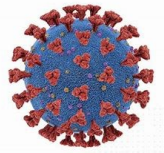


Le SARS-CoV-2

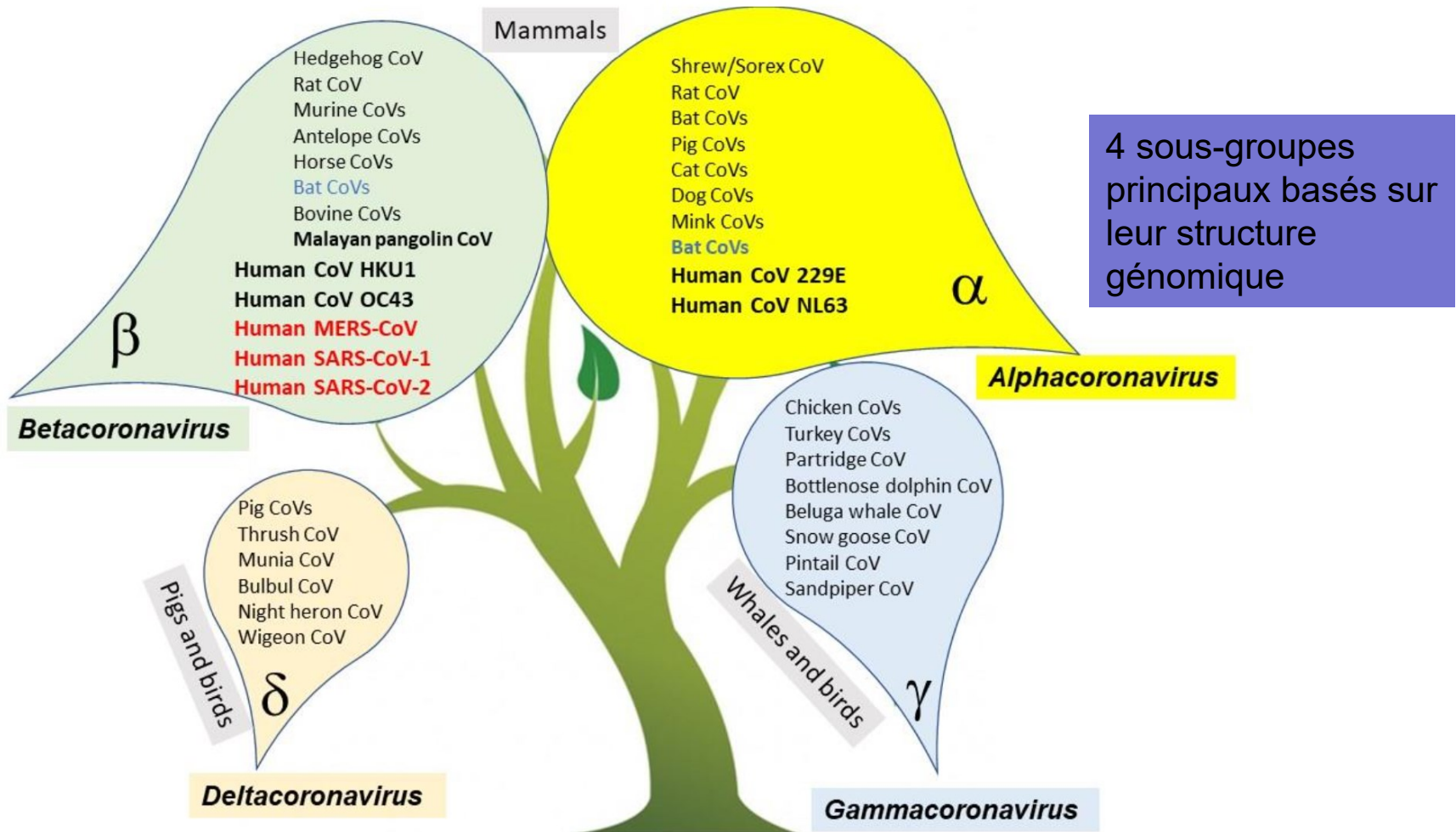
R Stephan

Laboratoire de Microbiologie, CHU NIMES

Classification des coronavirus



- dénomination liée à la « couronne » que forment certaines protéines à la surface de ces virus



Coronavirus humain

- Famille de virus à ARN, enveloppés

⇒ **simples rhumes (certains virus saisonniers sont des coronavirus)**

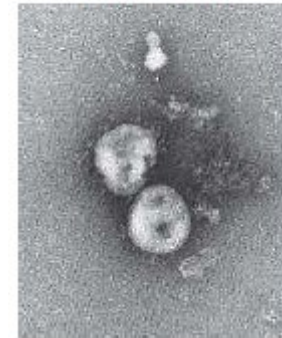
coronavirus humains 229E, NL63, OC43, HKUI en hiver et début printemps

⇒ **pathologies plus sévères, détresses respiratoires ++**

- SARS-CoV (2002) : létalité de 10%
- MERS-CoV (2012) : létalité de 35% **du MERS**
- SARS-CoV-2 (2019)



SARS-CoV-2



- COVID-19

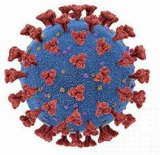
⇒ **maladie provoquée par le SARS-CoV-2**

⇒ **pandémie**

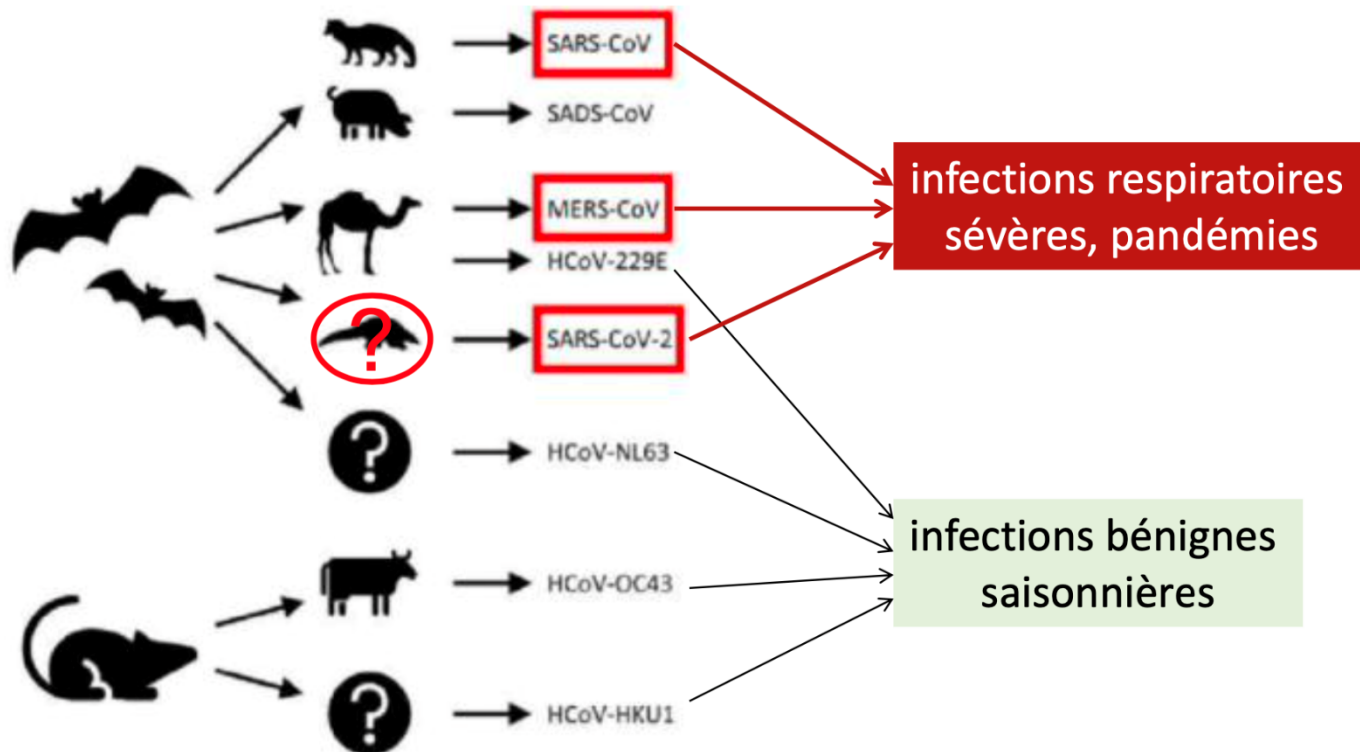
⇒ **génome 79% d'homologie avec le SARS-CoV et 52% avec le MERS-CoV.**

Le coronavirus le plus proche phylogénétiquement est RaTG13-CoV, un coronavirus qui infecte les chauves-souris (96% d'homologie).

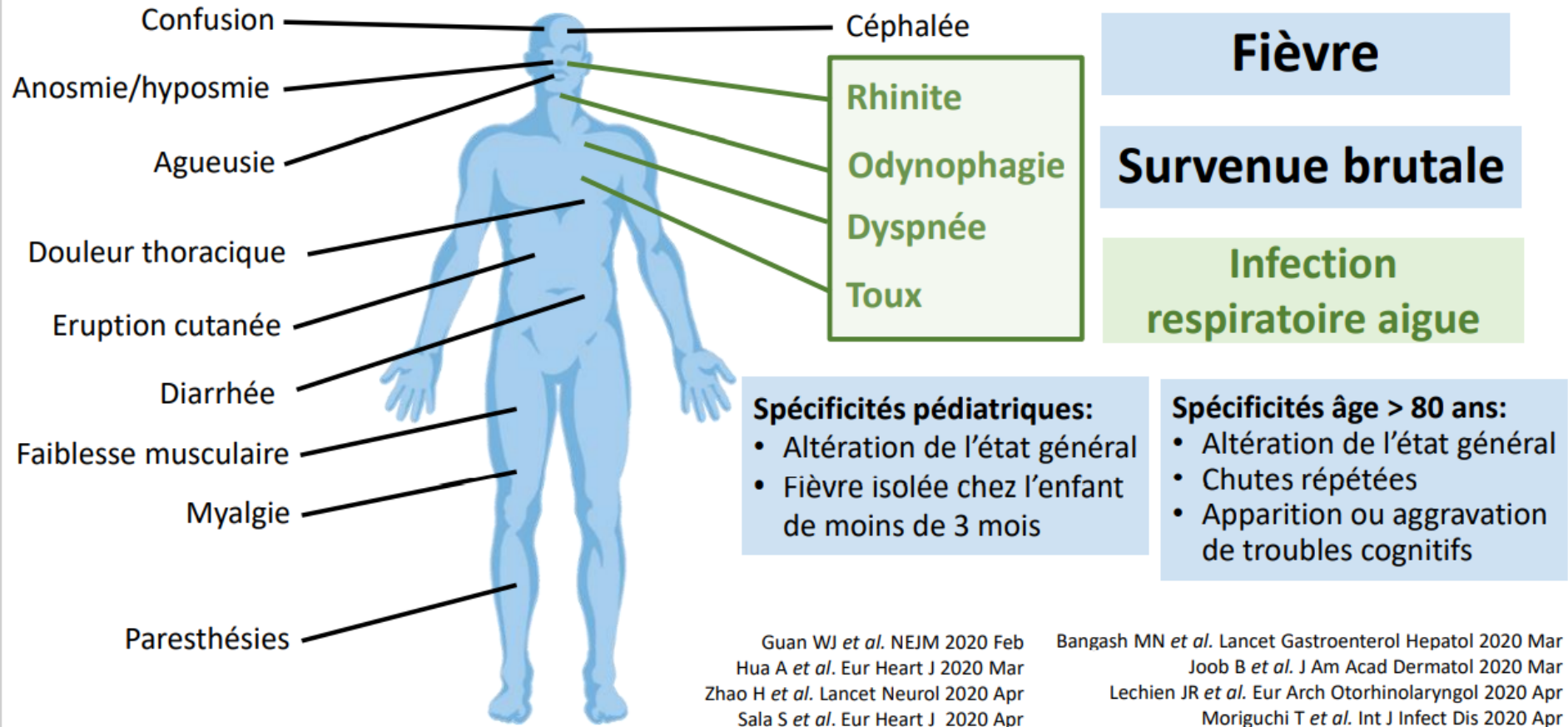
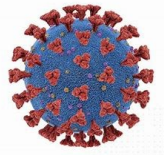
Famille des Coronavirus et pathogénicité



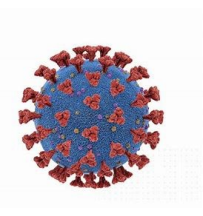
- Transmission via une espèce animale non encore identifiée
- Circulation depuis plusieurs années chez l'Homme, à bas bruit, jusqu'à ce qu'une mutation récente l'ait rendu plus virulent et pathogène.



Clinique



Clinique



- Gravité :

- -chez les patients âgés au début
- -6 à 20% d'hospitalisation dont 5% en soins intensifs
- -2.3% ventilation assistée
- -1-4% de mortalité

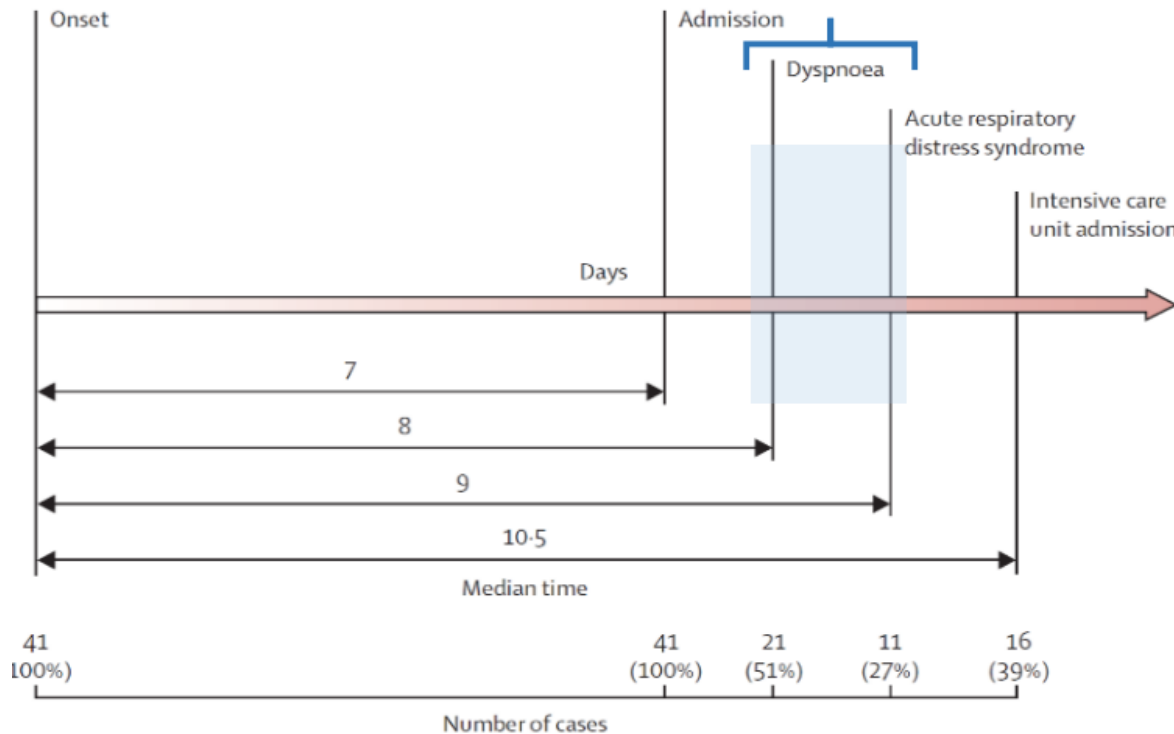
- Facteurs de risques:

- ATCD cardiovasculaire, obésité, diabète sucré, HTA, Pathologie cardiaque, ImmunoDépression.,
- Pathologie respiratoire chronique, Ins. Rénale chronique, Cancer

Forme grave

Evolution

J8-J9 période d'aggravation clinique



Complications vitales

• Respiratoires:

- Entre J8 et J12
- Dyspnée d'aggravation progressive
- Se méfier +++++
- Souvent plus grave que l'aspect ne le laisse penser (« **hypoxie heureuse** »)

• Thromboemboliques:

- Maladie prothrombogène
- HBPM systématiques chez les hospitalisés
- Doses adaptées à la situation

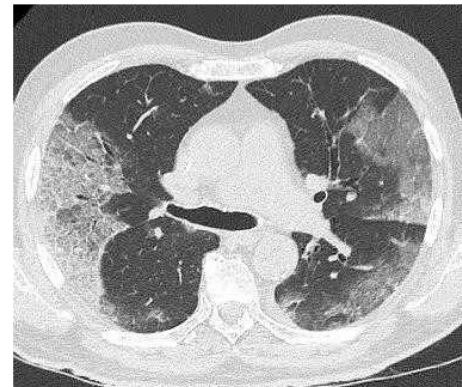
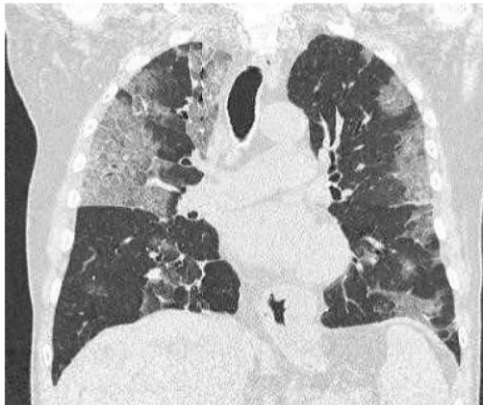
[Huang C et al. Lancet 2020 Jan](#)

- phénomène hyperinflammatoire : cet événement, appelé orage cytokinique
- induit une réponse immunitaire incontrôlée

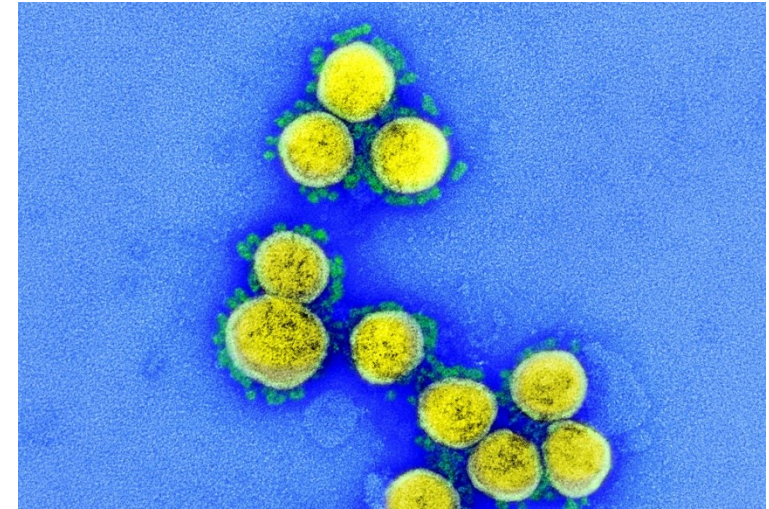
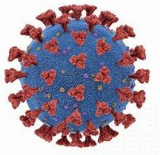
- **Imagerie**

⇒ **opacité en verre dépoli**

⇒ **prédominance périphérique**

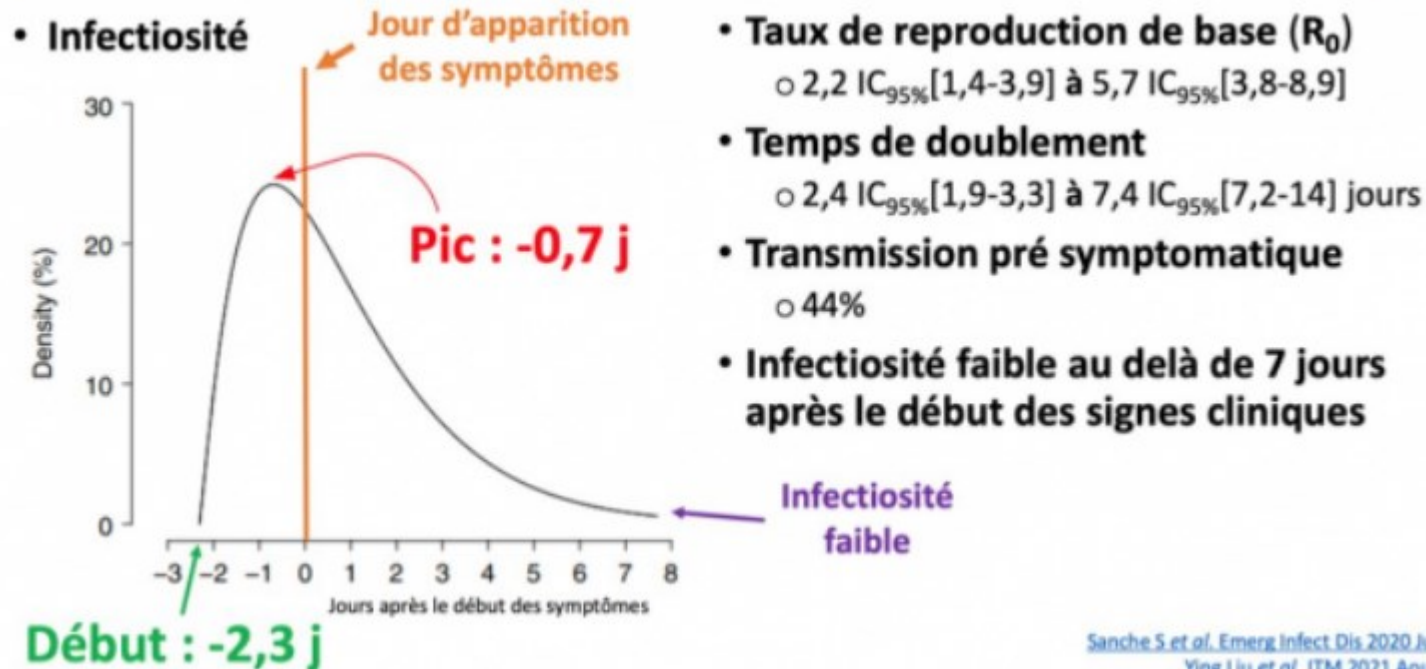
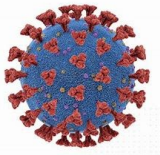


Structure du virus



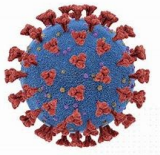
- Virus sphérique
- Enveloppé,
- 60-220 nm
- Aspect en couronne en microscopie électronique
- ARN monocaténaire, non segmenté
- ARN de polarité positive (traduit directement en protéine)

Contagiosité



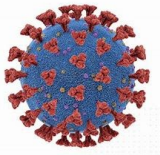
- Transmission interhumaine
- Virus très contagieux
- Pic d'infectiosité atteint avant l'apparition des symptômes
- Sujets asymptomatiques peuvent être contagieux

Contagiosité

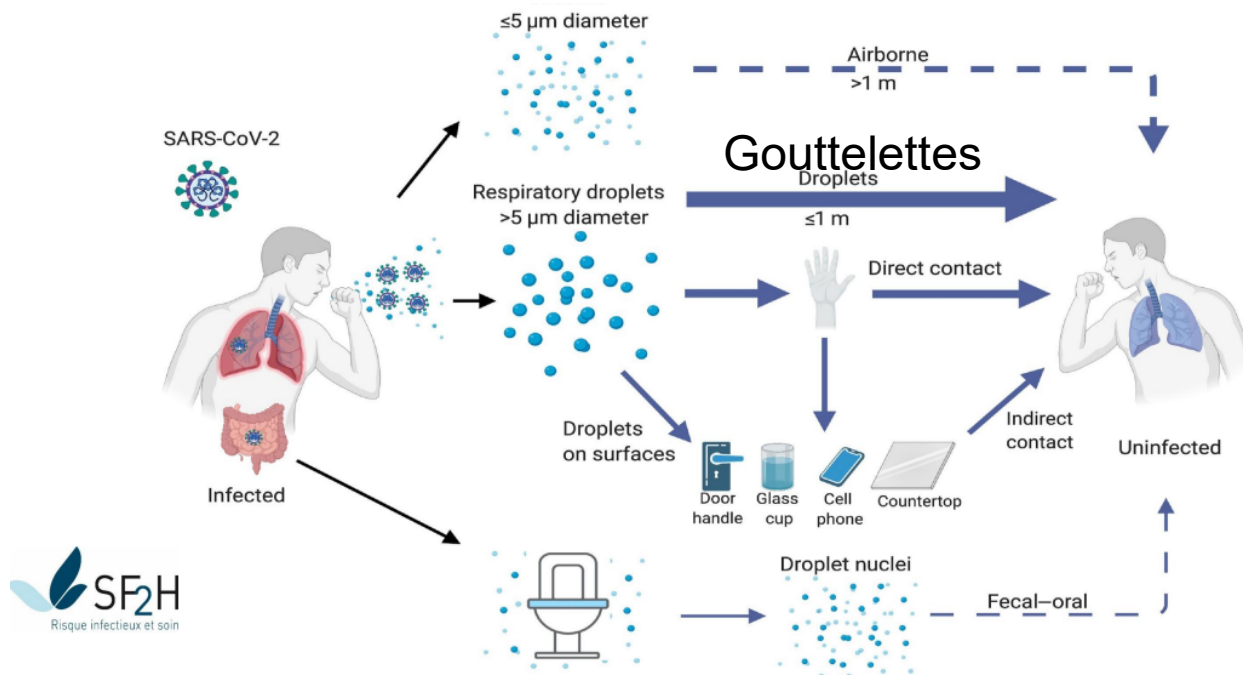


Une personne infectée risquait d'en contaminer 3 autres en moyenne

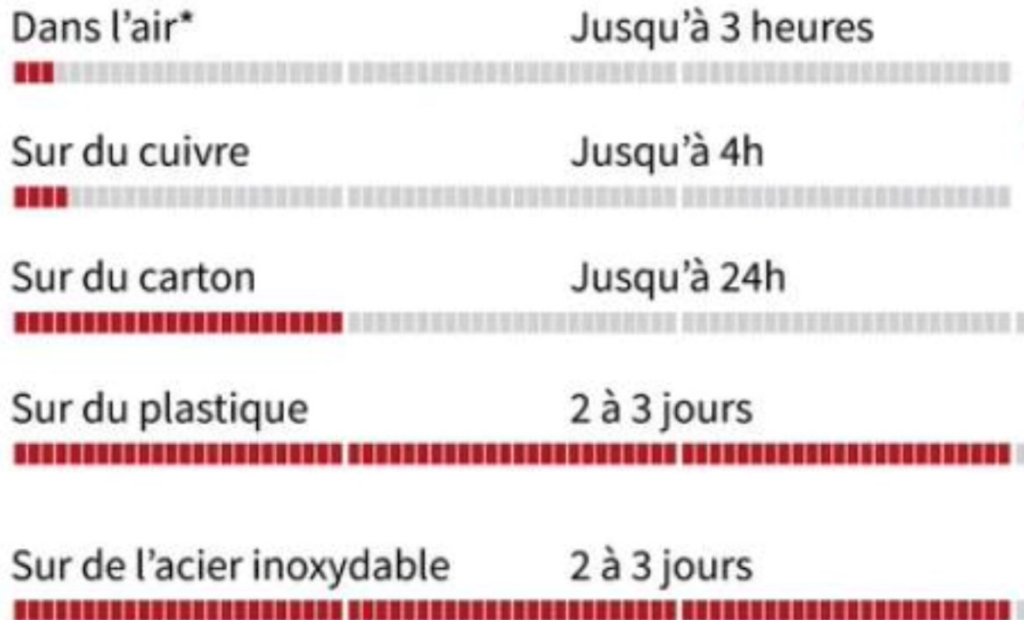
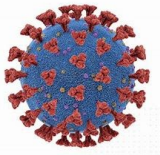
Mode de transmission



- le contact direct avec la personne infectée ou une surface qu'elle a contaminée
- la transmission aérienne (ou aéroportée) du virus via des gouttelettes ou un aérosol émis par la personne infectée



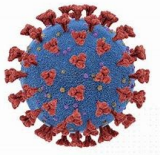
Durée de survie du SARS-CoV-2



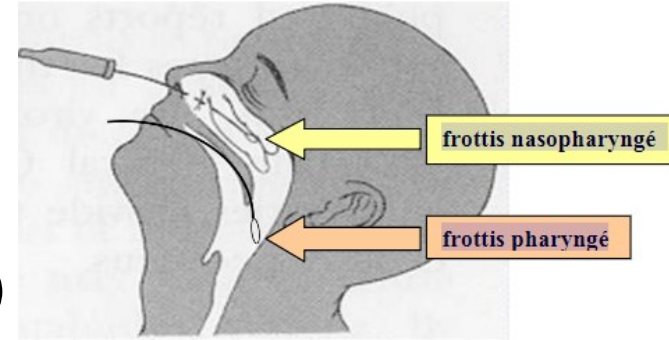
Donc transmission manuportée possible aussi

DIAGNOSTIC

Recherche de SARS-CoV-2 : prélèvements



- Le plus sensible
 - Écouvillonnage naso-pharyngé
 - Ecouvillonnage pharyngé
 - Aspiration naso-pharyngée (pédiatrie)



- Dans les deux premiers prélèvements, on utilise des écouvillons avec milieux de transport. +++
- Pour les patients hospitalisés en réanimation ou symptômes > 7j
 - LBA.
 - Aspiration bronchique.
 - Crachats
- Dans le cas de prélèvements itératifs ou chez les enfants prélèvements salivaires Possibles (sensibilité moindre)



Diagnostic direct : test virologique

- RT-PCR classique > 3 heures pour les grosses plateformes avec multiple de 96 ou 384
- Phase d'extraction et phase d'amplification
- 2 à 3 cibles principalement les gènes N, S et RdRP
- Coût unitaire en réactif : 10 €



Diagnostic indirect : sérologie

- TROD ou sur automate
- Anticorps dirigés contre la protéine S
- ne permet pas de savoir si on est contagieux, ni si les anticorps détectés nous confèrent une immunité contre une nouvelle infection.
- Indication :
 - Chez les patients immunodéprimés.



Epidémiologie actuelle

Instantané de l'épidémie

Réseau RENAL (Saison 2023/2024) Détection des SARS-CoV-2

SEMAINE 37/2024

Taux de détection

12,16%

vs 36/2024 ▲ +0,76%

vs 37/2023 ▼ -4,33%

Prélèvements positifs

817

vs 36/2024 ▼ -28

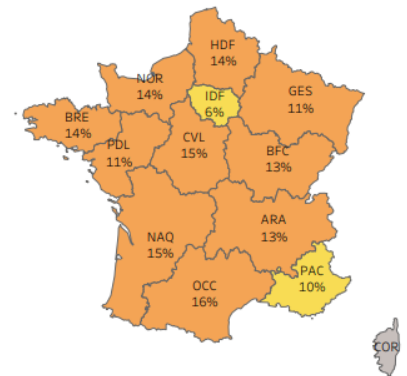
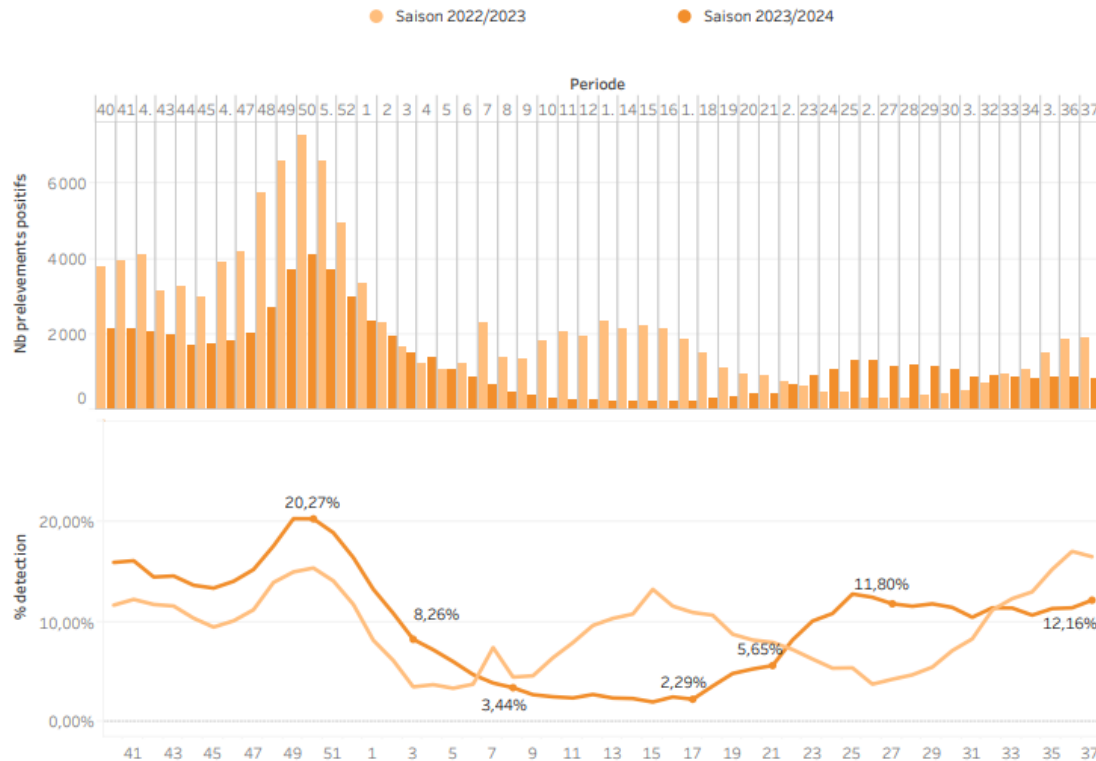
vs 37/2023 ▼ -1084

Spécimens testés

6717

vs 36/2024 ▼ -695

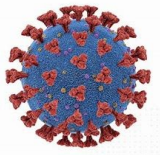
vs 37/2023 ▼ -4808



Centre National de Référence Virus des Infections Respiratoires (dont la grippe et le SARS-CoV-2)
25-28, rue du Docteur Roux 75724 Paris Cedex 15
Tél.: +33 (0)1 45 68 87 25 / Fax : +33 (0)1 40 61 32 41/ grippe@pasteur.fr

Les variants

Définition



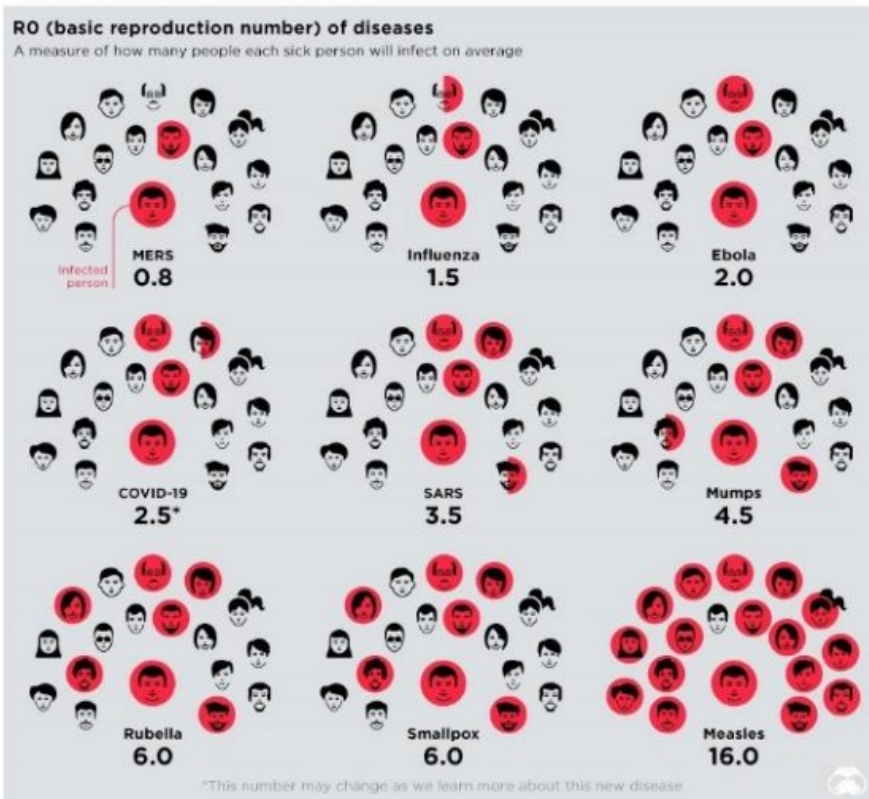
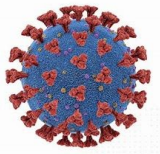
- Variant = terme médiatique mais pas de définition scientifique
- Pas de consensus = 1 mutation suffit à parler de variant

**Le SARS-COV-2 évolue
lentement....**

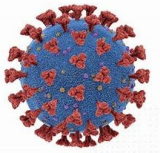
**2x plus lentement que le virus de
la GRIPPE**

4x plus lentement que le VIH

Définition



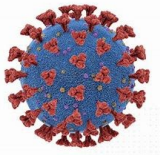
- Virus **très épidémiogène** = forte capacité à se disséminer rapidement
- **Reff** = le taux de reproduction de base du virus ou le Nb d'individus qu'une personne infectée va contaminer pendant la durée de son infection.
- L'ampleur de l'épidémie dépend du **Reff**:
 - Objectif des mesures sanitaires : **Reff < 1**
 - **Reff** du 1/12/2020 / 2^{ème} confinement = **0,9**
 - **Reff** de delta (14/12/2021) = **1,4**
 - **Reff** estimé de Omicron = **7-8 !**



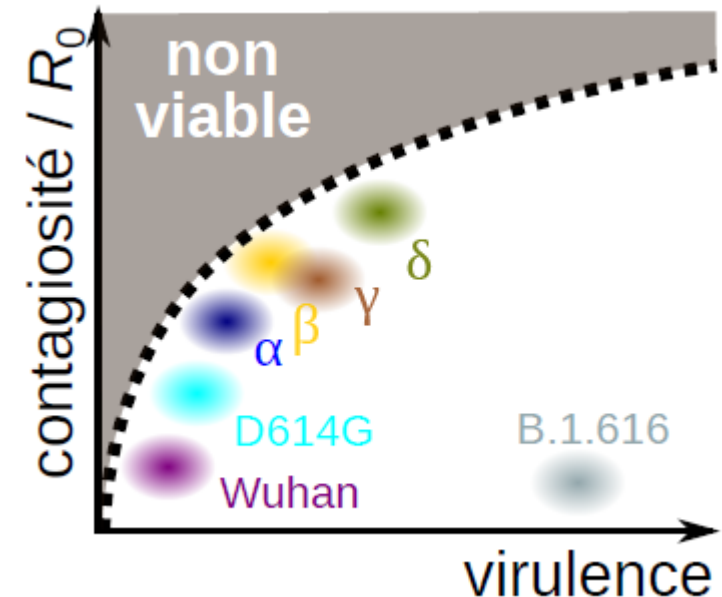
Les variants : Mutations dans la protéine S

- La protéine de spicule (« spike »), située à la surface du virus SARS-CoV-2, permet l'entrée de celui-ci dans les cellules humaines.
- les mutations intervenant au niveau de cette protéine sont particulièrement susceptibles de modifier l'interaction entre le virus et les cellules humaines.
- De fait, les principaux variants préoccupants (« variants of concern », VOC) résultent de mutations sur cette protéine.
- Dans la souche originelle du SARS-CoV-2, la partie du spicule qui interagissait avec le récepteur humain ACE2 (le domaine de liaison au récepteur, « receptor binding domain », RBD) était repliée et ne présentait par conséquent qu'une capacité d'attachement limitée

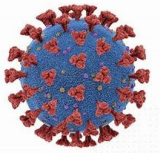
Du virus originel au variant Delta



- les différentes mutations associées aux variants Alpha, Beta et Delta, ont toutes permis une augmentation de l'affinité du RBD au récepteur ACE2 et ont, par voie de conséquence, conduit à une plus grande transmissibilité de ces variants.
- Parallèlement à cet accroissement de contagiosité (le nombre de reproduction de base R_0 aurait doublé entre la souche initialement identifiée à Wuhan et le variant Delta
- l'émergence de ces nouveaux variants s'est traduite, par une augmentation de leur virulence

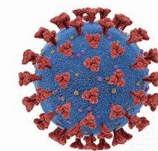


Émergence du variant Omicron



- Contagiosité > mais virulence diminuée
- ce variant infecterait principalement les voies respiratoires supérieures (fosses nasales, pharynx et larynx), tandis que les variants précédents ciblaient majoritairement les voies respiratoires inférieures (trachée, bronches et parenchyme pulmonaire).
- Cette migration de l'infection se traduit alors par un moins grand risque de pneumonie sévère et donc de formes graves de la Covid-19.
- le variant Omicron présente un nombre important de mutations sur la protéine de spicule (plus de 30 mutations, dont 15 au niveau du domaine de liaison au récepteur

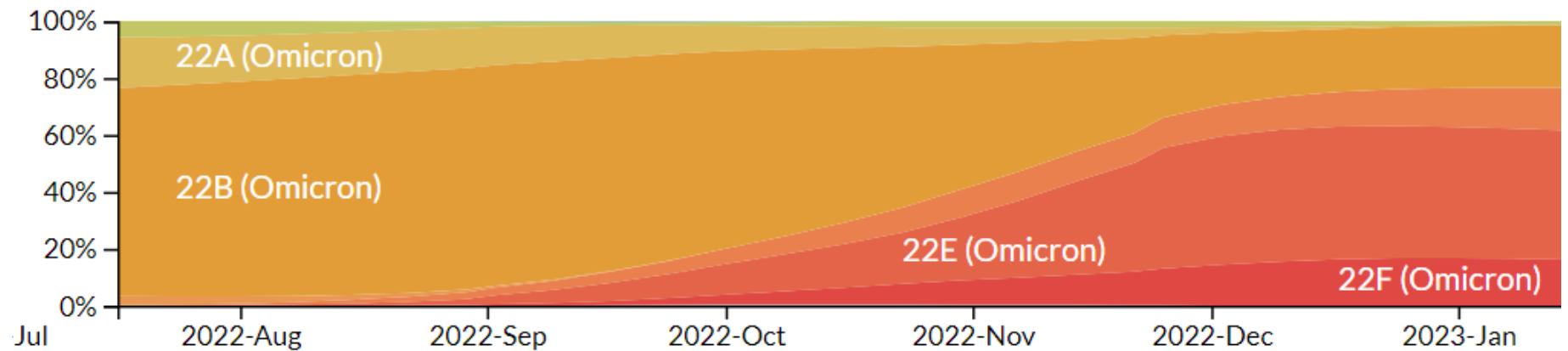
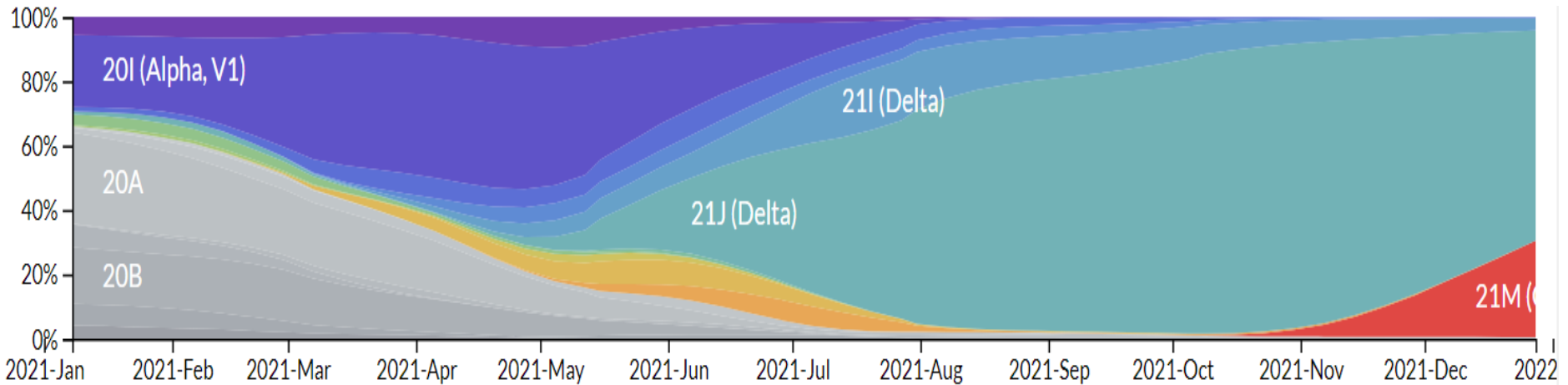
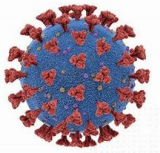
Les variants: Qui sont-ils?

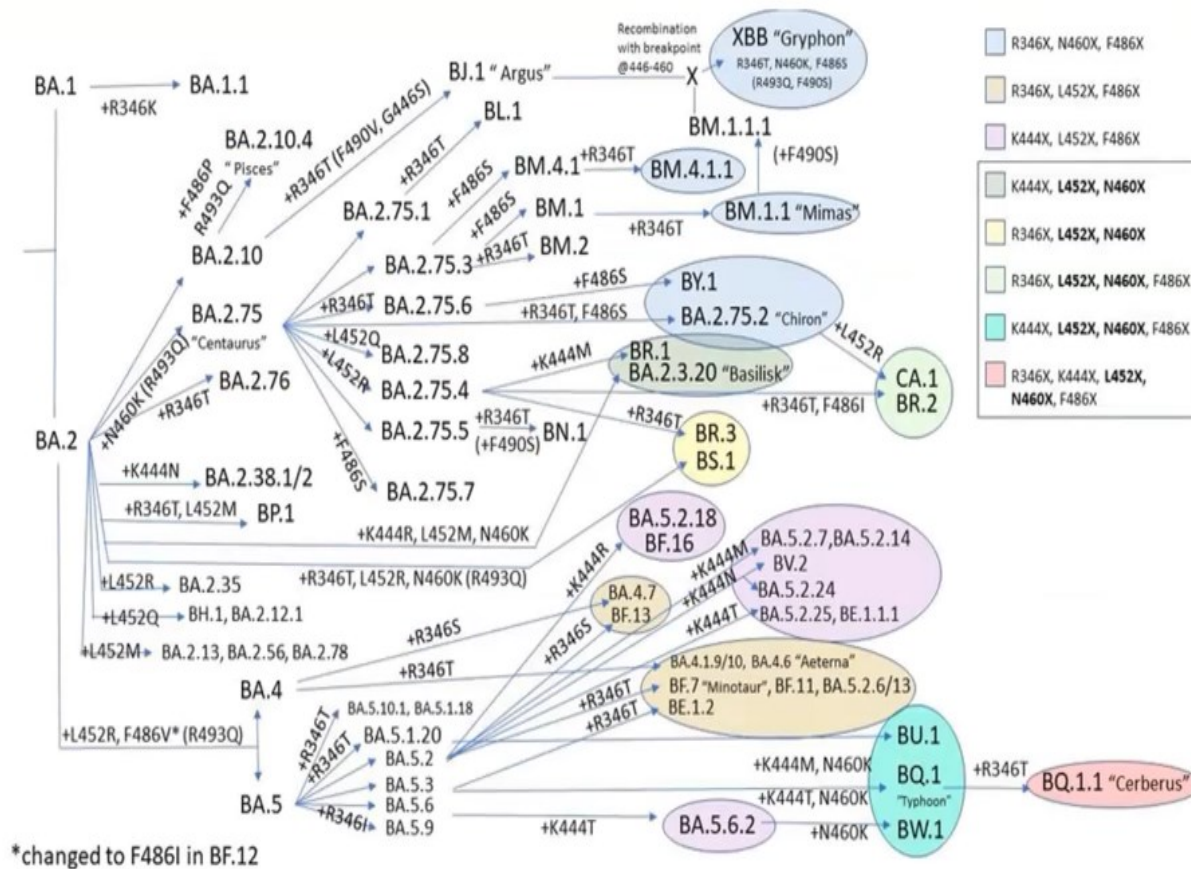


Dénomination OMS	Ligné Pango	Mutations Spike d'intérêt	Premiers échantillons répertoriés
Alpha	B.1.1.7	K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	Royaume-Uni septembre 2020
Bêta	B.1.351	K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	Afrique du Sud septembre 2020
Gamma	P.1	K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y	Brésil décembre 2020
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	Inde décembre 2020
Omicron	B.1.1.529	A67V, Δ69-70, T95I, G142D, Δ143-145, N211I, Δ212, ins215EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F	Afrique du Sud et Botswana novembre 2021

<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>

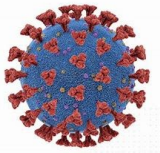
Vagues épidémiques





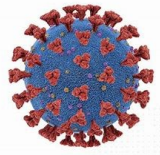
Prévention

Prophylaxie



- Porter un masque en permanence : personnels, patients, visiteurs
- Protéger ses yeux par lunettes ou visière, notamment si le patient ne porte pas de masque, et en gériatrie ;
- Se désinfecter très souvent les mains par FHA, éviter de se toucher le visage ;
- Nettoyer et désinfecter les surfaces et le matériel partagé ;
- Aérer régulièrement les locaux ;
- garder les distances dès qu'on ne porte pas de masque : au moins 2 mètres, attention aux repas, pauses café...

Bonnes pratiques



Précautions complémentaire **type Gouttelette et Contact**

- Hygiène des mains (Friction Hydro-Alcoolique)
- Masque à usage médical
- Gants si indication¹

Pour prise en charge patient
suspect ou confirmé COVID-19

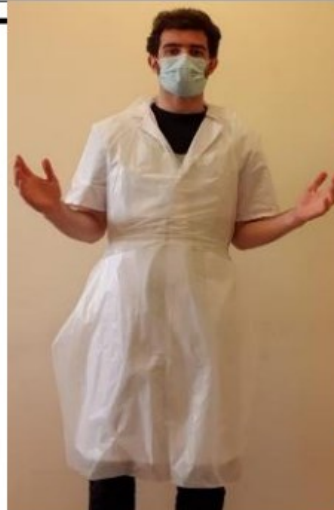
Contact direct avec le patient

- Tablier/surblouse à usage unique



Soin mouillant/souillant

- Tablier/surblouse imperméable usage unique



Elimination EPI
en DASRI **avant
la sortie de la
chambre**, sauf
pour l'APR qui
seront retirés
après la sortie
de la chambre

Geste invasif/aérosolisant²

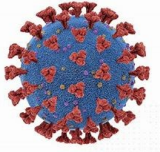
- APR FFP2
- Protection oculaire



¹ risque contact sang ou liquides biologiques, contact muqueuse, contact peau lésée, PS avec lésions cutanées aux mains

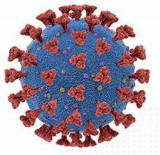
² gestes invasifs ou manœuvres à risque de générer des aérosols (intubation, aspiration...)

La vaccination



- But : exposer le système immunitaire à un antigène qui ne causera pas de maladie, mais sera capable de provoquer une réponse immunitaire (bloquer / tuer le virus)

Chronologie



- 31 décembre 2019:
 - déclaration à l'OMS de la survenue d'une épidémie de pneumonies d'allure virale d'étiologie inconnue
- 9 janvier 2020:
 - découverte 2019-nCoV (isolé le 7 janvier), renommé SARS-CoV-2
- 11-12 janvier 2020:
 - **séquence complète du génome du coronavirus transmise par les autorités chinoises**
- 16 mars 2020
 - démarrage du **1^{er} essai clinique** (Moderna, ARNm)
- 27 Juillet 2020
 - début des essais de phase 3 (Pfizer et Moderna)
- 9 novembre 2020:
 - premiers résultats d'efficacité
- 2 décembre 2020:
 - autorisation vaccin Pfizer/BioNTech par le MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)
- 8 décembre 2020 :
 - début vaccination UK
- 27 décembre 2020:
 - debut vaccination Europe
- 9 décembre 2021 :
 - **environ 8,5 milliards de doses administrées dans le Monde**

Effet 3^o dose

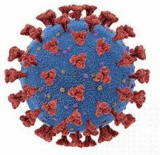
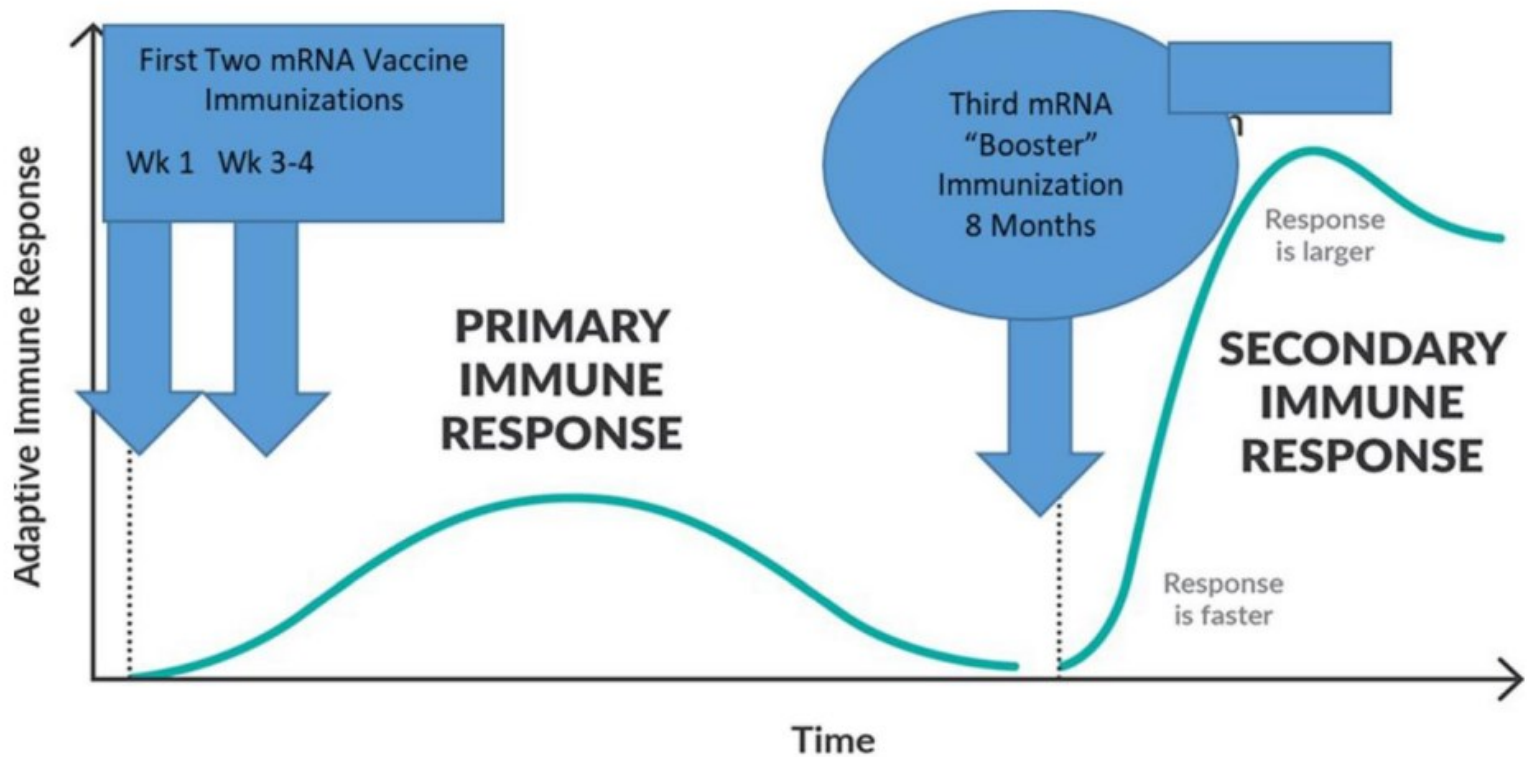
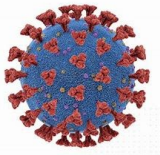


Schéma vaccinal à 3 doses



Sécurité des vaccins



Sécurité des vaccins Covid-19

Vaccins à ARNm

- **Toxicité cardiaque** : myocardite et pericardite
2,13 cas pour 100 000
dans les 10 premiers jours (2^e dose)
FDR: Moderna, hommes (x10), 18-25 ans
homme jeunes: >1 /10 000
- Adénopathies

Witberg et al, NEJM, 2021
Mevorach et al., NEJM, 2021
ACIP

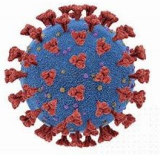
Vaccins à vecteurs viraux

- **Syndromes thrombotiques thrombocytemiques (TTS)**
1/100 000 à 1/1 000 000 (Janssen)
1/100 000 (AZ)
dans les 30 premiers jours (1^{ère} dose)
FDR: Femmes, <60 ans
Physiopathologie analogue à TIH
- Toxicité neuromusculaire (SGB)

Greinacher et al, NEJM, 2021
EMA, ACIP

Traitement curatif

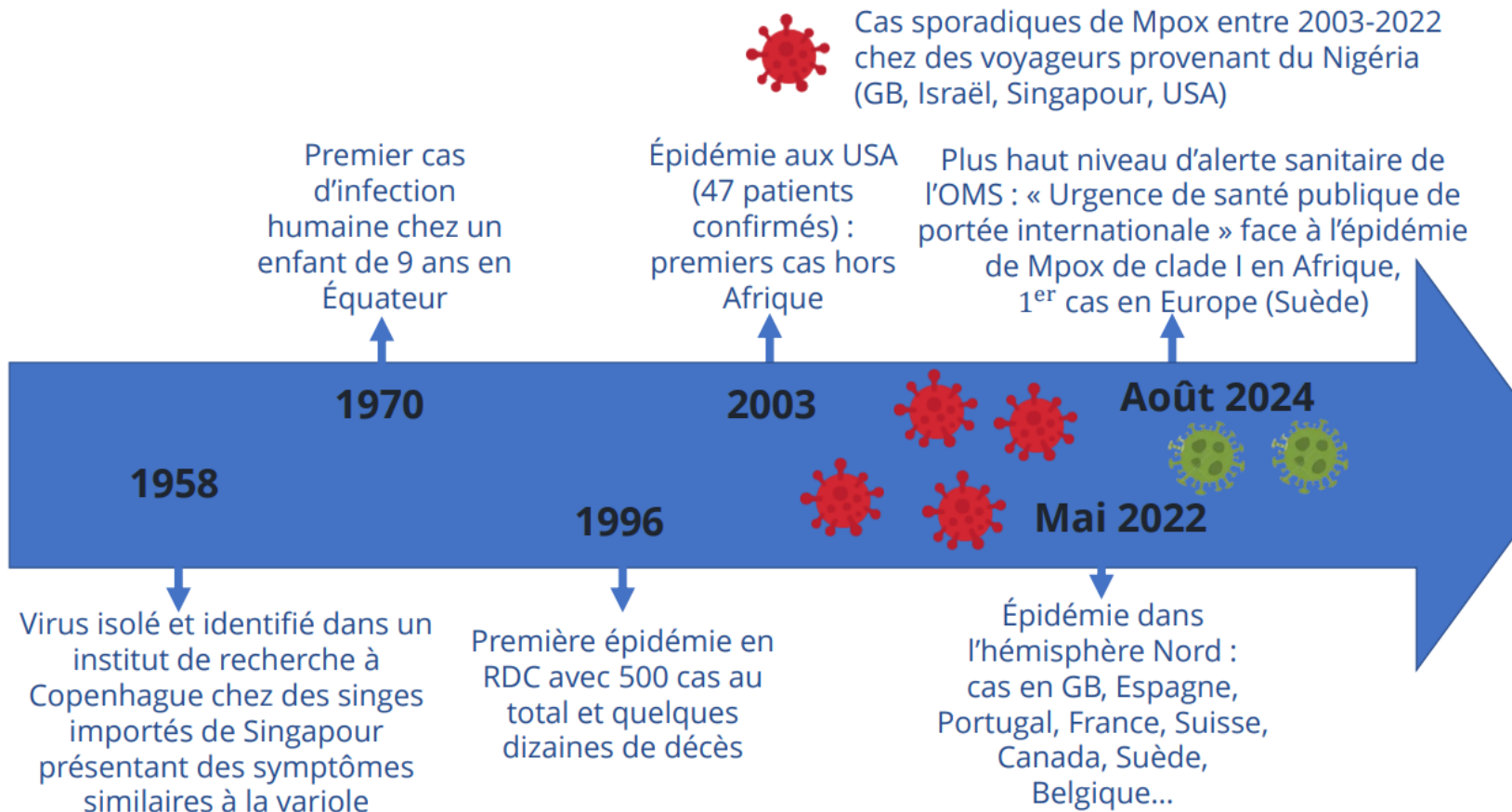
Traitement curatif



- Repose sur la mise en place de traitements de support :
 - oxygénothérapie,
 - antalgie,
 - prévention du risque thrombo-embolique,
 - si indiquées: antibiothérapie, corticothérapie
- Les traitements spécifiques (immunothérapie) sont à discuter de manière collégiale, au cas par cas (attention Omicron non sensible aux traitements disponibles)
- Aucune molécule n'a fait la preuve à ce jour d'une activité antivirale directe
- Les corticostéroïdes améliorent la survie chez les patients oxygénorequérants

INFECTION PAR LE MPOX VIRUS (MPXV)

Historique



Chronologie en 2022

07/05/22 : Premier cas confirmé au Royaume-Uni chez un individu de retour du Nigéria

13/05/22 : 2 cas autochtones + rétrospectivement un 3^e cas dans le foyer familial, mi-avril
+ 4 cas autochtones HSH

+ alerte rétrospective sur un épisode de cas groupés au Portugal, HSH fièvre + éruption

19/05/2022 : Premier cas suspect signalé en France (IdF) et 20 cas au Portugal

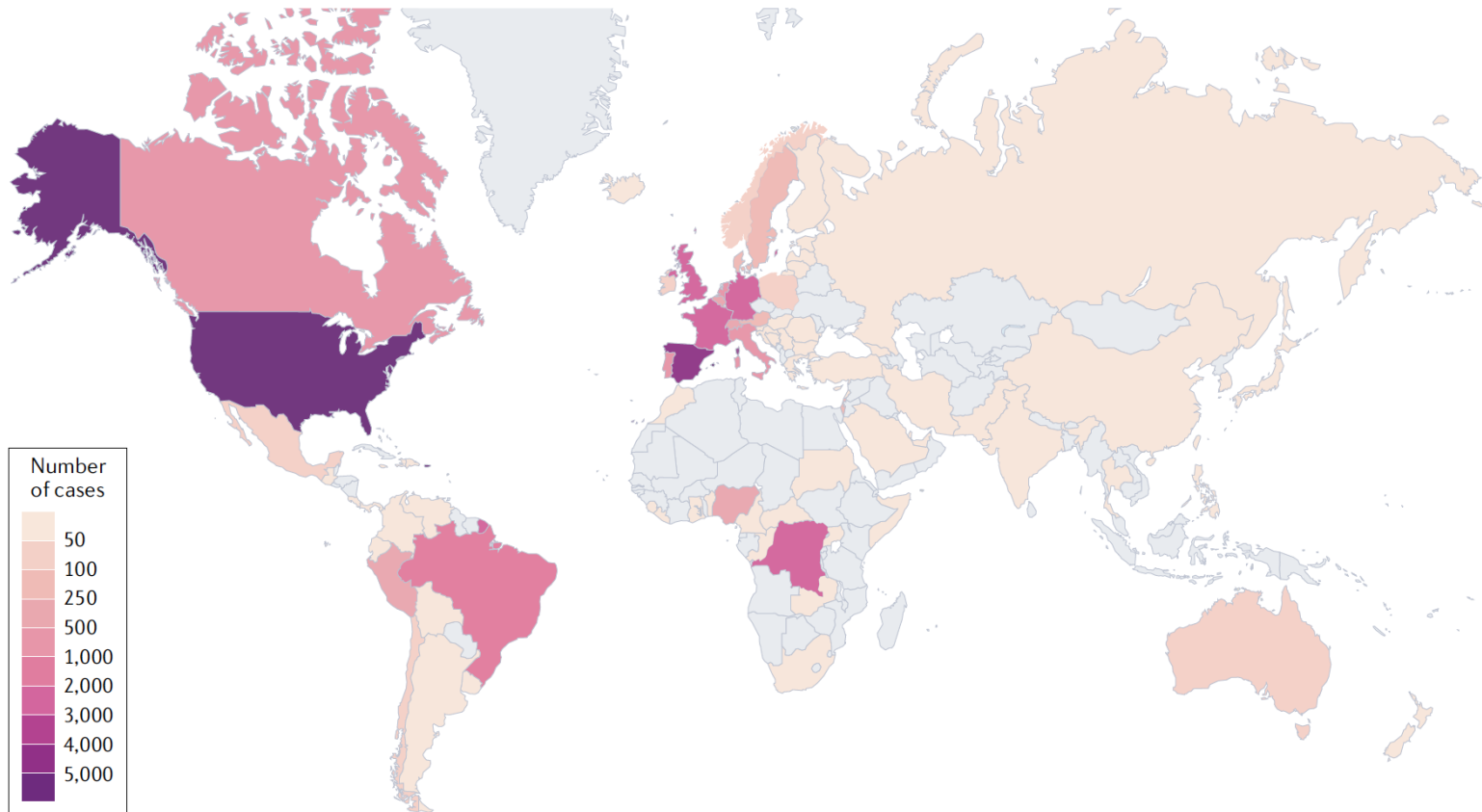
29/05/2022 : 16 cas confirmés en France

10/06/2022 : 97 cas confirmés en France, 783 cas en Europe (321 au RU), et 1200 dans le monde

9/08/2022 : 2 600 cas en France, 16 000 en Europe

Espagne>Royaume Uni>Allemagne>France sont les 4 pays les plus touchés et près de 20 000 dans le monde (4 décès déclarés)

Distribution géographique des cas de Monkeypox entre Mai et Août 2022



Situation en 2024

En France :

- Du 1^{er} Janvier au 04 septembre 2024, 143 cas ont été recensés.
- 63 cas en Ile-de-France, 33 en Auvergne-Rhône-Alpes, 11 en Occitanie, 9 en PACA et 9 en Nouvelle-Aquitaine.
- Tous les patients étaient majeurs et, presque tous, des hommes (trois femmes).
- 7 patients ont été hospitalisés, « tous en raison de douleurs intenses, associées ou non à une pathologie concomitante ou à des complications ».

Personnes à risque de formes graves

- Jeunes enfants
- Femmes enceintes
- Personnes immunodéprimées



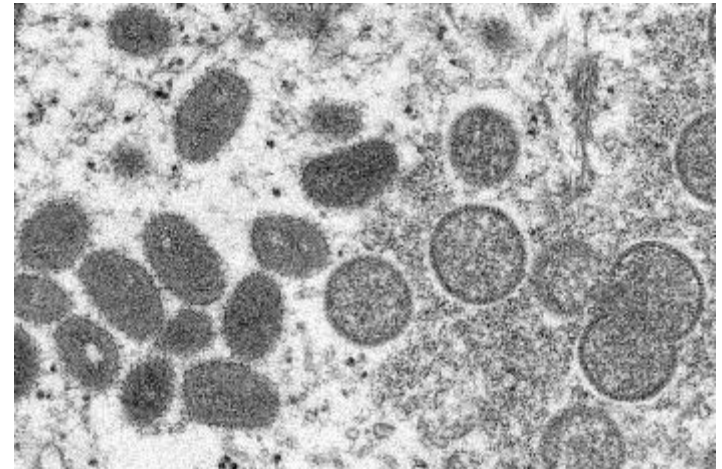
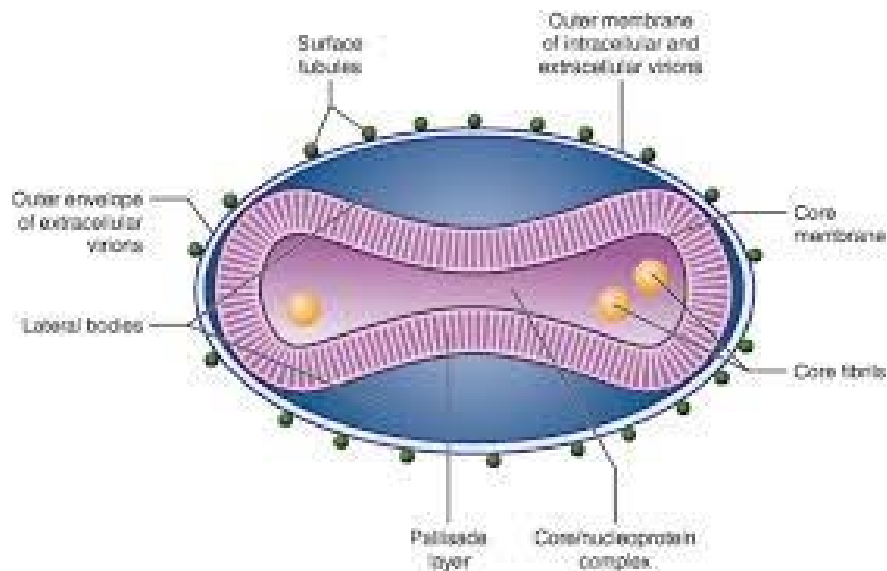
- Surinfection des lésions
- Atteintes respiratoires/digestives/ophtalmologiques/neurologiques (2 encéphalites rapportées)
- Si transmission materno-fœtale : risque de mort fœtale in utero, avortement spontané
- Mortalité plus élevée

MAIS la fréquence des patients présentant une morbidité grave n'a pas pu encore être estimée avec précision pour l'épidémie actuelle

Structure du virus

Virus à ADN
Enveloppé double brin

Grande taille
200-400 nm L x 250 nm l



- Virion entouré d'une membrane externe où sont placés des tubules et renferme une nucléocapside (core du virus)
- Homologie de 96% entre génome du Monkeypox et génomes des souches de la variole

Transmission

→ Contact patient infecté

- Lésions cutanés et muqueuses
- Sécrétions respiratoires
- Contacts étroits
- Materno-foetale
- Objets/linges contaminés



A fortiori lors d'une relation sexuelle, même protégée, mode principalement observé à ce jour chez les patients infectés en France et dans le monde

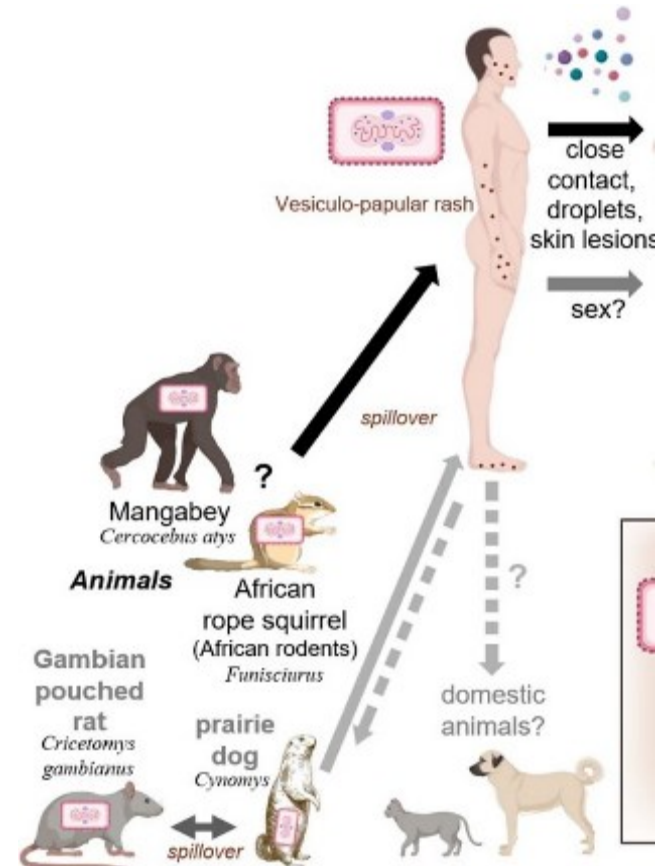
Facteurs d'exposition

Epidémies historiques (Afrique subsaharienne):

- Contact avec animaux (rongeurs, singes) : bien documenté
- Transmission interhumaine :
 - Intra familial : bien documentée
- Consommation de viande de brousse, viande mal cuite : mal documentée

Epidémie actuelle :

- **Rapports sexuels entre hommes et multi partenariat**



Clinique

Les symptômes de la variole du singe

P

Incubation : 5 à 21 jours

1^{re} phase 2^e phase (1 à 3 jours plus tard)

Fièvre
(supérieure à 38 °C)

Apparition
de nombreux
ganglions

Maux de **gorge** et
douleurs lors de
la **déglutition**

Douleurs
muscu-
laires et
fatigue

Éruption cutanée étendue
(d'abord sur le visage)

Éruption rouge précoce
possible au niveau de
la **bouche** et sur la **langue**
puis...
... **sur tout le corps**
en **24 heures**

Macules
(lésions à base plate)

Papules
(lésions douloureuses,
fermes et surélevées)

Vésicules
(remplies de liquide clair
comme lors de la varicelle)

Pustules pointues
et fermes (remplies de pus)

Cicatrisation
Chute des croûtes

SOURCE : AMELIFR

LP/INFOGRAPHIE 2500 x 3125

Guérison



Taux de létalité



Traitement

- Pas de traitement.
- Le vaccin contre la variole serait efficace dans **85%** des cas.



LE PATIENT EST CONTAGIEUX PENDANT TOUTES LES PHASES CLINIQUES

Délai approximatif	Phase clinique (source CDC)	Illustration (source gov.uk)
J0	Inconstant - Phase prodromique non spécifique : fièvre >38°C, poly adénopathie, myalgies, asthénie	
J1-2	Enanthème 1 ^{ères} lésions = bouche / langue	
J2-3	Macules Rash centrifuge débutant sur la face et se répandant vers les membres en 24h, puis les paumes des mains et plantes des pieds	
J4-5	Vésicules (liquide clair) Ø ≈ 3mm	
J6-7	Pustules (liquide opaque) pointues, fermes Ø ≈ 2mm	
	Pustules ombiliqués Ø ≈ 3-4mm	
	Pustules ulcérés Ø ≈ 5mm	
J12	Formation de croûte sur lésion mature	
A partir de J14	Croûte en cours de cicatrisation <i>A noter : le patient reste contagieux jusqu'à la cicatrisation complète après chute des croûtes</i>	

Diagnostic biologique

- Agent biologique de classe 3 : circuit du prélèvement particulier
- Diagnostic par PCR uniquement sur
 - Prélèvement de lésion cutanée superficielle
 - Biopsie cutanée
 - Prélèvement de pus
 - Prélèvement au niveau génital
 - Prélèvement oro-pharyngé
- Rechercher les autres IST une fois le patient guéri

Vaccination

Deux stratégies :

- ***Vaccination préventive (ou pré-exposition):***
 - Les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) et les personnes trans, rapportant des partenaires sexuels multiples ;
 - Les personnes travailleurs/travailleuses du sexe;
 - Les professionnels des lieux de consommation sexuelle, quel que soit le statut de ces lieux
- ***Vaccination réactive (ou post-exposition) = personnes contact à risque (définition SpF)***
 - Administré au mieux dans les 4 jours après le contact à risque et au maximum 14 jours plus tard
- ***Schéma vaccinal:***
 - 1 dose si ATCD de vaccination contre la variole connue par le patient ou notée dans son carnet de vaccination (ou 2 doses si patient immunodéprimé)
 - 3 doses pour le patient immunodéprimé par immunosuppresseur
 - 2 doses pour tous les autres espacées d'au moins de 28 jours

Il s'agit de vaccins vivants atténués non réplicatifs. Ils sont développés à partir du virus de la vaccine Ankara mais ne contiennent pas de virus

Mesures d'hygiène

Se protéger en milieu de soin

Application des précautions standards pour tous les soins des cas confirmés et suspects

Éviter les activités susceptibles de remettre en suspension les matières séchées de lésions (ventilateurs, dépoussiérage, balayage, aspiration)

Placer le patient dans une chambre individuelle en fermant la porte et limiter ses déplacements

Utiliser des **EPI adaptés**

Gestion des déchets via filière DASRI

Procédures de nettoyage et de désinfection avec un désinfectant virucide (EN 14476)

- Masque FFP2 ajusté
- Lunettes
- Si contact avec lésions :
 - Gants
 - Surblouse

Précautions d'isolement jusqu'à la tombée des croûtes et réépidermisation

Nouveau Clade

Épidémie 2023-2024 en Afrique - Situation été 2024

Depuis septembre 2023, la République démocratique du Congo (RDC) connaît une augmentation significative de cas d'un nouveau variant de clade Ib.

En 2024, le pays a signalé plus de 16 000 nouveaux cas et 511 décès.

Ces dernières semaines, 8 nouveaux pays limitrophes de la RDC ont signalé des cas confirmés de Mpox. La présence du nouveau variant du clade Ib a été confirmée au Rwanda, au Burundi et en Ouganda ainsi qu'au Kenya.

Le 14 août 2024, l'OMS a déclaré son plus haut niveau d'alerte « urgence de santé publique de portée internationale » face à l'épidémie de Mpox en Afrique centrale liée au clade I.

Le 15 août 2024, un cas de MPXV clade Ib a été signalé en Suède. La personne touchée a été infectée au cours d'un séjour dans une région d'Afrique.

MERCI