement sous différents angles mais elles vont toutes dans le même sens. Elles reposent contrairement aux modélisations déjà citées, sur les analyses des données recueillies au cours de l'épidémie. (Toussaint 13juin 2020 ; Zelman, 26 mai 2020 ; Pech de Laclause et al ; Andolfatto et Labbé, 5 juin 2020 ; Aslangul, 5 juin 2020 ; Andolfatto et Labbé, 22 juin 2020 ; Le Bourg et al. ; Götzsche ; Wittkowski; Raude, avril 2020; Nordmann, 2 mai 2020 ; Meunier T.A.J. 2020 ; Crowe, 20 juin 2020)

Les explications reposant sur des modélisations mathématiques du R_0 et du kappa (facteur de dispersion) semblent insuffisantes pour expliquer la courbe de l'épidémie (Korsia-Meffre, juin 2020).

Une analyse des courbes de l'épidémie au stade tardif montre dans le monde entier l'évolution vers la bénignité du virus. On observe une augmentation prolongée des nouveaux cas

avec une baisse régulière des cas graves et des décès. Il est important de se fonder sur l'allure des courbes et non sur les chiffres bruts de cas ou de décès (même dans les pays où il existe des statistiques fiables de grands écarts existent selon les méthodes de comptage, exemple en France sur le Point épidémiologique hebdomadaire Santé Publique du 18 juin 2020, on lit « 11 016 certificats de décès contenaient une mention de COVID-19 parmi les causes médicales de décès renseignées » et plus haut « Entre le 1er mars et le 16 juin 2020, 29 547 décès de patients COVID-19 ont été rapportés à Santé publique France » (Santé Publique France, juin 2020)

L'évolution de la population virale face au système immunitaire de son hôte (la population mondiale) pourrait expliquer les « accélérations » et « ralentissements » du virus comme évoqué par Pierre Sonigo pour l'évolution du Sida chez un individu donné (« Ni Dieu, ni gène », Ed Seuil, 2005).

Il est admis que le virus émerge suite à des recombinaisons qui lui permettent de franchir la fameuse « barrière des espèces » ; ensuite des délétions et mutations lui permettent de s'adapter continuellement à son hôte (Freythum et al., 2009)

Une petite précision vocabulaire s'impose : le mot virus désigne la population virale qui rassemble tous les virions (individus virus) .

Chaque fois qu'un nouvel individu humain est infecté, une quantité plus ou moins importante de virions est produite en fonction de la réponse immunitaire innée immédiate. Cette population de virions s'adapte par sélection naturelle au système immunitaire de son hôte (en particulier aux « récepteurs » du virus) ; c'est l'ensemble de ces adaptations individuelles qui produit l'évolution globale du virus au cours de l'épidémie. Le terme « immunité » désigne en même temps un processus et un résultat ; il y a course évolutive entre la population virale et l'immunité comme processus produit par la population humaine. Cette hypothèse est cohérente avec la Théorie de l'Évolution qui permet souvent de résoudre des énigmes en biologie. Elle rejoint les thèses de JJ Kupiec sur l'ordre apparent à l'échelle macroscopique qui résulte d'un désordre au niveau moléculaire. (« Et si le vivant était anarchique ? », 2019)

Le virus se transmet au début de la maladie donc avant d'avoir éliminé son hôte.

Il s'agit d'une interaction stochastique au niveau des milliards de virions en face des milliards de cellules immunitaires de l'hôte chaque fois qu'un humain est infecté.

Les virions qui présentent des antigènes reconnus avec une forte affinité par les cellules de l'hôte (immunité croisée avec les autres coronavirus) sont contre sélectionnés. En effet ils sont détruits plus vite que les autres par ces cellules.

Seuls les virions qui ne réagissent pas (ou moins) avec ces cellules vont pouvoir se multiplier et seront donc sélectionnés. Donc chaque fois qu'un humain est infecté les virions qu'il va transmettre auront muté par rapport à ceux qui l'ont infecté. Ainsi au niveau macroscopique il apparaîtra des mutations dans la population virale globale qui iront dans le sens d'une adaptation au système immunitaire global de l'hôte. Ces mutations sont des homoplasies : elles sont apparues indépendamment et résultent d'une convergence évolutive.

Les phénomènes immunopathologiques semblent responsables de la gravité de la maladie (pour le SARS1 :Cameron, 2007 et pour le SARS-2 Vabret, 2020, King, 2020. Grifoni et al., 2020.). Les virions qui stimulent moins ces phénomènes, en interagissant moins avec les cellules immunitaires, seraient sélectionnés et le virus évoluerait vers un phénotype bénin.

Voici les observations qui pourraient étayer cette hypothèse

Déjà en avril 2020, une modélisation fondée sur l'évolution de la population virale par rapport au système immunitaire de son hôte avait été tentée. (Dimaschko et Podolsky, avril 2020). Cette étude modélise l'épidémie dans différents pays en tenant compte de l'évolution de la population virale vers moins de transmissibilité et moins de virulence ; les modèles sont comparés aux courbes réelles dans le monde, en Russie, aux USA, en Corée du sud, en Allemagne, Espagne, Italie. La comparaison confirme que l'épidémie se développe en fonction de l'évolution du virus et non de l'immunité de groupe acquise par la population humaine. L'évolution naturelle de la

population virale au contact de son hôte rend compte des courbes observées.

L'étude de l'évolution de la séquence du SARS-CoV en 2003-2004 avait déjà suggéré que des mutations apparues au cours de l'épidémie pouvaient expliquer son histoire (Drösten, 2018) (mutation dans la région de l'ORF8). Déjà en 2003 le premier SARS avait évolué rapidement au niveau de l'ORF8, par une délétion provoquant une répllication moins active et une atténuation de la virulence. « L'ORF8 est l'un des gènes les plus pertinents dans l'étude de l'adaptation virale potentielle à l'homme. Une délétion de 29 nucléotides au sein de l'ORF8 s'est produite dans toutes les souches impliquées dans la phase moyenne et tardive de l'épidémie humaine. Les protéines codées par l'ORF8 du SARS facilitent la répllication virale quel que soit le système cellulaire de l'hôte. La réduction de l'aptitude initiale est une condition à laquelle on peut s'attendre dans les épidémies zoonotiques de stade précoce, lorsque le virus n'est pas encore adapté au nouvel environnement de l'hôte ». Cui et al. 2019 notent également que la région ORF8 pourrait être impliquée dans la pathogénicité du virus.

En 2020, pour le SARS-CoV-2, plusieurs études confirment cette tendance du virus à évoluer vers moins de virulence. Dès avril 2020 Van Dorf et al., montrent que des mutations se sont accumulées indépendamment (par convergence évolutive) au cours de l'évolution temporelle de l'épidémie, elles portaient sur la région ORF1 (qui code pour la NSP6, protéine non structurale) et qui contient des homoplasies (mutations apparues de façon indépendante) importantes pour l'adaptation à l'homme. Cette région recouvre un peptide présumé réagir avec les cellules CD4+ et CD8+ de l'immunité cellulaire adaptative.

Bien que la réponse immunitaire au SRAS-CoV-2 soit encore mal comprise, les rôles clés des cellules T CD4, qui activent les cellules B pour la production d'anticorps, et des cellules T CD8 cytotoxiques, qui tuent les cellules infectées par le virus, sont connus pour être importants dans la médiation de la clairance dans les infections virales respiratoires. Comme la plupart des agents pathogènes (mais pas tous) capables de provoquer une épidémie à l'échelle d'une pandémie, le SARS-CoV-2 est selon toute probabilité d'origine zoonotique. Cela signifie que le SARS-CoV-2 pourrait ne pas être adapté à son nouvel hôte humain, ce qui expliquerait l'accumulation de mutations dans la zone responsable de cette adaptation.

En avril 2020 également, une équipe en Arizona (Holland et al., mai 2020) a également retrouvé une délétion dans la région ORF7 par rapport aux séquences décryptées au début de l'épidémie à Wuhan. Cette délétion a été retrouvée à partir d'un pool de 382 séquences prélevées en phase tardive en Arizona. Elle concerne 81 nucléotides et 27 aminés correspondants dans une région qui pourrait être importante pour l'adaptation du virus à l'homme (car proche de la région ORF8 repérée en 2003)

À nouveau en avril 2020, une équipe de Singapour a retrouvé en phase tardive de l'épidémie une délétion dans la région de l'ORF8 (cette délétion a été retrouvée fin février 2020 à Singapour ce qui correspond à la phase tardive pour l'Asie) (Su et al., mars 2020). Les auteurs suggèrent également que la délétion majeure révélée dans cette étude pourrait conduire à un phénotype atténué du SRAS-CoV-2.

En juin 2020 est annoncée une publication italienne par le Pr Massimo Clementi de Milan (Il Giornale, juin 2020), qui aurait trouvé également des mutations potentiellement responsables de l'atténuation du virus au cours de l'épidémie en Italie.

Les mutations de la séquence de l'ARN viral observées dans ces récentes études concernent donc des régions impliquées dans l'interaction du virus avec les cellules du système immunitaire de son hôte. Il semblerait que le virus émergent s'est adapté au système immunitaire de son hôte en modifiant sa transmissibilité et sa virulence. Cette adaptation se serait faite par à-coups : tout d'abord dans la région de Wuhan, après une phase de relative latence caractérisée par une épidémie de syndromes mal définis en été 2019 jusqu'à la flambée de SARS en décembre. De même, arrivé en Occident en automne 2019, le virus aurait fait son chemin à travers une population génétiquement et aurait fini par flamber en mars 2020 après avoir acquis des mutations favorisant sa transmissibilité et sa virulence respiratoire. Tout ceci ne peut que rester spéculatif puisque les mutations entre le moment de son émergence supposée et le début de la flambée ne pourront jamais

être étudiées, faute de séquences génomiques recueillies pendant la période de « latence ».

Ceci est aussi observé pour le virus de la grippe qui est adapté à l'homme et n'est pas un virus émergent. Au cours de l'hiver 2018-2019, au Canada, il a été observé une dérive antigénique du sous-type H1N1 au sous-type H3N2 entre janvier et mars 2019. Cette dérive permet au virus d'atteindre des populations différentes selon leur âge ; en effet il a été démontré un phénomène d'imprégnation antigénique pour la grippe : les individus sont plus ou moins sensibles à tel ou tel sous-type selon leur âge et selon le sous-type rencontré la première fois dans leur vie (Gagnon et al.) . Ici aussi on peut interpréter ceci comme une évolution du virus face au système immunitaire de l'hôte, le virus revenant cette fois-ci à un sous-type déjà apparu précédemment, contrairement au cas du SARS-CoV-2, virus émergent.

CONCLUSION

Il n'est pas impossible que tous les coronavirus des rhumes banals, lorsque qu'ils ont sauté de l'animal à l'homme (ils sont tous à l'origine responsables de zoonoses), aient commencé leur course évolutive comme le SARS-CoV-2 avec une pandémie comme pour la Covid-19. Mais à l'époque les moyens d'investigations en virologie et en biologie moléculaire n'existaient pas et on ne les a pas repérés.

On connaît les autres coronavirus des rhumes comme des virus banals; il n'est pas impossible que le SARS-CoV-2 devienne, après les mutations qu'il a subies, un coronavirus banal.

Comme l'explique le Pr Didier Sicard (Sicard, juin 2020), on doit s'attendre à d'autres pandémies de ce type du fait de l'abondance des virus de zoonoses mis en circulation à proximité des humains de part les habitudes alimentaires asiatiques et les profondes modifications de l'écologie de la planète produites par l'activité humaine.

Pour s'y préparer il faudrait au minimum une surveillance efficace de la circulation des virus respiratoires dans tous les pays. En France, le système actuel de surveillance des syndromes grippaux en médecine ambulatoire « Sentinelles » et « GrippeNet » est-il suffisant pour affronter de tels enjeux ? On peut en douter lorsqu'on lit qu'entre le 1er et le 7 juin 2020, ce réseau n'a analysé que 128 prélèvements suspects de Covid pour tous le pays (Point épidémiologique hebdomadaire Santé Publique France, 11 juin 2020), et 152 prélèvements début mars, donc bien avant le déploiement des tests spécifiques pour la Covid mais déjà en pleine flambée épidémique (Bulletin hebdomadaire grippe, 11 mars 2020).

Hélène Banoun, https://www.researchgate.net/profile/Helene_Banoun

PhD, Pharmacien biologiste

Ancien Chargé de Recherches INSERM

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Merci à Pierre Sonigo pour ses conseils.

RÉFÉRENCES

Acemoglu et al., <https://www.nber.org/papers/w27102> mai 2020

Andolfatto et Labbé, 5 juin 2020 <https://www.revuepolitique.fr/covid-19-premier-bilan-de-lepidemie/>

Andolfatto et Labbé, 22 juin 2020 <https://www.revuepolitique.fr/covid-19-une-defaite-francaise/>

Aslangul, 5 juin 2020 https://www.contrepoints.org/2020/06/05/372827-deconfinement-il-faut-aller-plus-vite?utm_source=Newsletter+Contrepoints&utm_campaign=d8ee4ba827-

1867430.html

King, 2020

<https://www.the-scientist.com/news-opinion/possible-biological-explanations-for-kids-escape-from-covid-19-67273>

Korsia-Meffre, juin 2020

https://www.vidal.fr/actualites/25061/covid_19_la_seule_chose_qui_compte_c_est_l_endroit_ou_s_qu_elle_tombe_ou_comment_eviter_une_eventuelle_deuxieme_vague/

Le Bert et al., 2020

<https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/05/27/2020.05.26.115832.full.pdf>

Le Bourg et al., 2020, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02560574/document>

Ng et al., 2016, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26954467/>

Nordmann, 2 mai 2020 <https://b.marfeel.com/amp/www.contrepoints.org/2020/05/02/370212-confines-mais-non-testes-la-potion-toxique-des-gaulois>

Nsoesie et al., 2020

https://dash.harvard.edu/bitstream/handle/1/42669767/Satellite_Images_Baidu_COVID19_manuscript_DASH.pdf?sequence=3&isAllowed=y

Okell et al., juin 2020 [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)31357-X.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)31357-X.pdf)

Pech de Laclause et al. <https://ssrn.com/abstract=3598484>

Pierre Sonigo, 2020 :

[https://www.linkedin.com/feed/update/urn:li:activity:6680032815687503872/?commentUrn=urn%3Ali%3Acomment%3A\(ugcPost%3A6679672475342766080%2C6680032758347173888](https://www.linkedin.com/feed/update/urn:li:activity:6680032815687503872/?commentUrn=urn%3Ali%3Acomment%3A(ugcPost%3A6679672475342766080%2C6680032758347173888)

Pinto et al. 2020 <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2349-y>

Point épidémiologique hebdomadaire Santé Publique France, June 11th, 2020

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-18-juin-2020>

Raude, avril 2020 <https://www.francebleu.fr/infos/faits-divers-justice/la-quarantaine-en-france-un-modele-autoritaire-selon-un-chercheur-1587018502>

Remuzzi, 2020, <https://www.npr.org/2020/03/19/817974987/every-single-individual-must-stay-home-italy-s-coronavirus-deaths-pass-china-s>

Rothe, mars 2020 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2001468>

RTL, mai 2020 <http://www.rtl.fr/actu/international/les-infos-de-12h30-coronavirus-des-temoignages-troublants-sur-l-origine-du-covid-19-7800483407>

Santé Publique France, juin 2020 <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin->

national/covid-19-point-epidemiologique-du-18-juin-2020

Sicard, juin 2020 <https://www.publicsenat.fr/article/debat/pr-didier-sicard-le-virus-s-arretera-avant-l-arrivee-du-vaccin-183309>

Sonigo Pierre, 2020 :

[https://www.linkedin.com/feed/update/urn:li:activity:6680032815687503872/?commentUrn=urn%3Ali%3Acomment%3A\(ugcPost%3A6679672475342766080%2C6680032758347173888](https://www.linkedin.com/feed/update/urn:li:activity:6680032815687503872/?commentUrn=urn%3Ali%3Acomment%3A(ugcPost%3A6679672475342766080%2C6680032758347173888)

Stoecklin et al., janvier 2020,

<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.6.2000094>

Su et al., mars 2020 <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.11.987222v1>

Toussaint 13juin 2020, https://www.jim.fr/medecin/jimplus/tribune/e-docs/_debut_avril_des_choix_differents_auraient_pu_etre_adoptes_face_a_lepidemie._entretien_a_vec_le_pr_jean_francois_toussaint_183339/document_edito.phtml

Vabret, 2020, <https://umfcs.u-bordeaux.fr/documents/informations-covid-19/publications-scientifiques/1-s2.0-S1074761320301837-main.pdf>

Van Der Hoek, 2006, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7109777/>

Van Dorp et al., sept 2020, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134820301829>

Wittkowski; <https://www.spiked-online.com/2020/05/15/we-could-open-up-again-and-forget-the-whole-thing/>

Yi Xu et al., mars 2020, <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0817-4>

Zelmat, 26 mai 2020, https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3600511

Zimmerman, 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7158880/>