



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Virus grippaux et Sars-CoV-2, sommes-nous prêts pour le futur ?

Justine ADNET^a
Docteur en pharmacie

Julia DINA^{b,*}
Maître de conférences
des universités,
praticien hospitalier

^aCHU de Caen,
Laboratoire de virologie,
avenue Georges-
Clemenceau, 14000 Caen,
France

^bNormandie Université,
UNICAEN, GRAM 2.0,
CHU de Caen,
Laboratoire de virologie,
avenue Georges-
Clemenceau, 14000 Caen,
France

Les virus grippaux et le *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* sont des virus respiratoires dont le potentiel évolutif est important. Leur circulation doit être surveillée attentivement. Le développement des moyens de diagnostic, ainsi que la recherche de vaccins universels et de nouveaux traitements sont des outils stratégiques en santé publique permettant de se tenir prêts pour faire face à de futures émergences.

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés – diagnostic ; émergence ; grippe ; Sars-CoV-2 ; virus respiratoire

Influenza viruses and SARS-CoV-2, are we ready for the future? Influenza viruses and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 are respiratory viruses with a high potential for evolution. Their circulation must be carefully monitored. The development of diagnostic tools, as well as the search for universal vaccines and new treatments, are strategic tools in public health that allow us to be ready to face future emergencies.

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords – diagnosis; emergence; influenza; SARS-CoV-2; respiratory virus

L'émergence des virus à transmission respiratoire s'est accélérée de manière significative au cours du temps. L'évolution continue de ces virus et leur capacité à muter expliquent à la fois les stratégies d'échappement au système immunitaire qu'ils adoptent et leur faculté à franchir la barrière d'espèce. Les virus respiratoires à acide ribonucléique (ARN) en particulier sont ainsi responsables d'épidémies et parfois, à la suite du franchissement de la barrière d'espèce, de pandémies. Les virus grippaux et les coronavirus ont provoqué la plupart des flambées pandémiques dans le monde. Les experts s'attendaient à faire face à une pandémie grippale, quand le *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (Sars-CoV-2) s'est répandu, début 2020. Le développement des connaissances sur ces agents pathogènes, ainsi que sur leurs mécanismes d'émergence et de réémergence, a permis de réaliser la nécessité d'améliorer rapidement les moyens de diagnostic, de surveillance et de prévention. Mais sommes-nous prêts à affronter les prochaines pandémies ?¹

Virus grippaux

La grippe est une infection respiratoire touchant toutes les régions du monde, qui évolue sous la forme d'épidémies hivernales dans les régions tempérées et toute l'année dans les régions intertropicales.

Présentation et classification

◆ **Les virus responsables de cette infection** appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae*, composée

de sept genres, dont les *influenza virus A* et *B* qui sont les agents de la grippe saisonnière [1,2]. Ceux de type C et D sont responsables d'infections respiratoires hautes bénignes [3], particulièrement chez l'enfant.

◆ **Le principal réservoir des virus de type B est l'être humain**, alors que les virus de type A peuvent infecter un grand nombre d'espèces animales : les oiseaux sauvages aquatiques, qui en sont le principal réservoir, mais aussi les mammifères et les volailles domestiques.

◆ **Les virus grippaux sont caractérisés par une très grande variabilité.** Parmi ceux de type A, on compte de nombreux sous-types, qui sont déterminés par les glycoprotéines de surfaces, hémagglutinine (HA) et neuraminidase (NA). Actuellement, ce sont les virus A(H3N2) et A(H1N1) qui circulent parmi les populations humaines. Concernant les virus de type B, deux lignages cocirculent depuis une quarantaine d'années : B/Yamagata et B/Victoria.

Structure des virus et organisation génomique

◆ **Les virus influenza sont de forme sphérique**, enveloppés, mesurant entre 80 et 120 nm (*figure 1*). Certaines formes plus allongées peuvent atteindre 200 nm [4]. L'enveloppe virale, qui provient de la membrane cytoplasmique de la cellule hôte lors du bourgeonnement, est de nature lipidique. Trois protéines y sont ancrées : la HA qui permet l'attachement et l'entrée du virus dans la cellule hôte, la NA dont l'activité sialidase facilite la libération des virions en fin de cycle et la protéine M2 (canal à proton transmembranaire).

Note

¹ Les données sur lesquelles repose cet article sont celles qui étaient disponibles lors de sa rédaction.

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
dina-j@chu-caen.fr
(J. Dina).

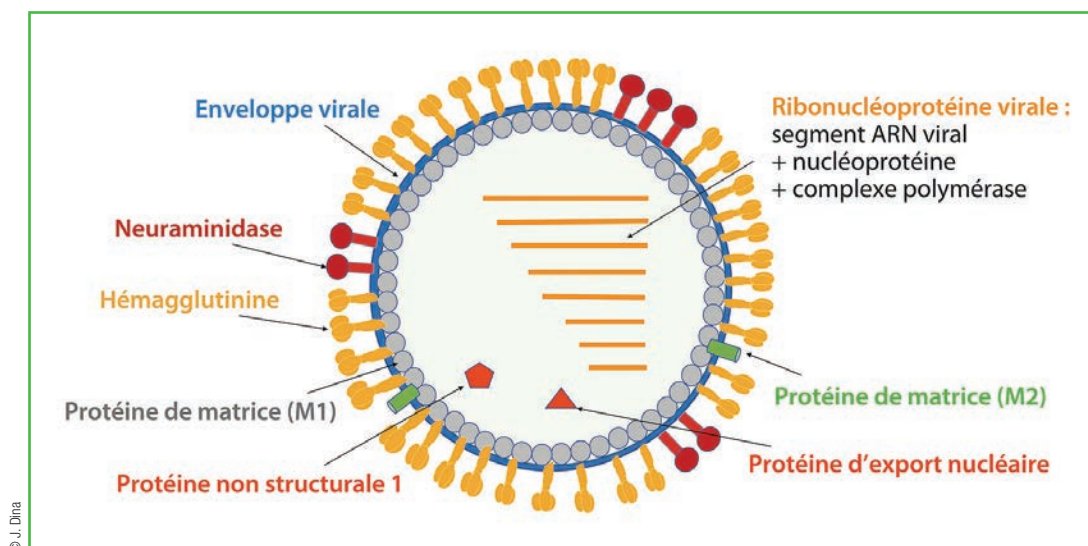


Figure 1. Structure des virus influenza.

Les protéines de surface (hémagglutinine, neuraminidase et M2) sont ancrées dans l'enveloppe virale. La protéine de matrice M1 forme une couche structurée sous l'enveloppe. Les virus influenza A et B contiennent huit segments d'acide ribonucléique viral associés à la nucléoprotéine et au complexe polymérase pour former les ribonucléoprotéines. On trouve également la protéine non structurale 1 et la protéine d'export nucléaire.

La protéine de matrice M1 forme une couche structurée située entre l'enveloppe et la nucléocapside.

◆ **L'ARN génomique viral, monocaténaire, linéaire et de polarité négative**, d'une taille d'environ 13 500 nucléotides, est composé de huit segments pour les virus de type A et B. Il est étroitement lié aux nucléoprotéines (NP), qui sont les protéines les plus abondantes, et aux protéines du complexe de la polymérase pour former les ribonucléoprotéines virales. Le génome code également pour deux protéines non structurales, NS1 et NEP.

◆ **La HA et la NA sont les déterminants antigéniques majeurs des virus influenza.** Dans les virus de type A, dix-huit sous-types de HA et onze sous-types de NA différents ont été décrits [5].

Émergence des virus grippaux

◆ **Les virus influenza sont des virus à ARN**, dont l'ARN polymérase ne possède pas de fonction correctrice. Par conséquent, le taux de mutations spontanées lors de la transcription est élevé (environ 10^{-4}). Cette dérive antigénique, ou *drift*, est à l'origine des épidémies annuelles. Les protéines pour lesquelles la pression de sélection, exercée par le système immunitaire de l'hôte, est la plus importante sont les protéines de surface HA et NA. Ce sont donc celles pour lesquelles l'évolution est la plus rapide. Chaque année, les virus responsables des épidémies sont légèrement différents de ceux ayant circulé l'année précédente et ne sont donc pas totalement neutralisés par les anticorps des individus précédemment exposés.

◆ **Plus rarement, un réassortiment génétique entre les glycoprotéines de différents sous-types** peut être observé en cas de co-infection d'un hôte (porc, oiseau, etc.) par des virus distincts. Lors du cycle de réplication virale, les génomes issus de plusieurs virus peuvent s'associer afin de donner un nouveau virion composé de segments d'ARN de diverses origines (figure 2). Ce phénomène, également appelé cassure antigénique, ou *shift*, peut être observé avec des virus provenant d'hôtes différents. Il n'a jamais été décrit de réassortiment entre des virus de type A et de type B [6]. Les virus ainsi créés, qui présentent des glycoprotéines complètement nouvelles pour une population donnée, peuvent être responsables de pandémies majeures.

◆ **Chez l'être humain, les virus de type A évoluent beaucoup plus vite que ceux de type B.** Cela s'explique par le fait que ces derniers sont bien adaptés au genre humain, leur hôte principal. L'évolution des virus de type A diffère en fonction des espèces, elle est moins rapide chez les oiseaux sauvages aquatiques pour lesquels ils sont bien adaptés.

◆ **La production de nouveaux virions par réassortiment** peut être fréquente, mais l'émergence n'est pas toujours réussie. Elle est dépendante des restrictions d'hôtes. En effet, les différentes HA ont une affinité plus ou moins importante pour leurs deux types de récepteurs, les acides sialiques $\alpha 2,3$ retrouvés chez les oiseaux et au niveau de notre tractus respiratoire bas, et les acides sialiques $\alpha 2,6$ présents dans nos voies respiratoires hautes. Cette répartition des récepteurs dans le tractus

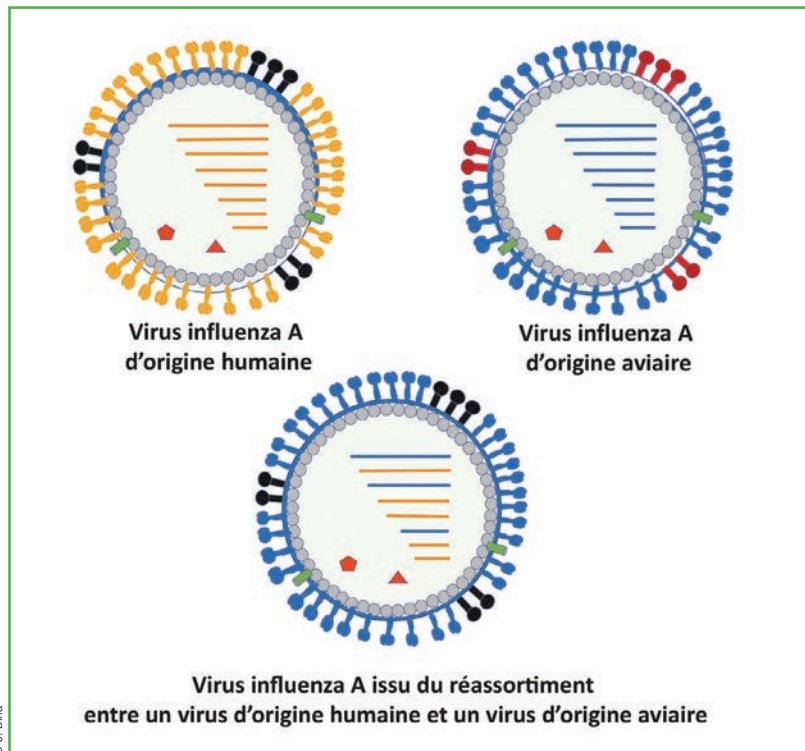


Figure 2. Mécanisme de réassortiment entre des virus influenza A d'origines différentes. Lorsque deux virus influenza A d'origines différentes infectent un hôte, un réassortiment peut avoir lieu au moment du cycle de réplication virale, conduisant à la production d'un virus hybride. Ce dernier comporte un mélange des génomes initiaux et présente une nouvelle combinaison de glycoprotéines de surface.

respiratoire humain explique que les virus d'origine aviaire auront tendance à provoquer des infections respiratoires basses chez l'être humain. Les porcs ont la particularité de présenter autant d'acides sialiques $\alpha 2,3$ que $\alpha 2,6$, ils jouent donc un rôle important dans la rencontre des virus d'origines différentes et le phénomène de réassortiment. La NA, qui clive les acides sialiques, est également très impliquée et c'est le couple HA-NA qui permettra au virus d'être, ou non, adapté à son nouvel hôte. Le concept de franchissement de la barrière d'espèce explique la possibilité qu'a un virus d'infecter une espèce, c'est-à-dire d'être reconnu par ses récepteurs, mais également de s'adapter à son nouvel hôte et de s'y multiplier, ainsi que sa capacité à infecter de nouveaux individus dans cette espèce.

◆ **Le mécanisme de réassortiment entre des virus humains et aviaires** a été à l'origine de pandémies en 1957 – celle de A(H2N2) – et en 1968 – celle de A(H3N2). En 2009, la pandémie de A(H1N1) est survenue à la suite d'un réassortiment entre des virus d'origines porcine, aviaire et humaine.

Diagnostic de la grippe

◆ **Le tableau clinique de la grippe peut être évocateur**, mais n'est pas spécifique. De nombreux virus

au tropisme respiratoire peuvent avoir une présentation clinique proche. Les virus respiratoires syncytiaux (VRS), les coronavirus, les métapneumovirus, les parainfluenza virus et les rhinovirus sont tous responsables de syndromes grippaux. Seule la mise en évidence du virus sur un prélèvement respiratoire permet un diagnostic de certitude. Actuellement, ce diagnostic est réservé aux personnes hospitalisées. Toutefois, la pandémie de Sars-CoV-2 et le besoin d'étiqueter de façon précise les virus responsables d'infections respiratoires va probablement amener à rendre plus accessibles les tests biologiques. Le prélèvement doit être réalisé si possible dans les quarante-huit heures après le début des symptômes, par un écouvillonnage nasopharyngé. En cas d'infection respiratoire basse, un prélèvement profond peut être envisagé. Il n'y a pas d'intérêt à réaliser une sérologie dans le cadre du diagnostic d'une infection grippale aiguë.

◆ **Trois types de tests sont disponibles en première intention :**

- les tests de diagnostic rapide sont des tests antigéniques, basés sur le principe de l'immunochromatographie sur membrane, qui détectent la nucléoprotéine virale par une réaction anticorps-antigène et dont la sensibilité est variable (elle est meilleure lorsque la détection du signal est réalisée par un lecteur et non à l'œil nu) ;
- la polymérisation en chaîne à transcription inverse en temps réel (rRT-PCR) est le test de référence. Rapide et fiable, spécifique et sensible, il cible une zone du génome dont la séquence est conservée, généralement dans le gène M. Les trousseaux diagnostiques permettent de faire la distinction entre les virus de type A et de type B. Il existe des techniques standard, avec une étape d'extraction, puis une étape d'amplification. Des techniques rapides (vingt minutes) sans extraction sont également disponibles depuis quelques années et sont même parfois associées à d'autres virus comme le VRS ou le Sars-CoV-2 ;
- les tests multiplex autorisent une approche syndromique. Il s'agit de tests de détection simultanée, en moins de deux heures, d'une vingtaine d'agents pathogènes respiratoires, viraux et bactériens. Cet outil, qui permet un diagnostic étiologique de l'infection respiratoire, est principalement utilisé pour les patients hospitalisés, du fait de son coût qui reste élevé par rapport aux autres tests.

◆ **Les laboratoires spécialisés (centres nationaux de référence)** peuvent réaliser des tests de seconde intention, permettant un suivi épidémiologique des souches circulantes, ainsi que de celles responsables d'infections graves (patients hospitalisés en réanimation et décès).

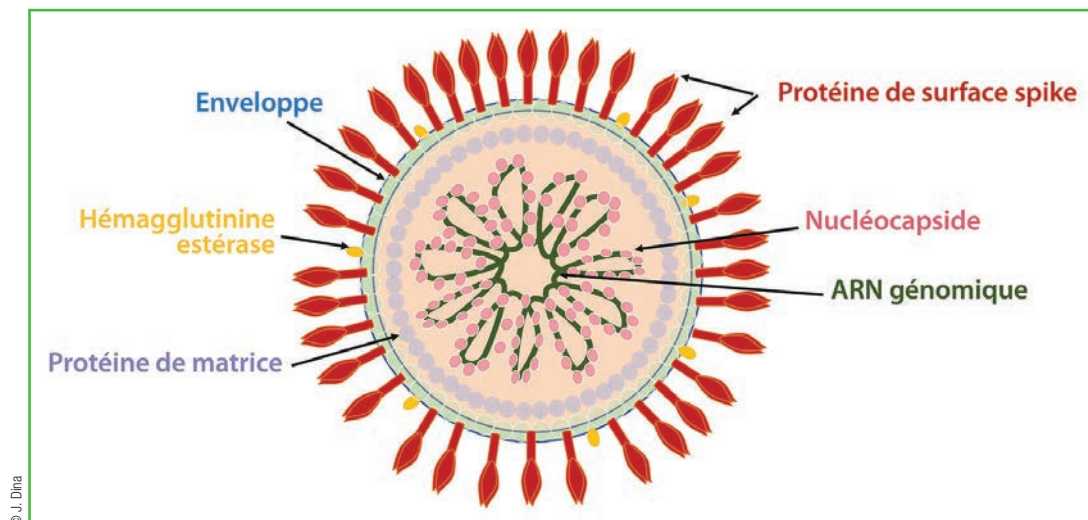


Figure 3. Structure du Sars-CoV-2.

Le Sars-CoV-2 est un virus à acide ribonucléique (ARN) simple brin, enveloppé avec un génome de 30 kb. Il possède quatre protéines de structure (protéine de surface spike, enveloppe, membrane, nucléocapside) et des protéines accessoires, comme l'hémagglutinine estérase dont le rôle n'est pas bien défini.

Prévention de l'émergence

◆ **La surveillance de la circulation des différents sous-types de virus influenza** au sein de l'ensemble des espèces hôtes est indispensable pour étudier leur évolution et repérer les franchissements d'espèce. Au niveau mondial, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a élaboré un système *ad hoc*, via un réseau de laboratoires de référence. Concernant les virus affectant l'humain, la surveillance virologique a différents objectifs : détecter et caractériser les premiers virus circulant chaque année, identifier le profil de la population cible, suivre de façon hebdomadaire le nombre de cas, et étudier l'évolution génétique et antigénique de ces virus afin de s'assurer de l'efficacité des vaccins.

◆ **Le meilleur moyen pour lutter contre la grippe** est la prévention par la vaccination. La composition des vaccins est revue tous les ans et adaptée aux souches circulantes, d'où l'intérêt de la surveillance mondiale. Depuis la saison hivernale 2018-2019, ceux qui sont disponibles en France sont quadrivalents, avec un virus A(H1N1), un virus A(H3N2), un virus B/Yamagata et un virus B/Victoria. La vaccination est proposée tous les ans à partir du mois d'octobre aux personnels de santé et à ceux travaillant dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, aux sujets de plus de 65 ans, aux femmes enceintes et aux patients souffrant de comorbidités [7]. En France, les principaux vaccins utilisés sont injectables, inactivés et sans adjuvant. Une spécialité possédant une concentration en HA plus élevée est réservée aux personnes âgées de plus de 65 ans. Il existe également une forme pédiatrique administrée par voie nasale, il s'agit d'un vaccin vivant atténué.

La protection, qui est atteinte dans les deux semaines suivant la vaccination, permet d'éviter les formes graves et de réduire ainsi la mortalité liée à la grippe.

Traitements disponibles

◆ **Le traitement symptomatique** (repos, hydratation, prise d'antipyrétiques, etc.) est recommandé chez tout patient présentant des symptômes grippaux.

◆ **Le traitement antiviral spécifique**, curatif et préemptif, n'est conseillé que dans des situations particulières [8]. Les molécules disponibles sont des inhibiteurs de la neuraminidase, dont l'oseltamivir (Tamiflu®) est le chef de file. Ce traitement est indiqué chez les personnes symptomatiques présentant des facteurs de risque de complication ou une grippe grave d'emblée. Il doit être commencé le plus rapidement possible après le début des symptômes. Il est également recommandé, en prévention, chez les patients asymptomatiques présentant un risque élevé de complications (comorbidités graves) lorsqu'ils ont été exposés au virus par un contact avec un cas confirmé.

Sars-CoV-2

Les coronavirus (CoV) appartiennent à la famille des *Coronaviridae*, qui comprend un groupe de virus à ARN monocaténaire enveloppés [9].

Généralités

◆ **Les CoV hébergent le plus grand génome parmi les virus à ARN** et ils sont appelés ainsi en raison de leur morphologie en forme de couronne observable au microscope électronique. En fonction des différences de séquences protéiques, les CoV sont classés

en quatre genres (alpha-CoV, bêta-CoV, gamma-CoV et delta-CoV), parmi lesquels les bêta-CoV contiennent la plupart des coronavirus humains (HCoV), et sont subdivisés en quatre lignées (A, B, C et D) [10].

◆ **Les analyses phylogénétiques ont montré que les chauves-souris et les rongeurs** sont la source génétique de la plupart des alpha-CoV et des bêta-CoV, tandis que les oiseaux sont le principal réservoir de gamma-CoV et de delta-CoV [9].

◆ **L'OMS a été alertée pour la première fois** de l'existence d'un cluster de pneumonie d'étiologie inconnue à Wuhan, en République populaire de Chine, le 31 décembre 2019. Le virus a été provisoirement nommé nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV), puis Sars-CoV-2 par le Comité international de taxonomie des virus [11]. Covid-19 est le nom de la maladie causée par le Sars-CoV-2.

◆ **Le Sars-CoV-2 est classé dans le genre bêta-CoV** (sous-genre Sarbecovirus) de la famille des *Coronaviridae* [12]. Il s'agit d'un virus à ARN simple brin, à sens positif, enveloppé avec un génome de 30 kb [11]. Il possède un mécanisme de relecture de l'ARN polymérase qui maintient le taux de mutations relativement bas. Le génome code pour des protéines non structurales (certaines d'entre elles sont essentielles à la formation du complexe réplique-transcriptase), quatre protéines de structure – protéine de surface (S), enveloppe (E), membrane (M), nucléocapside (N) – et des protéines accessoires (*figure 3*). Le virus se lie à un récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 pour l'entrée cellulaire [13].

Émergence des coronavirus et origine du Sars-CoV-2

◆ **Les CoV ont constamment franchi la barrière d'espèce** et certains ont émergé en tant qu'agents pathogènes chez l'humain [14]. Avant l'apparition du Sars-CoV-2, six CoV humains (HCoV) étaient connus : les HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 et HCoV-NL63 sont responsables du rhume et/ou

de la diarrhée ; en revanche, le Sars-CoV et le *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*, identifiés plus récemment, sont hautement pathogènes, provoquant des infections sévères des voies respiratoires inférieures. Le Sars-CoV-2 est à l'origine d'une maladie dont les caractéristiques se situent entre l'infection respiratoire bénigne caractérisée par des symptômes légers, parfois non spécifiques, et le syndrome de détresse respiratoire aigu sévère.

◆ **Même si le Sars-CoV-2 partage 96,2 % d'homologie** avec le Bat-CoV-RaTG13 isolé chez les chauves-souris *Rhinolophus affinis*, la divergence de séquence est trop importante pour leur attribuer une relation de parenté. Les chauves-souris pourraient ne pas être l'hôte réservoir immédiat du Sars-CoV-2 [15,16]. Les hôtes intermédiaires évoqués sont les animaux sauvages vendus au marché de Wuhan auquel de nombreux cas de Covid-19 ont été initialement associés.

Mécanismes de transmission

◆ **Les facteurs déterminant la transmission** doivent à la fois être étudiés du côté de l'hôte et du côté du virus. Les chauves-souris fournissent un important vivier d'espèces virales qui participent aux échanges de fragments génétiques et à la transmission interspécies [17]. Leur longévité, leur façon de vivre en colonies très denses, avec des interactions sociales fortes, et leur capacité à voler sont des conditions favorables pour en faire des "propagateurs" parfaits. Du côté du virus, le franchissement de la barrière d'espèce est favorisé par le taux de mutations au cours de la réplication de l'ARN (10^{-4} /an/site), en fonction de la phase d'adaptation du CoV à son nouvel hôte. La polymérase possède une activité de relecture qui explique un taux modéré de mutations. Théoriquement, il est peu probable que la dérive génétique rende rapidement les vaccins et les antiviraux inefficaces. La grande taille du génome du Sars-CoV-2 est compatible avec une plasticité, permettant des mutations et des recombinaisons qui augmentent la probabilité de coévolution entre espèces.

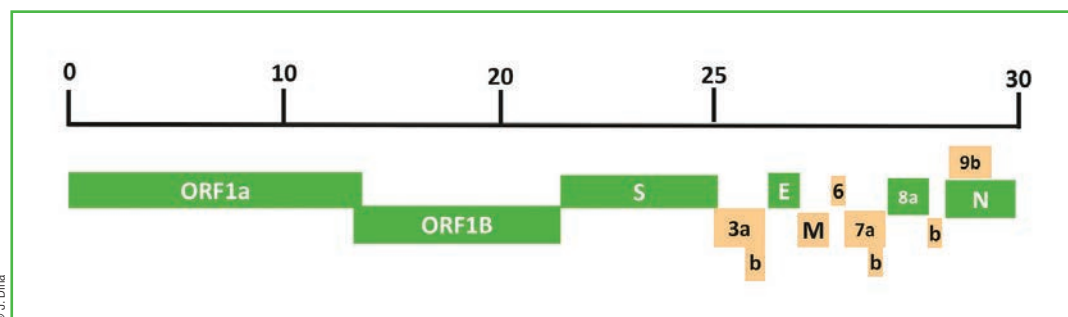


Figure 4. Structure du génome du Sars-CoV-2. Les deux premiers tiers du génome codent pour les protéines non structurales et le dernier tiers pour les protéines structurales. Les régions utilisées pour la détection du virus sont représentées en vert.

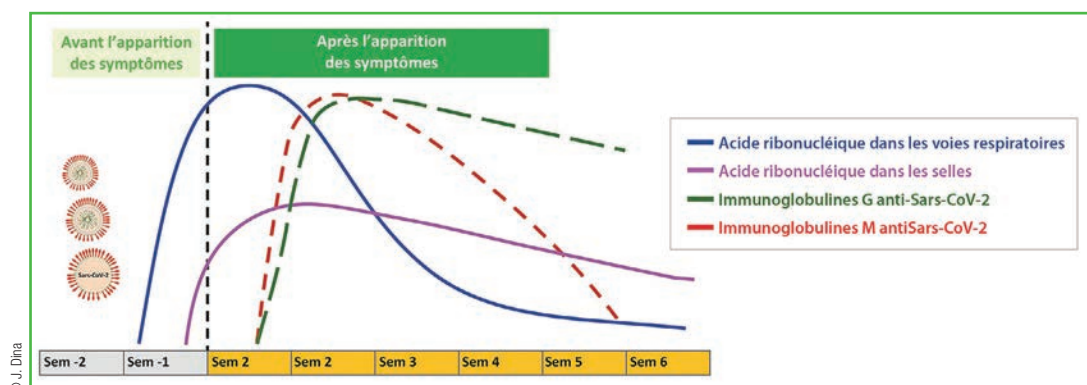


Figure 5. Évolution des marqueurs virologiques après l'infection par le Sars-CoV-2.

La concentration de Sars-CoV-2 dans l'arbre respiratoire supérieur est maximale au moment de l'apparition des symptômes, elle diminue ensuite progressivement. Les fèces se sont révélées positives pour l'acide ribonucléique du Sars-CoV-2 de façon prolongée par rapport aux échantillons respiratoires. La production des immunoglobulines G spécifiques survient de façon un peu décalée par rapport à celle des immunoglobulines M.

Au cours de la réplication, la polymérase du CoV choisit de manière aléatoire la matrice (*copy choice*), avec la possibilité de produire des génomes recombinants si plusieurs virus sont présents.

Diagnostic du Sars-CoV-2

◆ **Le diagnostic précoce en laboratoire** d'une infection par le Sars-CoV-2 facilite la prise en charge clinique et permet le contrôle des chaînes de transmission. Les tests de diagnostic peuvent être directs, permettant la détection du virus lui-même (ARN viral ou antigène), ou indirects, décelant la réponse immunitaire à l'infection (anticorps ou autres biomarqueurs).

◆ **Dans le cadre du diagnostic direct**, la confirmation des infections aiguës par le Sars-CoV-2 est basée sur le repérage, en biologie moléculaire, de séquences virales par des tests d'amplification d'acide nucléique, tels que la rRT-PCR. Les cibles des tests comprennent des régions sur les gènes E, RdRP, N, ORF8 et S (figure 4).

Cinétique de l'infection et prélèvements à réaliser

◆ **Une fois qu'un individu a été infecté par le Sars-Cov-2**, le temps moyen nécessaire pour qu'il développe des symptômes (période d'incubation) est de cinq à six jours, avec une fourchette d'un à quatorze jours. Toutefois, le virus peut être retrouvé dans les voies respiratoires supérieures un à quatre jours avant l'apparition des symptômes. Au moment de leur survenue, la concentration de Sars-CoV-2 dans l'arbre respiratoire supérieur est maximale, puis diminue progressivement (figure 5). Chez certains patients, l'ARN viral est détecté seulement pendant quelques jours, tandis que chez d'autres, il peut l'être pendant plusieurs semaines, voire

plusieurs mois. La présence prolongée d'ARN viral ne traduit pas nécessairement une contagiosité augmentée dans le temps. La composition variable des sécrétions respiratoires, ainsi que la manière dont le prélèvement est réalisé impactent parfois le processus analytique, ce qui peut entraîner des résultats faux négatifs de la PCR. Chez les patients chez lesquels une infection par le Sars-CoV-2 est fortement suspectée alors que le résultat de l'analyse réalisée sur l'écouvillonnage nasal est négatif, l'ARN viral peut être détecté dans les sécrétions respiratoires basses, comme les expectorations ou *via* le lavage broncho-alvéolaire. Les fèces ou les prélèvements rectaux se sont révélés positifs pour l'ARN du Sars-CoV-2 chez un sous-ensemble de patients, certaines études suggérant que cette positivité est prolongée par rapport à celle des échantillons respiratoires. Dans les échantillons salivaires, la détection du virus n'est pas toujours concordante par rapport aux échantillons respiratoires hauts du même patient. Les différences importantes de sensibilité des tests salivaires sont potentiellement dues à de grandes variations dans les techniques de collecte, de transport et de stockage, ainsi que dans les populations étudiées [16].

Réponse immunitaire

◆ **La production d'anticorps de type immunoglobulines (Ig) M** débute assez précocement (à partir du cinquième jour suivant l'apparition des symptômes) et ils sont détectables au cours de la deuxième semaine chez l'ensemble des patients infectés. La production des IgG survient en général de façon un peu décalée par rapport à celle des IgM, mais peut être parfois aussi quasi concomitante. Les anticorps anti-Sars-CoV-2 (IgM et/ou IgG) sont repérables chez les patients symptomatiques à partir de la deuxième semaine suivant l'apparition des symptômes.

Références

- [1] International Committee on Taxonomy of Viruses. Orthomyxoviridae. https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/negative-sense-ma-viruses-2011/w/negra_viruses/209/orthomyxoviridae.
- [2] Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y, Orthomyxoviruses. In: Kriple DM, Howley PM. Fields Virology. Sixth Edition. Riverwoods (États-Unis): Wolters Kluwer; 2013. p. 2664.
- [3] Su S, Fu X, Li G, et al. Novel influenza D virus: epidemiology, pathology, evolution and biological characteristics. Virulence 2017;8(8):1580-91.
- [4] Mourez T, Burrel S, Boutolleau D, Pillet S. Traité de virologie médicale. Paris: Société française de microbiologie; 2019.
- [5] Hutchinson EC, Yamauchi Y. Understanding influenza. Methods Mol Biol 2018;1836:1-21.
- [6] Xu X, Lindstrom SE, Shaw MW, et al. Reassortment and evolution of current human influenza A and B viruses. Virus Res 2004;103(1-2):55-60.
- [7] vaccinationinfoservice.fr. Grippe. <https://vaccination-infoservice.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Grippe>.
- [8] Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales. E. PILLY. Maladies infectieuses et tropicales. 2020. Paris: Alinéa Plus; 2019.
- [9] Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. Trends Microbiol 2016;24(6):490-502.
- [10] Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting

Tableau 1. Principaux VOC de SARS-CoV-2 et les mutations qui les caractérisent.

Nomenclature de l'Organisation mondiale de la santé	Alpha	Bêta	Gamma	Delta	
Nom du variant of concern	20I/501Y.V1 ou B.1.1.7	20I/484K ou B.1.1.7 + 484K	20H/501Y.V2 ou B.1.351	20J/501Y.V3 ou P.1	21A/478K ou B.1.617.2
Principales mutations associées	del 69-70 N501Y A570D	del 69-70 N501Y A570D E484K/Q ¹	K417N N501Y del LAL242-244 E484K ¹	N501Y D138Y E484K ¹ H655Y	L452R ¹ T478K D614G P681R

¹ Les mutations E484K, E484Q et L452R ont été associées à une diminution de l'activité neutralisante des anticorps et donc à un possible échappement immunitaire.

◆ **Les premiers tests sérologiques ont permis la mesure qualitative ou semi-quantitative de la production d'anticorps anti-Sars-CoV-2 (tests enzyme-linked immunosorbent assay semi-quantitatifs ou tests immunochromatographiques qualitatifs).** Depuis, des tests permettant la quantification des IgG anti-Sars-CoV-2 peuvent être utilisés. Néanmoins, il n'a pas été déterminé de corrélation entre la quantité des IgG détectées et les anticorps permettant la neutralisation du virus en cas d'infection. Différentes trousse diagnostiques, de bonne qualité, sont actuellement disponibles.

◆ **L'infection par le Sars-CoV-2 entraîne une réponse lymphocytaire T (TCD4 et TCD8).** Cette réponse cellulaire, en association avec la production d'anticorps spécifiques, participe à la guérison des patients infectés.

◆ **L'efficacité et la durée de la protection assurée par l'immunité cellulaire ne sont pas encore définies.** Il semble toutefois que, compte tenu de l'apparition de cellules souches mémoires, cette immunité pourrait persister plus longtemps que l'immunité humorale.

Variants du Sars-Cov-2

◆ **L'évolution génétique du Sars-CoV-2 survient, la plupart du temps, à la suite de l'introduction des mutations.** L'apparition des variants du Sars-CoV-2 au fil du temps était un processus attendu. Elle a été rapportée quelques mois après son émergence. Leur impact n'était alors pas encore bien défini. Fin 2020, des variants préoccupants, ou *variant of concern* (VOC), montraient une capacité de transmission et/ou d'échappement immunitaire inquiétante. Le variant britannique 20I/501Y.V1 ou B.1.1.7 a remplacé rapidement le virus historique et est devenu majoritaire en France en seulement quelques mois. La proportion de ce variant dit anglais était, en avril 2020, de plus de 80 %. D'autres VOC sont surveillés en France et dans le monde, comme le 20H/501Y.V2 ou B.1.351 (dit sud-africain) et le 20J/501Y.V3 ou P.1 (dit brésilien).

◆ **Les variants du Sars-CoV-2 sont classés de la façon suivante :**

- *variants of concern* ou VOC ("variants préoccupants") ;
- *variants of interest* ou VOI ("variants d'intérêt, à suivre") ;
- *viruses under surveillance* ou VUS ("variants en cours d'évaluation").

◆ **Une caractérisation rapide des variants émergents et de leur impact potentiel sur la transmission, sur les kits de détection, mais aussi sur l'efficacité des vaccins et des traitements disponibles ou en cours de développement est essentielle.**

◆ **Une technique de rRT-PCR particulière, qui cible certaines mutations avec des amorces spécifiques, permet de sélectionner les éventuels variants parmi l'ensemble des échantillons positifs.** Jusqu'à présent, ces techniques dites de criblage étaient utilisées pour identifier rapidement le variant anglais (B.1.1.7) et la part cumulée des variants sud-africain (B.1.351) et brésilien (P.1.), sans arriver à distinguer le pourcentage respectif de ces deux derniers, ni à mettre en évidence des mutations d'intérêt thérapeutique, comme la mutation E484K. Les souches comprenant cette mutation peuvent échapper aux anticorps neutralisants et à certains anticorps monoclonaux développés pour le traitement des infections à Covid-19 [18]. De nouveaux kits de criblage sont disponibles pour permettre de déterminer la part respective des deux variants, brésilien et sud-africain, d'autant qu'on les suspecte d'avoir plus de chances d'échapper à la protection immunitaire induite par la vaccination ou par une première infection (tableau 1).

◆ **Ces méthodes sont rapides, mais des éléments importants pour la caractérisation des variants ne peuvent être obtenus que par des techniques plus longues et plus complexes, comme le séquençage du génome viral.** Du fait du renforcement des capacités de séquençage, des variants porteurs de mutations qui les distinguent des souches virales de référence du Sars-CoV-2 sont régulièrement identifiés. L'impact de certains de ces variants nouvellement détectés n'est pas encore démontré. Leurs caractéristiques virologiques, cliniques et/ou épidémiologiques justifient leur classement en VOI. Le dernier à ce jour est le variant

dit indien, le B.1.617, qui est caractérisé par la présence de deux mutations, la E484Q et la L452R.

◆ **Les séquences produites dans chaque pays sont partagées** dans des bases de données internationales, dont la *Global initiative on sharing avian influenza data*. En France, depuis le début de l'épidémie, plus de 12 000 séquences du virus y ont été publiées.

Vaccination

◆ **La vaccination représente le moyen de prévention le plus efficace** face à la Covid-19. Depuis le début de cette pandémie, des efforts considérables ont été mis en place pour permettre le développement d'un vaccin antiviral en un temps record.

◆ **Les vaccins anti-Sars-CoV-2 mis au point** font appel à des modalités d'action différentes, mais ils ciblent tous la protéine de surface spike du virus, qui leur permet d'entrer dans la cellule [19]. Ils sont issus de plusieurs technologies :

- dans le vaccin à ARN messager (ARNm) viral (Pfizer-BioNTech et Moderna), une séquence génétique du virus, l'ARNm qui code pour la protéine de surface spike, est injectée sous une forme protégée par des nanoparticules lipidiques afin de pénétrer dans la cellule humaine, qui l'utilise ensuite pour produire la protéine virale associée qui fera réagir le système immunitaire ;
- dans le vaccin conçu à partir de vecteurs viraux (AstraZeneca, Johnson & Johnson, Sputnik-V ou CanSino), un adénovirus atténué, le vecteur, est utilisé pour véhiculer les éléments nécessaires à la production d'une future protection, la protéine d'intérêt et/ou la séquence génétique, jusqu'aux cellules et ainsi les exposer au système immunitaire ;
- le vaccin fabriqué à partir de virus atténués ou inactivés (Bharat Biotech et Sinovac, en Chine) contient des agents infectieux tués, mais capables de susciter une réponse du système immunitaire. Sa production demande de grandes quantités de virus.

◆ **Une très bonne efficacité de la protection** a été rapportée pour ces vaccins. Toutefois, l'absence de tests standardisés pour réaliser les études de neutralisation et celles de protection des populations vaccinées pendant un laps de temps durant lequel la circulation du virus était plus ou moins intense rend difficile leur comparaison.

◆ **La production rapide à très grande échelle** s'est avérée constituer un obstacle pour la mise à disposition des doses nécessaires. Des études sont en cours pour évaluer la possibilité d'administrer des doses combinées de différents vaccins et, ainsi, remédier aux difficultés de production.

◆ **La sécurité est un sujet primordial** et tous les vaccins anti-Sars-CoV-2 actuellement disponibles sont surveillés de près. La suspicion d'un lien entre l'administration du vaccin AstraZeneca et l'apparition de cas graves de thromboses multiples chez les jeunes, évoquée depuis la mi-mars 2021, a fait l'objet d'une analyse approfondie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. De ce fait, les recommandations d'administration de ce vaccin ont été modifiées.

Conclusion

Pendant l'hiver 2020-2021, la circulation des virus respiratoires a été modifiée par rapport aux saisons précédentes. En France, la surveillance réalisée par Santé publique France a permis de mettre en évidence une absence quasi totale des virus grippaux de types A et B, et un important décalage de l'épidémie de bronchiolite à VRS chez les nourrissons par rapport à ce qui est observé habituellement. Cette situation est probablement liée à la diminution des interactions interhumaines, au respect des gestes barrière et au port du masque. Les conséquences de ces modifications de circulation des virus respiratoires dans la population pédiatrique, au sein de laquelle les primo-infections ont été moins nombreuses, et dans la population adulte, dans laquelle la stimulation du système immunitaire par ces agents pathogènes a été moins importante, sont difficiles à évaluer. L'accès plus large au diagnostic respiratoire syndromique afin d'étiqueter de façon précise le pathogène infectieux responsable est une nécessité. Comme l'émergence de la grippe H1N1 v en 2009, celle du Sars-CoV-2 en 2020 a bousculé la démarche diagnostique et la prise en charge des infections respiratoires. ▶

Points à retenir

- Les virus grippaux et les coronavirus sont fréquemment responsables d'épidémies et plus rarement de pandémies.
- L'émergence de nouveaux virus est liée à leur capacité à muter et à franchir la barrière d'espèce.
- La surveillance de la circulation de ces virus est indispensable pour développer rapidement des stratégies de prévention efficaces.
- L'identification du ou des virus responsables d'une infection respiratoire nécessite la plupart du temps la réalisation de tests moléculaires multiplex.
- Les récentes pandémies de H1N1 v en 2009 et de Covid-19 en 2020-2021 ont révolutionné le diagnostic moléculaire en virologie.

Références

Wuhan. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):221-36.

[11] Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5(4):536-44.

[12] Lefkowitz EJ, Dempsey DM, Hendrickson RC, et al. Virus taxonomy: the database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). *Nucleic Acids Res* 2018;46(D1):D708-17.

[13] Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. 2020. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020;367(6485):1444-8.

[14] Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, et al. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci* 2020;16(10):1686-97.

[15] Helmy YA, Fawzy M, Elswad A, et al. The COVID-19 pandemic: a comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnosis, treatment, and control. *J Clin Med* 2020;9(4):1225.

[16] Han P, Ivanovski S. Saliva-friendly and foe in the COVID-19 outbreak. *Diagnostics (Basel)* 2020;10(5):290.

[17] Elrashdy F, Redwan EM, Uversky VN. Why COVID-19 transmission is more efficient and aggressive than viral transmission in previous coronavirus epidemics? *Biomolecules* 2020;10(9):1312.

[18] Galloway SE, Paul P, Maccannell DR, et al. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage—United States, December 29, 2020–January 12, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(3):95-9.

[19] Billon-Denis E, Tournier JN. COVID-19 and vaccination: a global disruption. *Med Sci* 2020;36(11):1034-7.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.