

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

ELAKEB NOUR EL HOUDA

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : Microbiologie fondamentale

THÈME

**SARS-CoV-2 : physiopathologie,
structure et expression du génome.**

Soutenu le 12/ 07 /2021

DEVANT LE JURY

Présidente	Mme Chougrani Fadela	Professeur	U. Mostaganem
Encadreur	Mme Dalache Fatiha	Professeur	U. Mostaganem
Examineur	M.Bekada Ahmed Ali	Professeur	U. Mostaganem

Année Universitaire 2020 - 2021

Table des matières

REMERCIEMENT	1
RESUME	2
ABSTRACT	3
ملخص	4
LISTE DES ABREVIATIONS	5
LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES TABLEAUX	9
INTRODUCTION	11
CHAPITRE 1 ZOONOANTHROPOLOGIE	12
1.1 Généralité.....	13
1.1.1 Apparition du virus SARS-CoV-2	13
1.1.2 L'origine du SARS-CoV-2	13
1.1.3 L'épidémie de Syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV)	14
1.1.4 L'épidémie du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV).....	15
1.1.5 Sars-cov-2	16
1.2 Une anthroozoonose	17
1.3 Comment ces virus émergents parviennent chez l'Homme ?.....	19
CHAPITRE 2 : SYSTEMATIQUE : CORONAVIRIDEAE	20
2.1 Les coronavirus.....	21
CHAPITRE 3 : PHYSIOPATHOLOGIE	23
3.1 Récepteur des cellules hôtes pour le SARS-CoV-2.....	24
3.2 Contamination et Transmission	25
3.2.1. Transmission inter-espèce	25
3.2.2 Transmission interhumaine	26
A. Transmission par gouttelettes	26
B. Transmission par contact	26
C. Transmission fécale-orale	27
D. Transmission de la mère à l'enfant	27
E. Autres voies de transmission	27

CHAPITRE 4 : STRUCTURE DU SARS-COV-2.....	28
4.1 Structure du virion	29
4.2 Structure du Génome	30
4.2.1 Glycoprotéine	30
4.2.2 Protéine M	32
4.2.3 Protéine E	32
4.2.4 Protéine N	32
4.2.5 Nsps et protéines accessoires	33
4.2.6 Protéine HE	33
CHAPITRE 5 : MULTIPLICATION ET EXPRESSION DU GENOME VIRAL.....	35
5.1 Pénétration du virus dans la cellule hôte	36
5.2 Cycle de réplication virale	38
5.2.1 L'assemblage et la sécrétion des virions	39
5.3 Expression du génome virale	40
5.4 Traduction	42
5.5 Mutation	44
CONCLUSION.....	46
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	47

Remerciements

Je remercie tout d'abord Allah le tout puissant, pour m'avoir donné la force et la patience, la santé et la volonté pour réaliser ce travail.

*Je désire remercier très chaleureusement mon encadrante **Dalache Fatiha**, pour m'avoir honorée de sa confiance en m'acceptant et en me formant au sein de son équipe. Son écoute attentive et ininterrompue, sa gentillesse, ainsi que ses précieux conseils. Je lui adresse mes plus sincères remerciements. Merci pour l'attention constante avec laquelle vous avez suivi la progression de mon travail malgré vos innombrables occupations.*

*J'adresse mes profonds remerciements à Mme **Chougrani Fadela** professeur à l'université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Pour l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant de présider les jurys. Je lui exprime ma profonde gratitude.*

*Mes sincères remerciements à M.**Bekada Ahmed Ali** professeur à l'université de Tisemsilt. Je lui remercie infiniment d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

Merci à mes chers parents Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous. Vous m'avez comblé avec votre tendresse et affection tout au long de mon parcours. Vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, vous avez toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour vous, recevez ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant vous donnez santé, bonheur et longue vie afin que je puisse vous comblez à mon tour.

À mes chers frères et sœurs qui me soutiennent quoi qu'il arrive et qui m'encouragent. Je ne serais pas arrivée jusque là sans vous, que DIEU protège notre union et exauce vos espoirs.

À mes chers amis (Narimene, Jonathan, Rekia, Henni, Sidali, Fatiha, Marwa, Sarah, Hassina, Hakima) pour les souvenirs du passé, la joie du présent et l'espoir d'avenir, je vous dédie ce travail en vous souhaitant la bénédiction du Bon DIEU dans tous vos pas.

RESUME

Fin décembre 2019, une épidémie sans précédent de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par le coronavirus SARS 2 (SARS-CoV-2) à Wuhan est devenue l'urgence sanitaire la plus difficile. Comme tous les virus qui se respectent, le SARS-COV-2 ne peut se reproduire seul, contrairement aux bactéries, cellules animales ou végétales, il a besoin des cellules hôtes pour se reproduire et malheureusement l'hôte, c'est nous. Le trait caractéristique du SARS-COV-2 est lié à sa transmission.

Pour comprendre son fonctionnement, on a besoin de connaître sa structure qui joue un rôle très important dans la protection du matériel génétique et son intégration dans la cellule. Le virus utilise les spicules de sa couronne à la manière de clés qui vont s'emboîter sur le récepteur ACE2 la serrure d'entrée de la cellule ciblée, une fois qu'il reconnaît sa cible, il s'immisce à l'intérieur en forçant la cellule à l'internaliser dans une vésicule. Une fois libéré il va tout de suite exploiter la machinerie cellulaire et la mobiliser pour se répliquer, puis exprimer son génome afin de produire toutes les protéines structurales et non structurales dont il a besoin. Une fois toutes les pièces détachées fabriquées, elles s'assemblent pour former de nouveaux virions fonctionnels. Les particules virales du SARS-COV-2 fraîchement assemblées vont emprunter les vésicules de transport de la cellule jusqu'à la membrane lors de la fusion des vésicules avec la membrane de la cellule, les nouveaux virus s'échappent et vont pouvoir infecter d'autres cellules pour recommencer le cycle.

Comme tous les virus à ARN, son génome va subir beaucoup de mutations qui vont lui permettre de s'exprimer sous des variants plus virulents dans certains cas, ce qui peut être très problématique pour une pandémie comme celle que nous vivons.

Mots clés : SARS-CoV-2, Covid 19, ARN

ABSTRAT

At the end of December 2019, an unprecedented 2019 coronavirus disease (COVID-19) outbreak caused by the SARS 2 coronavirus (SARS-CoV-2) in Wuhan became the most difficult health emergency. Like all self-respecting viruses, SARS-COV-2 cannot reproduce on its own, unlike bacteria, animal or plant cells, it needs host cells to reproduce and unfortunately the host is us. The characteristic trait of SARS-COV-2 is related to its transmission.

To understand how it works, we need to know its structure, which plays a very important role in the protection of genetic material and its integration into the cell. The virus uses the spicules of its crown in the manner of keys which will fit on the ACE2 receptor the entry lock of the targeted cell, once it recognizes its target, it interferes inside by forcing the cell to internalize it in a vesicle. Once released, it will immediately be used by the liposomes, and exploits the cellular machinery to replicate, then express its genome in order to produce all the structural and non-structural proteins that it needs, but also to block certain processes such as the translation. Once all the spare parts are made, they come together to form new functional virions. The freshly assembled SARS-COV-2 viral particles will borrow the cell's transport vesicles up to the membrane when the vesicles merge with the cell membrane, the new viruses escape and are able to infect other cells to restart the cycle.

Like all RNA viruses, its genome will undergo a lot of mutations that will allow it to express itself in more virulent variants in some cases, which can be very problematic for a pandemic like the one we are living in.

Keywords : SARS-CoV-2, Covid 19, RNA.

ملخص

في نهاية ديسمبر 2019 ، أصبح تفشي مرض فيروس كورونا غير المسبوق الناجم عن فيروس كورونا المستجد (كوفيد) في ووهان أصعب حالة صحية طارئة. مثل جميع الفيروسات التي تحترم نفسها، لا يمكن لفيروس كورونا المستجد التكاثر بمفرده، على عكس البكتيريا أو الخلايا الحيوانية أو النباتية ، فهو يحتاج إلى الخلايا المضيفة للتكاثر و للأسف نحن المضيفة. السمة المميزة لفيروس كورونا مرتبطة بنقلها.

لفهم كيفية عملها ، نحتاج إلى معرفة هيكلها ، الذي يلعب دورًا مهمًا للغاية في حماية المادة الوراثية ودمجها في الخلية يستخدم الفيروس شويكات تاجه بطريقة المفاتيح التي تلائم مستقبل دخول الخلية المستهدفة وبمجرد أن يتعرف على هدفه ، يتسلل إلى الداخل مما يجبر الخلية على استيعابها في الحويصلة ، بمجرد إطلاقه ، سيتم استخدامه الفوري بواسطة الجسيمات الشحمية ، ويستخدم الآلات الخلوية للتكرار ، ثم يعبر عن الجينوم الخاص به من أجل إنتاج جميع البروتينات الهيكلية و غير هيكلية التي يحتاجها، و لكن أيضا لمنع عمليات معينة مثل الترجمة. بمجرد تصنيع جميع قطع الغيار، فإنها تجتمع معا لتشكيل فيروسات وظيفية جديدة، سوف تستعير الجزيئات الفيروسية المجمع حديثا حويصلات نقل الخلية حتى الغشاء عندما تندمج الحويصلات مع غشاء الخلية، و تهرب الفيروسات الجديدة و تكون قادرة على إصابة الخلايا الأخرى لإعادة بدء الدورة.

مثل جميع فيروسات الحمض النووي الريبوزي ، سيخضع جينومه للكثير من الطفرات التي ستسمح له بالتغيير عن نفسه في أشكال أكثر ضراوة في بعض الحالات، و التي يمكن ان تكون مشكلة كبيرة لوباء مثل الذي نعيش فيه.

الكلمات المفتاحية : سارس كوف-2 ، كوفيد تسعة عشر، حمض نووي ريبوزي

LISTE DES ABREVIATIONS

A

AA : Acide aminé

ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine-2

ADN : Acide désoxyribonucléique

ANG : Angiotensine

ARA : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

ARN: Acide ribonucléique

ARNm: ARN messenger

ARNt : Acide ribonucléique de transfert

ARNsg : ARN sub-génomique

C

CoV : Coronavirus

COVID-19 : La maladie à coronavirus 2019

CTD : Domaine C-terminal

D

DLR : Domaine de liaison au récepteur

DMV : Vésicule à double membrane

E

ERGIC : Appareil de golgi

F

FCoV : Coronavirus félin

H

HCoV : Coronavirus humaine

HE : Hémagglutinine-estérase

HTA : Hypertension artérielle

I

IBV : Bronchite infectieuse aviaire

ICTV : Comité international de taxonomie

IDR : Région intrinsèquement dispersée

IEC : Enzyme de conversion de l'angiotensine

IFN : Interféron

IL-6 : Interleukine 6

L

LKR : Région de liaison

M

MERS-CoV : Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient

MHV : Virus de l'hépatite murine

N

nCoV : Nouveau coronavirus

nM : Nanomètre

Nsps : Non-Structural Proteins

NTD : Domaine N-terminal

O

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORF: Open Reading Frame

P

pp1a: Polyprotéines 1a

R

RAS : Système rénine-angiotensine

RBD : Receptor Binding Domain

RBM : Receptor Binding Motif

RTC : Complexe réplicase-transcriptase

RdRP : ARN polyméraseARN-dépendante

S

SARS-CoV-2 : Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

SARS-CoV : Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère

T

TCID : Tissue Culture Infectious Dose

TGEV : Virus de la gastro-entérite transmissible

TMPRSS2 : Transmembrane Protéase Serine 2

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Méthodes de transmission interespèces possibles du SARS et du MERS-CoV et SRAS-CoV-2	18
Figure 2 : Représentation schématique de la taxonomie des Coronaviridae.	22
Figure 3 : Représentation schématique de la structure du virion de SARS-CoV-2.	29
Figure 4 : Structure de la particule du virion et de l'organisation génomique du SARS-CoV-2.	30
Figure 5 : Représentation de l'entrée virale des coronavirus.	37
Figure 6 : Cycle de réplication du SARS-CoV-2.	40

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les protéines non structurales et leurs rôles.....	34
-----------------------------------------------------------------------	----

INTRODUCTION

La pandémie de la covid-19, qui sévit depuis décembre 2019 dans le monde a mis au centre d'intérêt de beaucoup de chercheur, les virus. Le SARS-CoV-2, virus responsable de cette pandémie, est très étudié afin de comprendre son fonctionnement, sa physiopathologie et surtout pour mettre au point des stratégies d'attaque par la vaccination afin de stoppez la progression de la maladie qu'il provoque.

Dans ce travail, nous nous proposer d'aborder les chapitres suivants, afin d'apporter un bilan succinct des connaissances sur le virus SARS-CoV-2.

1. **Zoonoanthropologie** : il s'agira de la description de l'origine du SARS-CoV-2.
2. **Systématique** : Dans cette partie, nous apporteront des précisions quant à la classification du SARS-CoV-2.
3. **Physiopathologie** : cette partie concerne son mode de pénétration dans les cellules hôtes mais aussi sa transmission de l'animal à l'homme et de l'homme à l'homme.
4. **Structure** : nous apportons dans cette partie une description du virus en mettant en valeur les éléments les plus importants de sa structure
5. **Multiplication et expression virale** : dans cette partie nous nous proposons de décrire la cascade d'évènements qui permettent au SARS-CoV-2 de produire toutes les protéines structurales et non structurales dont il a besoin. Cette partie sera finalisée par un récapitulatifs sur la description de quelques mutations responsables de l'émergence de nouveaux variants.

Les connaissances apportées dans ce travail concernent directement le SARS-CoV-2, dans ce cas elles sont très récentes et souvent incomplètes dans d'autres cas il s'agit d'une extrapolation puisqu'il fait partie des coronavirus comme le MERS et le SARS-CoV-1 qui ont été beaucoup étudiés ces deux dernières décennies.

Chapitre 1 :

ZOONOANTHROPOLOGIE

1.1 Généralité

1.1.1 Apparition du virus SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des coronavirus (CoV), dénomination liée à la « couronne » que forment certaines protéines à la surface de ces virus. Une flambée de cas de pneumonie a été identifiée pour la première fois à Wuhan en Chine, en décembre 2019.

Cependant, une hypothèse sur l'origine du SARS-CoV-2, discutée par Sallard et al. (2020), propose que le SARS-CoV-2 soit dérivé d'un virus apparu dans une mine en Chine en 2012, a été collecté dans un laboratoire, et peut s'être échappé de celui-ci lors de manipulations en 2018 ou 2019.

Plusieurs coronavirus sont déjà connus pour être capables d'infecter les humains : trois coronavirus saisonniers responsables de symptômes hivernaux sans gravité (rhumes), le SARS-CoV responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) et le MERS-CoV responsable d'une atteinte respiratoire potentiellement sévère (Middle East Respiratory Syndrome). Le SARS-CoV-2 est le septième coronavirus pathogène pour l'Homme. Il est responsable de la maladie Covid-19.

Le génome présente 79% d'homologie avec le SARS-CoV et 52% d'homologie avec le MERS-CoV. Le coronavirus dont il est le plus proche phylogénétiquement est RaTG13-CoV, un coronavirus qui infecte les chauves-souris (96% d'homologie).

1.1.2 L'origine du SARS-CoV-2

L'origine du SARS-CoV-2 n'est pas totalement élucidée. Particulièrement fréquents chez certains animaux, les coronavirus ne franchissent qu'épisodiquement la barrière d'espèces pour infecter l'Homme. Il existe cependant des exceptions, comme le SARS-CoV qui a été accidentellement transmis à l'Homme via l'élevage de civettes masquées et le MERS-CoV via les dromadaires.

Le SARS-CoV-2 est génétiquement plus proche des virus infectant les chauves-souris que du MERS-CoV ou du SARS-CoV. Mais, jusqu'à présent, aucune transmission virale directe n'a été décrite entre cette espèce et l'humain. C'est pourquoi les chercheurs estiment probable que la transmission à l'Homme a eu lieu par le biais d'une espèce hôte

intermédiaire. Le pangolin a été initialement identifié comme porteur d'un coronavirus proche du SARS-CoV-2, toutefois plusieurs éléments laissent douter de cette possibilité, notamment parce que les séquences génétiques du virus responsable de l'épidémie actuelle et celles du coronavirus qui infecte le pangolin conservent des différences significatives.

Restent deux hypothèses :

- le virus aurait été transmis de la chauve-souris à l'Homme via une espèce animale non encore identifiée.
- le virus aurait circulé depuis plusieurs années chez l'Homme, à bas bruit, jusqu'à ce qu'une mutation récente l'ait rendu plus virulent et pathogène.

1.1.3 L'épidémie de Syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV)

Le SARS-CoV est le premier coronavirus qui a entraîné une maladie grave chez l'Homme. Il a sévi sous forme épidémique entre novembre 2002 et juillet 2003. Plus de 8 000 cas ont été recensés dans 30 pays (dont près de 20% chez des soignants) et 774 personnes sont décédées (soit près de 10% de mortalité).

L'épidémie est partie de quelques cas dans la province du Guangdong, en Chine du Sud-est, suite à la consommation de viande de civette infectée. Ces cas ont ensuite déclenché une chaîne de transmission interhumaine. Plusieurs cas graves sont survenus dans différentes villes des environs de Guangzhou, puis le virus a été introduit à Hong Kong en février 2003. Il s'est ensuite propagé au Vietnam, à Singapour, au Canada, aux Philippines, au Royaume-Uni ou encore aux Etats-Unis, suite aux déplacements de personnes infectées. Il a été possible d'établir un lien entre plus de la moitié des infections et un seul patient arrivé à Hong Kong le 21 février 2003.

Comme avec les coronavirus communs, la transmission du SARS-CoV a eu lieu de personne à personne par voie aérienne via des gouttelettes respiratoires, par contacts directs avec des sécrétions ou liquides biologiques, ou encore par l'intermédiaire d'un objet contaminé. Néanmoins, le SARS-CoV était modérément transmissible et une fraction de patients semblait incapable de le transmettre. A l'inverse, quelques cas ont été à l'origine de très nombreux cas secondaires. Les experts ont parlé de super contaminateurs. Ce phénomène pourrait être dû à la charge virale transmise au moment de la contamination et au stade de l'infection.

L'épidémie a pu être contrôlée grâce à une alerte mondiale déclenchée le 12 mars 2003 par l'Organisation mondiale de la santé, l'arrêt de la consommation de civettes en Chine, la détection précoce des cas suspects, l'isolement des malades dès les premiers symptômes, la prise en charge des personnes avec qui ils avaient été en contact et la protection des soignants.

1.1.4 L'épidémie du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV)

Les premiers cas d'infection par le MERS-CoV remontent à 2012, en Arabie Saoudite. La transmission du virus se poursuit aujourd'hui à faible ampleur : à ce jour, les autorités sanitaires ont recensé 1 589 cas et 567 décès dans 26 pays (soit un taux de létalité d'environ 30%), principalement dans la péninsule arabique mais également en Corée du Sud. En France, deux cas ont été diagnostiqués en 2013, dont un cas de transmission secondaire. Les patients avaient été isolés au CHRU de Lille, empêchant toute diffusion du virus.

Le virus semble transmis à l'Homme par le dromadaire via des sécrétions (urine, lait de chamelle...). Plusieurs cas de transmission inter-espèce sont à l'origine de différents foyers épidémiques humains. La transmission d'homme à homme a lieu par voie aérienne, via des gouttelettes en suspension dans l'air. Mais le virus est faiblement transmissible. Néanmoins, un patient hospitalisé en Corée du Sud est à l'origine de 154 contaminations.

L'Organisation mondiale de la santé surveille activement la diffusion du virus et recense les nouveaux cas afin de mettre à jour régulièrement la liste des pays touchés. L'enjeu est de contenir l'épidémie.

Des mesures de prévention concernant les contacts avec les dromadaires, des barrières mécaniques comme le port d'un masque ou d'une blouse pour les soignants, le lavage des mains et surtout l'isolement des patients aux symptômes suspects, sont efficaces.

1.1.5 Sars-CoV-2

Les virus émergents et réémergents constituent une menace importante pour la santé publique mondiale (Gao, 2018). Depuis fin 2019, les autorités chinoises ont signalé un groupe de cas de pneumonie humaine dans la ville de Wuhan, en Chine (Wang et coll., 2020), et la maladie a été désignée maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Ces cas présentaient des symptômes tels que fièvre et dyspnée et ont été diagnostiqués comme une pneumonie virale (Tan et coll., 2020, Zhu et coll., 2020). Les résultats du séquençage du génome entier ont montré que l'agent causal était un nouveau coronavirus initialement nommé 2019-nCoV par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (Wu et coll., 2020, Zhou et coll., 2020). Plus tard, le Comité international de taxonomie des virus (ICTV) a officiellement désigné le virus SARS-CoV-2 (Groupe d'étude sur les Coronaviridae du Comité international de taxonomie des virus, 2020). Donc le **SARS** pour "**Syndrome Aigu Respiratoire Sévère**" ("Sévère Acute Respiratory Syndrome" en anglais), "**CoV**" pour "**Coronavirus**", "**2**" parce que le virus est génétiquement apparenté au coronavirus responsable de la flambée de SARS (synonyme du SARS) en 2003.

Bien que de nombreux virologues affirment que le HCoV-19 est plus approprié (Jiang et coll., 2020). Au 24 février 2020, 79331 cas confirmés en laboratoire ont été signalés à l'OMS dans le monde, dont 77262 cas en Chine, dont 2595 décès. En outre, 29 autres pays ont confirmé des cas importés d'infection par le SARS-CoV-2, ce qui soulève de graves problèmes de santé publique dans le monde entier.

Le SARS-CoV-2 est le septième coronavirus connu pour causer des maladies humaines.

1.2 Une anthroponose

Bien que la majorité des coronavirus provoquent une maladie bénigne, certains types peuvent entraîner des conditions potentiellement mortelles. Une préoccupation concernant les coronavirus est qu'ils sont zoonotiques, ce qui signifie qu'ils peuvent se propager des animaux aux humains et prendre des formes plus virulentes.

Les coronavirus ont évolué à plusieurs reprises au cours des 1000 dernières années. La première récupération des coronavirus impliquait l'identification de maladies chez les animaux suivie de l'isolement du virus de la bronchite infectieuse (IBV) chez les poulets en 1937 et des virus de l'hépatite murine (MHV) chez les souris en 1949. Les porcs étaient porteurs d'un virus de la gastro-entérite transmissible (TGEV) aux États-Unis en 1946. Les coronavirus humains ont été caractérisés pour la première fois dans les années 1960 à partir d'infections des voies respiratoires. Les deux premiers virus isolés étaient B814 et 229E. Depuis, plusieurs autres souches de coronavirus ont été isolées chez l'homme par culture tissulaire (OC16 et OC43). Le nombre de coronavirus identifiés a continué d'augmenter de manière significative pour inclure les virus de plusieurs espèces animales supplémentaires telles que les veaux, les chiens, les chats, les chauves-souris, les moineaux, les lapins et les dindes.

Bien que la source animale de la pandémie actuelle ne soit pas encore claire, il y a eu deux épidémies de coronavirus dues à la transmission de la chauve-souris à l'homme au cours des deux dernières décennies. Le SARS en 2002 et le MERS en 2012 ont provoqué une maladie grave chez les patients. Les origines du virus MERS ne sont pas entièrement comprises mais, selon l'analyse de différents génomes de virus, on pense qu'il peut provenir de chauves-souris et avoir été transmis aux chameaux dans un passé lointain. Des études ont montré que les humains sont infectés par contact direct ou indirect avec des dromadaires infectés.

Le SARS et le MERS ont tous deux des taux de mortalité plus élevés que la COVID-19 mais se propagent plus lentement par transmission interhumaine.

Le SARS-CoV-2, qui a ravagé le monde entier au cours des derniers mois, s'est propagé plus rapidement que la grippe.

Les chauves-souris ont été impliquées comme source probable, et les coronavirus de chauves-souris peuvent utiliser des récepteurs humains pour l'entrée dans les cellules.

Cependant, les études phylogénétiques, en examinant les séquences d'évolution du virus, suggèrent que le virus n'est pas transmis directement des chauves-souris à l'homme mais infecte plutôt d'abord l'animal hôte intermédiaire en contact étroit avec les humains.

Dans le cas du SARS-CoV-2 la transmission se fait des chauves-souris à l'hôte intermédiaire puis à l'homme, mais aussi de l'homme à l'homme.

L'agent causal de la maladie (COVID-19) a été retrouvé pour la première fois à Wuhan en Chine, possiblement au marché de Huanan, puisque la majorité des premiers cas de COVID-19 y ont été exposés fin 2019 et les premières analyses des ARN viraux obtenus des patients hospitalisés fin 2019, ont révélé qu'il était identique à 96% au niveau du génome entier à un coronavirus de type SARS de chauve-souris et révèlent aussi qu'au moins deux souches différentes de SARS-CoV-2 étaient apparues plusieurs mois avant les premiers cas décrits. Uniquement, le SARS-CoV-2 peut être transmis par des personnes infectées mais sans symptômes, pas seulement par les patients symptomatiques (Figure1).

Une personne infectée par le COVID-19 peut transmettre le virus à 2 à 2,5 personnes contre 1,3 dans le cas de la grippe.

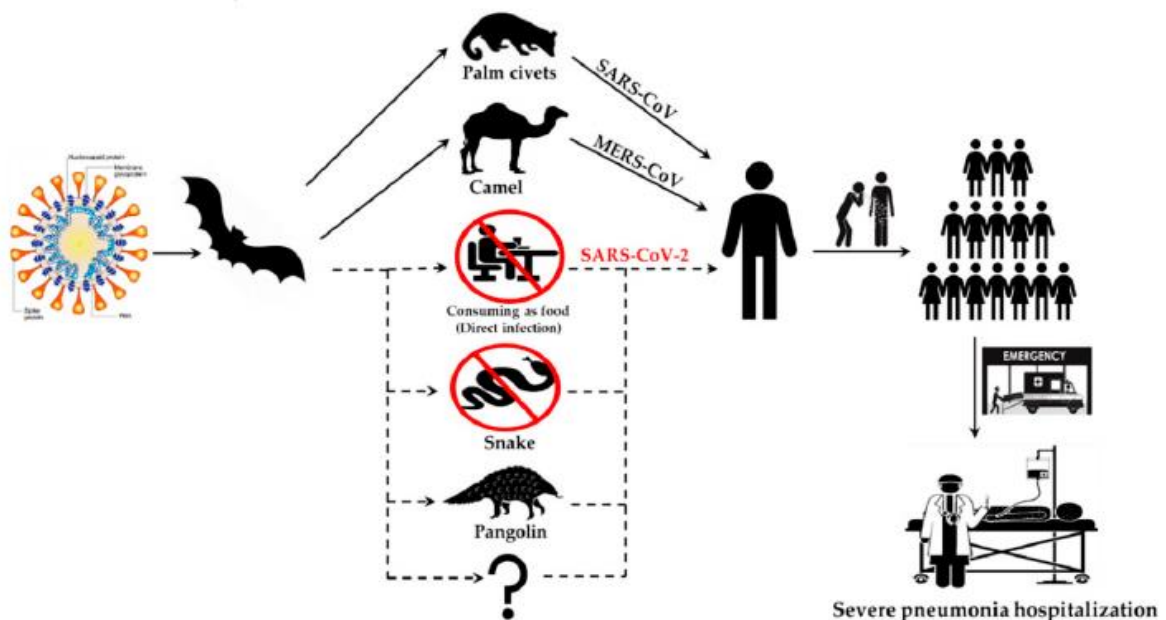


Figure 1: Méthodes de transmission inter-espèces possibles du SARS et du MERS-CoV et SARS-CoV-2 (Ghazaleh, Jamalipour, Soufi et al. 2020).

1.3 Comment ces virus émergents parviennent chez l'Homme ?

Le SARS-CoV et le MERS-CoV ont tous deux la chauve-souris comme réservoir. Le virus est asymptomatique chez cet animal. Un hôte intermédiaire est nécessaire à la transmission de ces virus à l'Homme : la civette palmiste masquée pour le SARS-CoV, vendue sur les marchés et consommé dans le sud de la Chine, et le dromadaire pour le MERS-CoV.

Le virus passe chez l'Homme via les sécrétions animales, dans des conditions particulières qui restent à identifier. Des mutations génétiques facilitent probablement cette transmission inter-espèce, permettant au virus d'être reconnu par des récepteurs présents à la surface des cellules humaines. Néanmoins, il est difficile de croire qu'une à deux mutations puissent déclencher à elles seules ce passage. Pour le SARS-CoV une poignée de contaminations serait à l'origine de la majorité des cas via une chaîne de transmission humaine associée à des déplacements des personnes contaminées à travers le monde. Alors que pour le MERS, plusieurs personnes ont été contaminées depuis l'animal et ont transmis le virus en petits foyers épidémiques.

CHAPITRE 2 :
SYSTEMATIQUE : CORONAVIRIDEAE

2.1 Les coronavirus

Les coronavirus sont une grande famille de virus qui peuvent infecter à la fois les animaux et les humains, identifiés pour la première fois au milieu des années 1960. Il s'agit d'un virus respiratoire nommé d'après les pointes en forme de couronne sur leur surface. Ces virus sont responsables de plusieurs épidémies à travers le monde. Habituellement, les coronavirus se propagent chez les animaux mais peuvent atteindre les humains. De là, les agents pathogènes peuvent se propager d'une personne à l'autre.

Il existe sept types connus de coronavirus humains, dans lesquels quatre types, à savoir KHU1, OC43, NL63 et 229E, provoquent des infections respiratoires légères à modérées, telles que le rhume. Deux types, cependant, provoquent des infections respiratoires graves le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV) et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). Le septième type de coronavirus est le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 qui s'est propagé de la Chine au reste du monde.

L'émergence du SARS-CoV-2, du SARS-CoV et du MERS-CoV démontre l'importance des Coronaviridae en tant que pathogènes humains émergents.

La famille des Coronaviridae comprend des virus à ARN monocaténaire à sens positif enveloppés de l'ordre des Nidovirales avec un génome viral d'une longueur de 26 à 32 kilobases. Les particules sont généralement décorées de grandes projections de surface (20 nm), en forme de club ou de pétale les «peplomers» ou «pointes», qui dans les micrographies électroniques de particules sphériques, créent une image rappelant la couronne solaire.

La famille est divisée en sous-familles Coronaviridae et Torovirinae, qui sont ensuite divisées en six genres : Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus, Deltacoronavirus, Torovirus et Bafinivirus. Alors que les virus des genres Alphacoronavirus et Betacoronavirus infectent principalement les mammifères, le Gammacoronavirus infecte les espèces aviaires et des membres du genre Deltacoronavirus ont été trouvés chez des hôtes mammifères et aviaires(Figure2). La classification actuelle comporte 8 clades : V, L, S, G (scindé en GR, GH et GV) et O. Le clade S est déterminé par l'ORF8, le clade V par l'ORF3a, et le clade G par le gène S (D614G).

Dans le monde, les souches des clades G, GR et GH sont majoritaires. En France par exemple, ont circulé jusqu'à présent des souches des clades S, L, G, GR, GH et GV. Les souches du clade GH sont majoritaires.

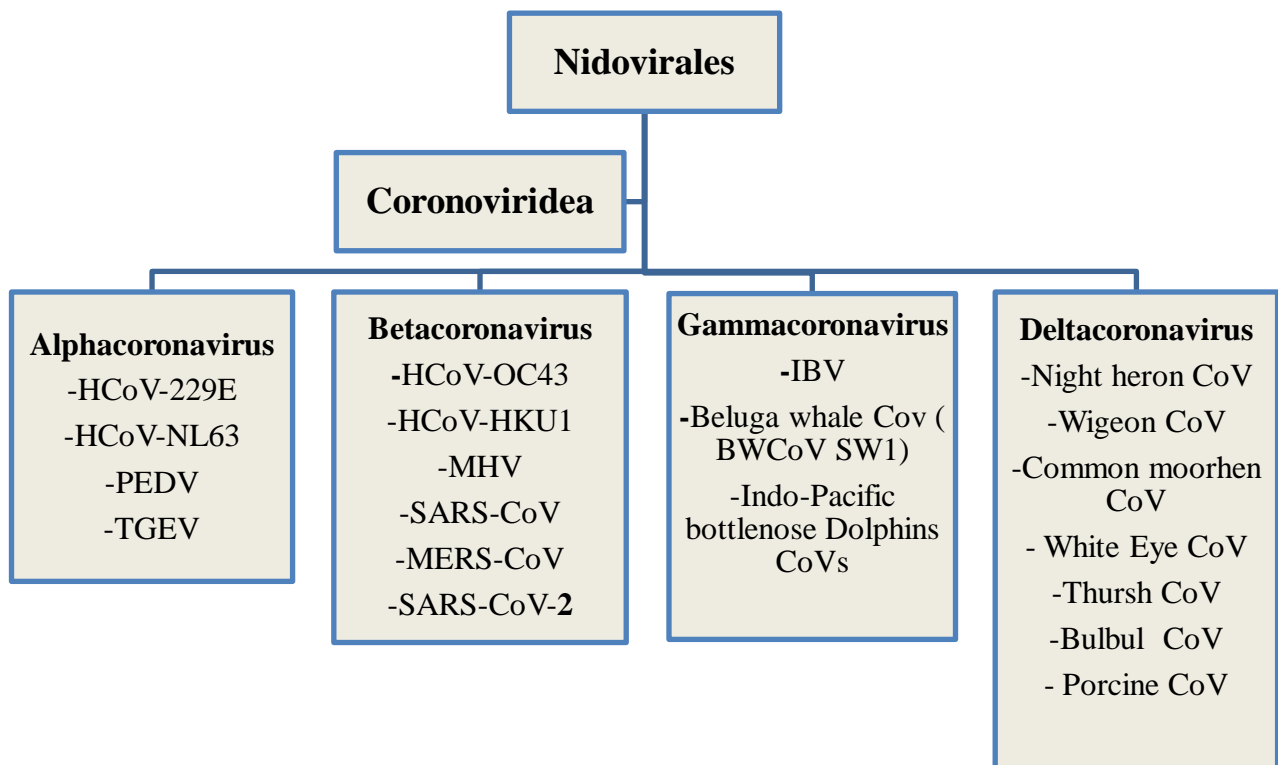


Figure 2 : Représentation schématique de la taxonomie des Coronaviridae (Originale.2021).

CHAPITRE 3 :

PHYSIOPATHOLOGIE

3.1 Récepteur des cellules hôtes pour le SARS-CoV-2

La surface du virus SARS-CoV-2 est recouverte d'un grand nombre de protéines Spike, qui sont essentielles pour que le virus pénètre à l'intérieur des cellules hôtes. Chaque protéine Spike se compose de deux sous-unités, S1 et S2. La sous-unité S1, à l'extrémité du spicule, contient le domaine de liaison au récepteur (DLR) qui se lie à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2, ACE2), le récepteur des cellules hôtes, tandis que la sous-unité S2, située sur la tige du spicule, sert de médiateur à la fusion des membranes du virus et des cellules hôtes nécessaire à l'entrée du virus. Pour qu'une fusion membranaire survienne, les sous-unités S1 et S2 doivent être fendues par la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2).

L'ACE2, identifiée pour la première fois en 2000, est une enzyme attachée à la surface des cellules hôtes et constitue le point d'entrée du SARS-CoV-2. L'ACE2 est largement présente dans tout l'organisme, et elle est notamment exprimée en grande quantité sur les cellules épithéliales nasales, les cellules épithéliales alvéolaires des poumons et les entérocytes de l'intestin grêle.

L'ACE2 est également exprimée dans l'endothélium des lits vasculaires de nombreux organes dans tout l'organisme, ainsi que dans les cellules musculaires lisses artérielles dans de nombreux organes évalués. Dans les reins, l'ACE2 est exprimée au niveau des bordures en brosse apicales des tubules proximaux, ainsi que dans les podocytes glomérulaires, mais pas dans les cellules endothéliales. La large distribution des récepteurs de l'ACE2 dans tout l'organisme explique probablement les effets multisystémiques du COVID-19.

L'ACE2 régule le système rénine-angiotensine en favorisant l'hydrolyse de l'octapeptide angiotensine II (Ang II, un vasoconstricteur) en heptapeptide angiotensine 1-7 (Ang1-7, un vasodilatateur). L'Ang1-7 s'oppose également à la stimulation par l'Ang II de la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-6. Il a été démontré que l'ACE2 a une fonction protectrice dans les poumons, le système cardiovasculaire et d'autres organes, et elle a été évaluée lors d'essais cliniques dans le cadre du traitement du syndrome de détresse respiratoire aiguë. L'épuisement de l'ACE2 qui survient après l'infection des cellules hôtes ne permet plus la régulation de la stimulation pro-inflammatoire d'Ang II et donc la prévention des lésions des poumons et d'autres organes.

L'infection virale de l'endothélium entraîne des lésions des cellules endothéliales, ce qui déclenche la libération de cytokines pro-inflammatoires et des dysfonctionnements micro-circulatoires dans les poumons, le cœur et le foie.

L'une des conséquences supposées de ce phénomène est un état d'hypercoagulabilité qui entraîne une thrombose micro-vasculaire. Lorsqu'elle survient dans les poumons, la thrombose micro-vasculaire peut altérer l'échange d'oxygène ; lorsqu'elle survient dans les veines, elle peut entraîner une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire, et lorsqu'elle survient dans les artères, un accident vasculaire cérébral ischémique, une ischémie des membres et un infarctus du myocarde peuvent survenir.

Des saignements excessifs peuvent survenir chez les patients atteints de COVID-19, mais ils sont beaucoup moins fréquents que les problèmes de coagulation.

Les variants génétiques du site de liaison pour la protéine Spike du SARS-CoV-2 et la variation du niveau d'expression et du profil d'expression de l'ACE2 dans différents tissus pourraient fournir une base génétique pour les différences au niveau de la sensibilité de l'hôte, des symptômes et des résultats de l'infection par SARS-CoV-2.

3.2 Contamination et Transmission :

Cette section décrit brièvement les modes de transmission possibles du SARS-CoV-2, la transmission inter-espèce d'animal à humain et transmission interhumaine y compris transmission par gouttelettes, par contact, fécale-orale, de mère à enfant.

L'infection par le SARS-CoV-2 provoque principalement des maladies respiratoires allant d'une maladie bénigne à une maladie grave et à la mort, et certaines personnes infectées par le virus ne développent jamais de symptômes.

3.2.1 Transmission inter-espèce :

Le SARS-COV-2 appartient aux virus apparentés au SARS-CoV-2 dont le réservoir est la chauve-souris. Si le génome du SARS-COV-2 présente 79% d'homologie avec le SARS-CoV-1 et 52% d'homologie avec le MERS-CoV (Ren et al. 2020 ; Wu et al. 2020), les virus les plus proches phylogénétiquement sont des coronavirus de la chauve-souris, notamment le RaTG13-COV (96%d'homologie) (Zhou et al, 2020).

Cependant, les lieux de vie des chauve-souris étant éloignés des communautés humaines, le passage inter-espèce a probablement nécessité un hôte intermédiaire, comme

l'ont été la civette palmée pour le SARS-CoV-1 ou le dromadaire pour MERS-CoV (De Wit et al. 2020 ; Zhang et al. 2020). Dans le cas du SARS-CoV-2, le pangolin, mammifère sauvage notamment consommé en Chine et dont la niche écologique recouvre celle des chauves-souris, pourrait avoir joué ce rôle, comme le suggère l'isolement d'une souche de coronavirus du pangolin très proche phylogénétiquement (92 % d'homologie) (Zhang et al., 2020 ; Lam et al., 2020). Par ailleurs, par rapport au SARS-CoV-1 et aux coronavirus de la chauve-souris, le SARS-CoV-2 présente une modification importante du domaine liant de récepteur situé sur la protéine S et responsable d'un gain d'affinité pour son récepteur ACE2 (Zhou et al. 2020 ; Wrapp et al., 2020 ; Wang et al., 2020). Ce domaine de liaison est retrouvé quasiment à l'identique (seulement un acide-aminé différent) chez un coronavirus du pangolin (Lam et al. 2020 ; Xiao et al. 2020), accréditant l'idée que l'évolution du virus au contact du pangolin pourrait avoir favorisé le passage à l'homme, possiblement via la translocation du domaine de liaison.

Ce saut inter-espèce se serait produit en Chine, possiblement au marché de Huanan, puisque la majorité des premiers cas de COVID-19 y ont été exposés fin 2019 (Huang et al. 2020).

3.2.2 Transmission interhumaine :

La principale voie de transmission du SARS-CoV-2 passe par les gouttelettes respiratoires et le contact étroit. Dans un environnement relativement fermé, il existe une possibilité de transmission par aérosol lorsqu'il est exposé à des concentrations élevées d'aérosol pendant une longue période. D'autres voies, telles que la transmission fécale-orale, mère-enfant, urinaire et par voie sanguine, doivent être confirmées par des recherches supplémentaires.

A. Transmission par gouttelettes : les patients COVID-19 produisent des gouttelettes qui restent temporairement dans l'air dans un rayon de 4 m, en toussant, en éternuant, en parlant. Cela peut provoquer des infections chez les personnes vulnérables, après inhalation (Bureau général de la Commission nationale de la santé, 2020 (Jiang et al. 2020 ; Lu et al. 2020).

B. Transmission par contact : des gouttelettes contenant du SARS-CoV-2 sont déposées à la surface des objets. Une fois que les mains des personnes vulnérables ont été contaminées par contact, elles peuvent ensuite être déplacées vers les muqueuses de la cavité buccale, de la

cavité nasale, des yeux, etc., et provoquer une infection (General Office of National Health Commission, 2020).

C. Transmission fécale-orale : à plusieurs endroits, le SARS-CoV-2 a été détecté dans l'oesophage, le tractus gastro-intestinal et les selles de patients confirmés (Pan et al. 2020), indiquant que le virus peut se répliquer et survivre dans digestif et suggérant un risque possible de transmission fécale-orale (Gimeno et al. 2008 ; Commission, 2020 ; Guan et al. 2020).

D. Transmission de la mère à l'enfant : le SARS-CoV-2 et le MERS-CoV peuvent entraîner de graves complications pendant la grossesse (Wong et al. 2004 ; Alfaraj et al. 2019), ainsi qu'une pathogénicité similaire et un degré élevé d'homologie de séquence entre le SARS-CoV-2, le SARS-CoV et le MERS-CoV suggère que le SARS-CoV-2 peut également entraîner de graves complications maternelles et ou périnatales (Huang et al. 2020). Cependant, il n'y a aucune preuve que le SARS-CoV-2 peut avoir des conséquences néfastes graves chez le nouveau-né ou se propager au fœtus dans l'utérus. De même, il n'y a pas non plus de preuve d'infection périnatale par le SARS chez les nourrissons nés de ces mères (Wong et al. 2004). Des cas d'infection par le SARS-CoV-2 ont été signalés récemment chez des femmes dont la grossesse a été confirmée (Zeng L et al. 2020), indiquant une possibilité significative de transmission mère-enfant, mais la possibilité d'une exposition à l'infection à la naissance ne peut être exclue. En raison de la taille limitée de l'échantillon, de l'âge gestationnel et de l'état incomplet de la collecte des échantillons, il n'est pas tout à fait clair si le SARS-CoV-2 est transmis de la mère à l'enfant.

E. Autres voies de transmission : chez des patients atteints de COVID-19 atteints de conjonctivite, le SARS-CoV-2 a été détecté dans les larmes et les sécrétions conjonctivales (Xia et al. 2020). Les macaques rhésus peuvent être efficacement infectés par le SARS-CoV-2 par voie oculaire conjonctivale (Deng et al. 2020). A également isolé un nouveau coronavirus à partir d'un échantillon d'urine d'un patient COVID-19. Ainsi, ceux-ci doivent également être considérés comme des voies de transmission possibles, via la contamination de l'environnement. La clarification des types spécifiques de voies de transmission aide à protéger les personnes en bonne santé et réduit ainsi le taux d'infection dans la population.

CHAPITRE 4 :

Structure du sars-cov-2

4.1 Structure du virion

Le virion de SARS-CoV-2 comporte de l'intérieur de la particule vers l'extérieur : le génome constitué d'une molécule d'ARN simple brin de polarité positive, directement traduisible en protéines, entouré d'une capside de type hélicoïdale formée de la protéine N, une matrice (membrane) formée de la protéine M puis une enveloppe lipidique dans laquelle sont enchâssées les molécules de la glycoprotéine S (spike), la petite protéine d'enveloppe (E) et l'hémagglutinine-estérase (HE) qui est caractéristique et spécifique du genre Betacoronavirus . La protéine S contient deux sous-unités S1 et S2. Dans la sous-unité S1, se trouve le domaine de liaison au récepteur (RBD, receptor binding domain) contenant le motif de liaison au récepteur (RBM, receptor binding motif). La sous-unité S2 contient notamment le peptide de fusion. Cette protéine S induit la production d'anticorps neutralisants par le sujet infecté. Les RBD du SARS-CoV-2 et du SARS-CoV-1 sont similaires avec des insertions nucléotidiques communes qui interagissent avec le principal récepteur du virus qui est l'ACE2. Néanmoins, le pourcentage d'homologie de séquence nucléotidique entre SARS-CoV-1 et SARS-CoV-2 n'est que d'environ 50 % dans le RBM alors qu'il est d'environ 80 % dans le reste du RBD (Figure3).

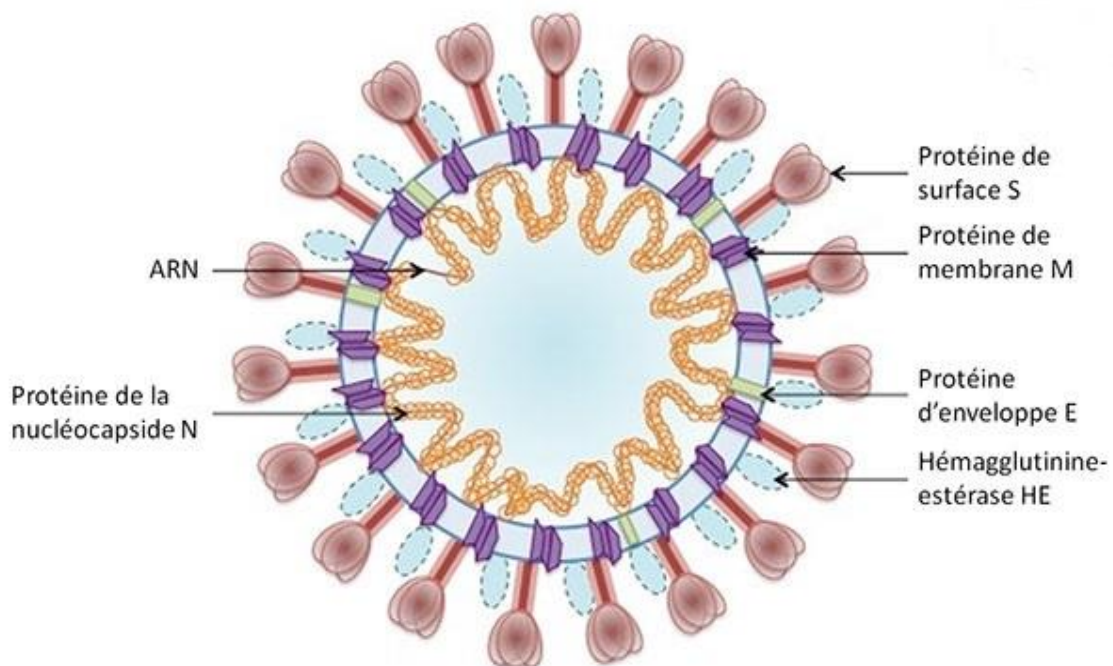


Figure 3 : Représentation schématique de la structure du virion de SARS-CoV-2 (Wang et al. J Med Virol. (2020) ; Amrane et al. (2020)).

4.2 Structure du Génome :

Le génome d'une longueur d'environ 29,8 à 29,9 kb (kilo bases) comporte 10 cadres de lecture ouverts (open reading frames, ORF) et code environ 30 protéines. Dans sa partie 5', se trouve une séquence non codante puis l'ORF1ab codant une polyprotéine non-structurale (21 290 nucléotides), scindée en 16 protéines non structurales, dont l'ARN polymérase ARN dépendante, les gènes codant les protéines de structure S (S1 et S2) (1273 aa), E, M puis N. L'ORF1a code les protéines 1 à 11 et l'ORF1b celles de 12 à 16. Six gènes codant des protéines accessoires sont présents entre les gènes des protéines de structure. Pour des questions de facilité, le génome est en général représenté sous la forme de son équivalent ADN (Figure4).

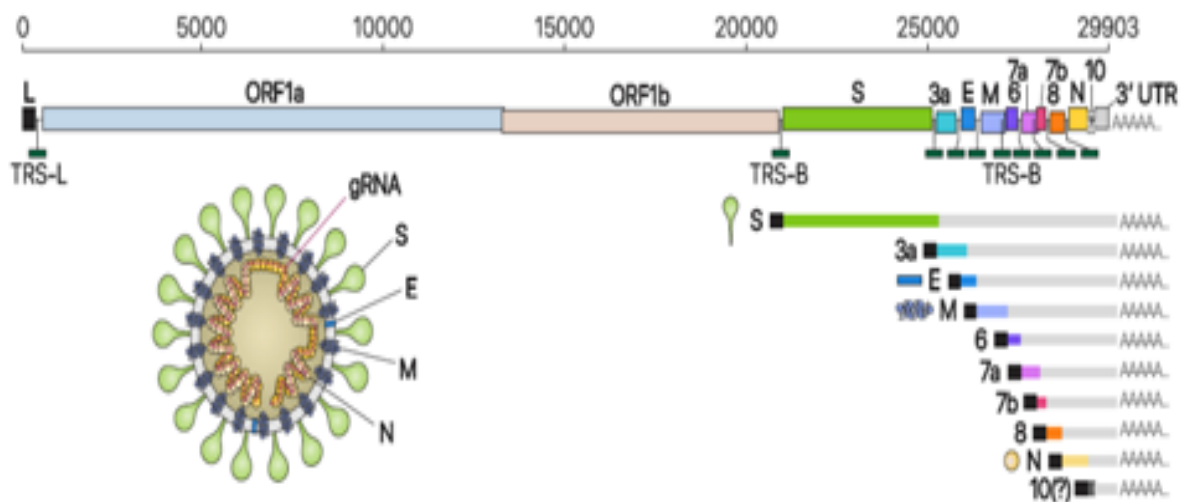


Figure 1. Schematic Presentation of the SARS-CoV-2 Genome Organization, the Canonical Subgenomic mRNAs, and the Virion Structure
From the full-length genomic RNA (29,903 nt) that also serves as an mRNA, ORF1a and ORF1b are translated. In addition to the genomic RNA, nine major subgenomic RNAs are produced. The sizes of the boxes representing small accessory proteins are bigger than the actual size of the ORF for better visualization. The black box indicates the leader sequence. Note that our data show no evidence for ORF10 expression.

Figure 4 : Structure de la particule du virion et de l'organisation génomique du SARS-CoV-2 (Dongwan K et al.2020).

4.2.1 Glycoprotéine

La protéine S du coronavirus est une grande protéine transmembranaire virale multifonctionnelle de classe I. La taille de cette abondante protéine S varie de 1160 acides aminés (IBV, virus de la bronchite infectieuse, chez la volaille) à 1400 acides aminés (FCoV, coronavirus félin) (Belouzard et al. 2012). Elle se trouve dans un trimère sur la surface du

virion, donnant au virion un aspect corona ou couronne. Sur le plan fonctionnel, elle est nécessaire pour l'entrée des particules de virion infectieux dans la cellule par interaction avec divers récepteurs cellulaires hôtes (Beniac et al. 2006).

En outre, il agit comme un facteur critique pour le tropisme tissulaire et la détermination de la gamme d'hôtes (Li., 2016). Notamment, la protéine S est l'une des protéines immuno-dominantes vitales des CoV capables d'induire des réponses immunitaires de l'hôte (Li., 2016). Les ectodomaines de toutes les protéines CoVs S ont des organisations de domaines similaires, divisées en deux sous-unités, S1 et S2 (Belouzard et al. 2012). Le premier, S1, contribue à la liaison aux récepteurs de l'hôte, tandis que le second, S2, explique la fusion. Le premier (S1) est en outre divisé en deux sous-domaines, à savoir le domaine N-terminal (NTD) et le domaine C-terminal (CTD). Ces deux sous-domaines agissent comme des domaines de liaison aux récepteurs, interagissant efficacement avec divers récepteurs hôtes (Li., 2016). Le S1 CTD contient le motif de liaison au récepteur (TCID). Dans chaque protéine de pointe de coronavirus, le trimère S1 se localise au-dessus de la tige S2 trimérique (Li., 2016). Récemment, des analyses structurales des protéines S de COVID-19 ont révélé 27 substitutions d'acides aminés dans un tronçon de 1 273 acides aminés (Wu et al. 2020). Six substitutions sont localisées dans le RBD (acides aminés 357 à 528), tandis que quatre substitutions sont dans le RBM au CTD du domaine S1 (Wu et al., 2020). Il convient de noter qu'aucun changement d'acide aminé n'est observé dans le RBM, qui se lie directement au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE2) dans le SARS-CoV (Wu et al., 2020 ; Ge et al., 2013). À l'heure actuelle, l'accent principal est de savoir combien de différences seraient nécessaires pour modifier le tropisme de l'hôte. La comparaison des séquences a révélé 17 changements non synonymes entre la séquence précoce du SARS-CoV-2 et les isolats ultérieurs de SARS-CoV. Les changements ont été trouvés dispersés sur le génome du virus, avec neuf substitutions dans ORF1ab, ORF8 (4 substitutions), le gène de pointe (3 substitutions) et ORF7a (substitution simple) (Wei et al., 2020). Notamment, les mêmes changements non synonymes ont été trouvés dans un cluster familial, indiquant que l'évolution virale s'est produite lors de la transmission de personne à personne (Wei et al., 2020 ; Li., 2020). Ces événements d'évolution adaptative sont fréquents et constituent un processus continuellement en cours une fois que le virus se propage parmi les nouveaux hôtes (Li., 2020). Même si aucun changement fonctionnel ne se produit dans le virus associé à cette évolution adaptative, une surveillance étroite des mutations virales qui se produisent lors de la transmission interhumaine ultérieure est justifiée (Dhama et al. 2020).

4.2.2 Protéine M

La protéine M est la protéine virale la plus abondante présente dans la particule du virion, donnant une forme définie à l'enveloppe virale (Neuman et al. 2010). Elle se lie à la nucléocapside et agit comme un organisateur central de l'assemblage du coronavirus (Nal et al. 2005). Les protéines M du coronavirus ont des teneurs en acides aminés très diverses mais conservent une similitude structurelle globale au sein de différents genres (Arndt. 2010). La protéine M a trois domaines transmembranaires, flanqués d'une courte terminaison amino à l'extérieur du virion et d'une longue terminaison carboxy à l'intérieur du virion (Arndt., 2010). Dans l'ensemble, l'échafaudage viral est maintenu par l'interaction MM. Il est à noter que la protéine M du SARS-CoV-2 n'a pas de substitution d'acide aminé par rapport à celle du SARS-CoV (Wu et al. 2020) (Dhama et al. 2020).

4.2.3 Protéine E

La protéine du coronavirus E est la plus énigmatique et la plus petite des principales protéines structurelles (Schoeman et Fielding. 2019). Elle joue un rôle multifonctionnel dans la pathogenèse, l'assemblage et la libération du virus (Nieto et al. 2014). C'est un petit polypeptide membranaire intégral qui agit comme une viroporine (canal ionique) (Pervushin et al. 2009). L'inactivation ou l'absence de cette protéine est liée à la virulence altérée des coronavirus due à des changements de morphologie et de tropisme (Dediego et al. 2007). La protéine E se compose de trois domaines, à savoir un court amino-terminal hydrophile, un grand domaine transmembranaire hydrophobe et un domaine C-terminal (Schoeman et Fielding. 2019) (Dhama et al. 2020).

4.2.4 Protéine N

La protéine N du coronavirus est polyvalente. Parmi plusieurs fonctions, elle joue un rôle dans la formation de complexes avec le génome viral, facilite l'interaction de la protéine M nécessaire lors de l'assemblage du virion et améliore l'efficacité de la transcription du virus (Chang et al. 2006 ; Sheikh et al. 2020). Elle contient trois domaines hautement conservés et distincts, à savoir, un NTD, un domaine de liaison à l'ARN ou une région de liaison (LKR) et un CTD (McBride et al. 2014). Le NTD se lie à l'extrémité 3' du génome viral, peut-être via des interactions électrostatiques, et est fortement divergé en longueur et en séquence

(Fan et al. 2005). Le LKR chargé est riche en sérine et en arginine et est également connu sous le nom de domaine SR (sérine et arginine) (Hurst et al. 2005). Le LKR est capable

d'interagir directement avec interaction ARN in vitro et est responsable de la signalisation cellulaire (Stohlman et al. 1988 ; You et al. 2005). Il module également la réponse antivirale de l'hôte en agissant comme antagoniste des interférons (IFN) et ARN (Cui et al. 2015). Par rapport à celle du SARS-CoV, la protéine N du SARS-CoV-2 possède cinq mutations d'acides aminés, dont deux sont dans la région intrinsèquement dispersée (IDR ; positions 25 et 26), chacune dans le NTD (position 103), LKR (position 217) et CTD (position 334) (Wu et al. 2020) (Dhama et al. 2020).

4.2.5 Nsps et protéines accessoires

Outre les protéines structurales importantes, le génome du SARS-CoV-2 contient 16 nsps, nsp1 à nsp10 et nsp12 à nsp16, et 8 protéines accessoires (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b et ORF14) (Wu et al. 2020). Toutes ces protéines jouent un rôle spécifique dans la réplication virale (Chen et al. 2020) (Tableau 1). Contrairement aux protéines accessoires du SARS-CoV, le SARS-CoV-2 ne contient pas de protéine 8a et a une protéine 8b plus longue et 3b plus courte (Wu et al. 2020). Les protéines accessoires, nsp7, nsp13, protéine d'enveloppe, matrice et p6 et 8b n'ont pas été détectées avec des substitutions d'acides aminés par rapport aux séquences d'autres coronavirus (Wu et al. 2020) (Dhama et al. 2020)

Bien que la majorité des fonctions de ces protéines accessoires soient encore aujourd'hui mal comprises, elles semblent jouer un rôle très important dans la pathogénicité des coronavirus. Une étude réalisée sur des virus mutants, n'exprimant qu'une partie de ces protéines, révèlent en effet leur implication dans l'atténuation de la réponse immunitaire innée de l'hôte, en inhibant la synthèse des interférons de type β , essentiels dans la lutte contre une infection virale.

4.2.6 Protéine HE

Certains betacoronavirus comme les betacoronavirus MHV ou OC43 possèdent une quatrième protéine structurale, l'hémagglutinine-estérase HE, à la surface des virions. Cette protéine transmembranaire de type I de 70 kDa possède un grand ectodomaine, un domaine transmembranaire et un endodomaine court. En tant qu'hémagglutinine, cette protéine peut se lier aux acides sialiques. De plus, elle possède une activité acétyl-estérase clivant les groupements acétyl des acides 9-O ou 4-O-neuraminiques acétylés.

Tableau 1: Les protéines non structurales et leurs rôles (Originale.2021).

Les protéines non structurales (nsps)	Rôle
NSP1	la protection contre le système immunitaire en neutralisant la réponse immunitaire dépendante à l'interféron
NSP2	Mal connu
NSP3, NSP4, NSP6	Contient des domaines protéases homologues à la papaine (papaine-like protease PL) Elle aurait également un rôle majeur lors de la synthèse de l'ARN des coronavirus et est importante lors de l'ancrage dans le réseau membranaire, tout comme les protéines nsp6 et nsp4
NSP5	Une protéase de type sérine qui appartient à la famille de la chymotrypsine (3C-like proteinase3CLpro ou Main protease M). Elle permet la libération des nsps 4 à 16
NSP8	Une activité ARN polymérase ARN-dépendante, en association avec nsp7 .
NSP9	Peut se lier à l'ARN et à l'ADN et pourrait protéger l'ARN naissant au cours de la synthèse.
NSP10	Fait parti du complexe de méthylation des ARNm et stabiliserait l'activité de nsp16
NSP12	L'enzyme-clé lors de la réplication est la protéine nsp12 qui est l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp).
NSP13	A une activité ARN hélicase, est nécessaire pour le déroulement de substrats d'ARN ou d'ADN à partir de leur extrémité 5'. Elle possède une activité ARN 5'triphosphatase probablement utile à la formation de la coiffe.
NSP14	A une activité d'exoribonuclease (ExoN) en plus de son activité N7-méthyltransférase, assure la fidélité de la réplication.
NSP15	Est une endoribonucléase retrouvée chez tous les Nidovirus mais son rôle lors de la réplication virale est mal connu.
NSP14, NSP16	Deux activités importantes pour la coiffe, l'activité N7-méthyltransférase (N7-MT) et l'activité 2'O-méthyltransférase (2'-O-MT)

CHAPITRE 5 :
MULTIPLICATION ET EXPRESSION DU GENOME
VIRAL

5.1 Pénétration du virus dans la cellule hôte

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 - une métalloprotéine dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 - pour rentrer dans la cellule hôte (Zhou et al. 2020 ; Wang et al. 2020). Bien étudiée chez le SARS-CoV-1, la liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire ce qui provoque la formation d'un pore par lequel la nucléocapside contenant le génome viral est injectée dans le cytoplasme de la cellule (de Wilde et al. 2018 ; de Wit et al. 2016).

Cette fusion nécessite l'activation de la spicule virale (S) qui sera coupée en deux par clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembranaire protéase serine 2) (Hoffmann et al. 2020) qui est présente à la surface de la cellule de la cellule hôte ,cet évènement moléculaire est nécessaire pour exposer une partie de la séquence polypeptidique de S appelée « peptide de fusion » qui s'insère dans la membrane cellulaire pour garantir la réussite de l'infection. La protéine S cible spécifiquement le récepteur RBD (receptor binding domain) contenu dans le domaine S1 de la protéine qui porte l'activité de liaison au récepteur , ainsi pour délivrer son génome ,et plus particulièrement, le motif de liaison au récepteur RBM (receptor binding motif)qui s'ensuivra par un rapprochement entre l'enveloppe du virus et la membrane cellulaire, toutes deux formées par une bicouche lipidique qui fusionneront donc les deux.

Dans le cas du SARS-CoV-2, l'ajout d'un site de clivage furine (Coutard B et al. 2020) permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale (Walls et al. 2020) et pourrait majorer le potentiel infectant du virus (Wolfel et al. 2020).

La présence du récepteur viral est un déterminant majeur de la reconnaissance spécifique entre le virus et l'hôte (ou tropisme), c'est-à-dire la cellule, le tissu ou même l'espèce animale dans laquelle le virus peut se multiplier.

De façon intéressante, en dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro (Wang et al., 2020).La protéine moléculaire responsable de l'entrée du SRAS-CoV-2 dans les cellules hôtes humaines est l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) (Hoffmann et al., 2020).

Cette protéine est largement présente dans différents organes tels que les poumons, les reins, le cœur et les tissus endothéliaux. Les principales fonctions de l'ACE2 sont la régulation à la baisse du système rénine-angiotensine (RAS), équilibrant la surmultiplication de la réponse médiée par le RAS et l'absorption rénale et gastro-intestinale des acides aminés (Kuba et al. 2010).

Il agit également comme un moyen d'internalisation médiée par la clathrine de virus tels que le coronavirus du SARS (Kuba et al. 2010). Des études récentes ont révélé que l'ACE2 interagit avec la protéase transmembranaire, la sérine 2 (TMPRSS2), qui est responsable de l'activation de la protéine S du SARS-CoV-2, tout comme dans le coronavirus du SARS (Fehr et al. 2015 ; Hoffmann et al. 2020 ; Matsuyama et al. 2010).

Le virus peut également entrer par « endocytose »: la fixation de la protéine S de la structure virale interagit avec l'enzyme ACE2 de surface qui va induire une invagination de la membrane plasmique, englobant le virus qui rentre dans un « endosome » où une protéase, activée par l'acidité de ce compartiment, qui permettra de déclencher la fusion entre la membrane endosomale et la membrane virale. Lorsque l'ARN viral est libéré dans le cytoplasme de l'hôte, le processus de traduction virale a lieu en utilisant la machinerie cellulaire de l'hôte (Hoffmann et al. 2020) (Baek et al. 2020) (Figure6).

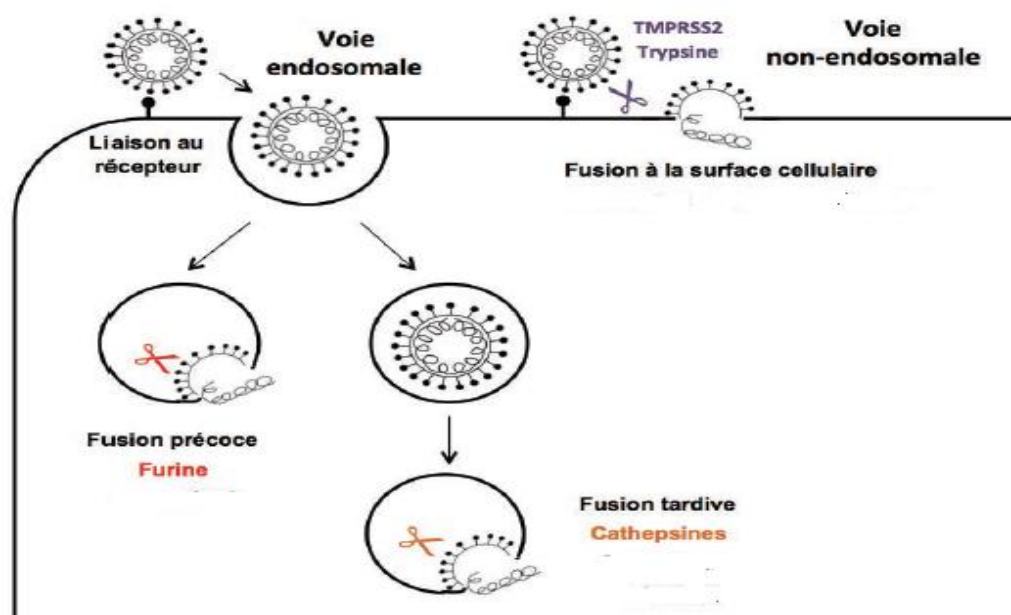


Figure 5 : Représentation de l'entrée virale des coronavirus (Bonnin A.2020).

5.2 Cycle de réplication virale

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN de grande taille, Son génome atteint, 29903bases, Il code d'une part pour un grand transcrit qui sera traduit en protéines coupées par des protéases. Ces protéines serviront à la réplication du virus et à la formation de nouveaux brins d'ARN (ARNm subgénomique).

Une partie du génome porte quatre gènes indépendants codant pour des protéines dont la protéine S (*spike*) qui correspond à un trimère, donnant un aspect de couronne (« *corona* » virus) à la surface du virus. C'est cette même protéine qui se lie au récepteur dans le tissu pulmonaire. Les autres protéines sont (M, E et N) et qui sont aussi des protéines structurales.

Le SARS-CoV-2 commence son cycle lorsque sa protéine S se lie au récepteur cellulaire. Ce récepteur correspond à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) .Le SARS-CoV-2 peut ainsi se lier à plusieurs tissus chez un même individu. Son récepteur est assez inattendu car cet enzyme, ACE2, participe au clivage et à la dégradation d'une proenzyme, l'angiotensine 1, qui régule la tension artérielle. Plusieurs études sont en cours pour comprendre les liens entre la gravité de la maladie COVID-19, l'hypertension artérielle (HTA) et les traitements de type inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2). Après la liaison au récepteur, le changement de conformation de la protéine S facilite la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire par la voie endosomale. Le SARS-CoV-2 libère son ARN par décapsidation et la nucléocapside est relarguée dans le cytoplasme.

L'ARN de son génome est ensuite traduit en protéines qui sont secondairement clivées pour former les protéines structurales et de multiplication virale. Les ORF1a et ORF1ab sont traduites en polyprotéines pp1a (code les protéines nsp1 à nsp11) et pp1ab (les protéines nsp1 à nsp16) qui vont être clivées par des protéases issues de l'ORF1a pour former le complexe ARN réplicase-transcriptase initie ensuite les étapes de réplication successives de l'ARN génomique. Constitué de 16 protéines non structurales (ORF1a : NSP1 à 11, ORF1b : NSP12 à 16). Les réplicons ainsi constitués seront encapsulés dans les futurs virions.

Le complexe réalisera également la transcription de l'ensemble des ORF codant les protéines structurales et accessoires, sous la forme d'ARN messagers (ARNm) dits « sous-génomiques ». Le complexe réplicase-transcriptase est ancré dans un réseau membranaire de la cellule infectée, appelé réseau vésiculo-membranaire, qui est dérivé de son réticulum

endoplasmique et qui forme des « usines » d'amplification virale. Ce réseau est probablement important pour concentrer les éléments viraux et cellulaires nécessaires à la réplication du virus, mais aussi pour créer un environnement protecteur contre les défenses intracellulaires de l'hôte.

La réplication de l'ARN génomique repose sur la synthèse initiale d'un intermédiaire ARN de polarité négative servant de matrice pour la synthèse de nouveaux ARN génomiques de polarité positive et d'ARN subgénomiques messagers. Cette synthèse intermédiaire est réalisée par nsp12, une polymérase à ARN dépendante de l'ARN. Contrairement à la réplication de l'ARN génomique qui est un processus de synthèse continue, le mécanisme de transcription est discontinu et caractéristique des Nidovirus. Ainsi, au cours de la transcription, 7 à 9 ARN subgénomiques sont produits, incluant ceux des protéines structurales. Ces ARNm sous-génomiques seront ensuite traduits par la machinerie ribosomale de la cellule hôte.

5.2.1 L'assemblage et la sécrétion des virions

Les protéines S, M et E, traduites simultanément, sont ensuite adressées au réticulum endoplasmique de la cellule. Des groupements glycosides sont alors ajoutés aux protéines natives S et M. Celles-ci seront ensuite transportées, par voie vésiculaire, vers le compartiment intermédiaire entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi (ERGIC), qui est le site d'assemblage des coronavirus. C'est le lieu d'une multitude d'interactions protéiques et du bourgeonnement des nouvelles particules virales. Cette étape dans l'ERGIC est cruciale pour le bon assemblage des virions. Les virions néoformés bourgeonnent à partir de la lumière de l'appareil de Golgi et ensuite dirigés vers la surface cellulaire où ils seront relargués dans le milieu extracellulaire par exocytose, fusion de la vésicule d'endocytose avec la membrane plasmique afin d'infecter d'autres cellules (Figure 7).

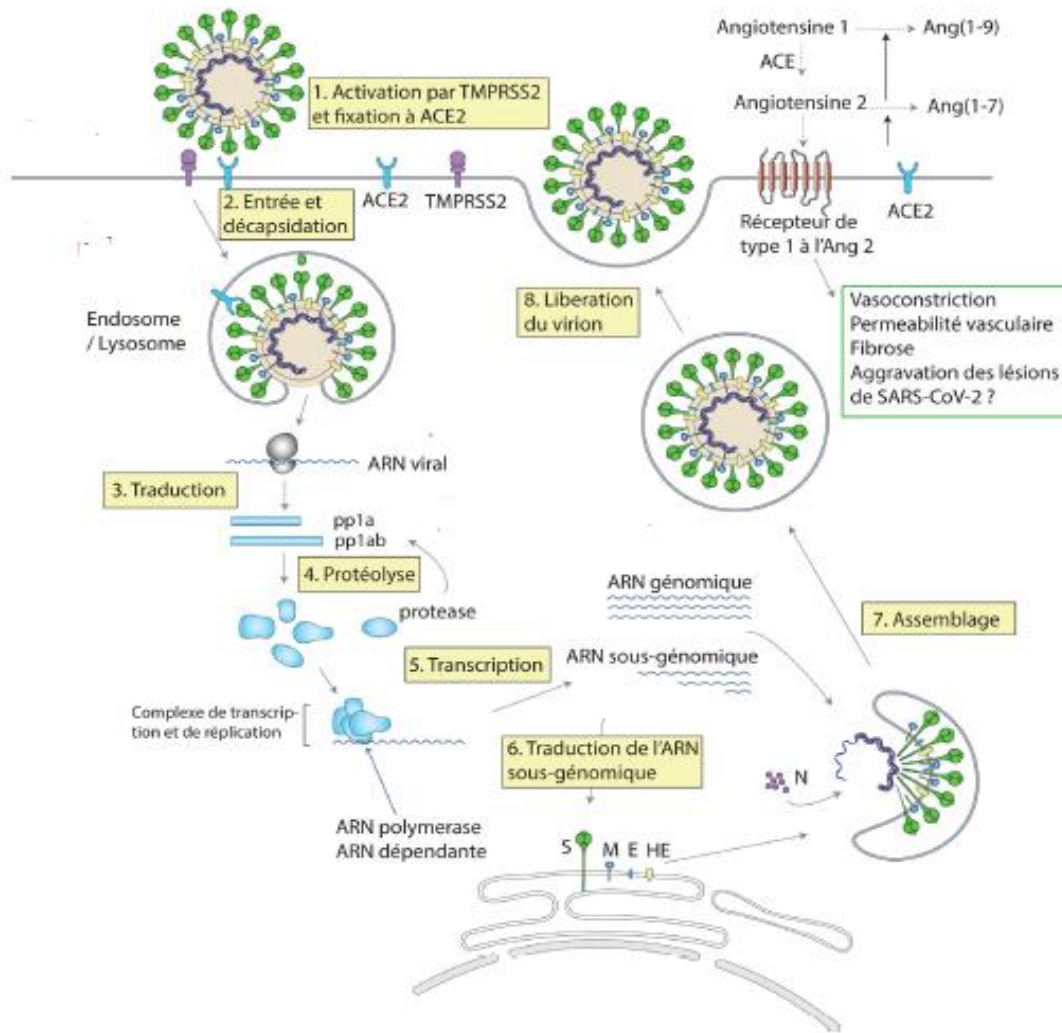


Figure 6 : Cycle de réplication du SARS-CoV-2 (V. Bonny.2020).

5.3 Expression du génome virale

Le génome des virus à ARN de polarité positive tels que le sars-cov-2 sert comme un ARN messager et il est immédiatement traduit par les ribosomes cellulaires en protéines de capsid. Par contre pour les virus à ARN de polarité négative il faut passer par un ARN messager de polarité positive, il est coiffé en 5' et polyadénylé en 3'.

Les coronavirus sont des virus sphériques, d'environ 100 nm, enveloppés d'une bicouche lipidique dans laquelle sont ancrées différentes protéines. Tout comme l'ADN génomique présent dans le noyau de chacune de nos cellules, l'ARN génomique des coronavirus porte l'information génétique indispensable à la production de nouveaux virions.

Plus d'une dizaine de cadres de lecture (en anglais open reading frame, ORF) constituent le génome viral. Deux ORF dénommées ORF1a et ORF1b, constituant les deux tiers de ce génome, codent 2 polyprotéines, pp1a et pp1ab. Ces deux ORF présentent un unique codon d'initiation et de terminaison. Elles ne constituent par conséquent qu'un seul et unique cadre de lecture. La N-glycosylation des protéines de surfaces virales joue un rôle dans les interactions avec le récepteur cellulaire ainsi que dans l'infectiosité du virion.

La biosynthèse des deux polyprotéines est rendue possible grâce à un décalage du cadre de lecture (frameshift) de type (-1) entraînant un prolongement de la polyprotéine pp1a en une polyprotéine plus longue que pp1ab, le décalage causé par une structure secondaire particulière de l'ARN génomique, de 8 nucléotides et une structure en pseudo-nœud situées juste en amont du codon stop de l'ORF1a, qui provoque le retour en arrière d'une base sur le ribosome. Pp1a et pp1ab sont les précurseurs de 15 à 16 protéines, dites non-structurales par les protéases virales, que l'on nomme nsp (non-structural proteins) nsp3 et nsp5 (Fehr and Perlman, 2015), qui seront produites par auto-clivage des deux précurseurs.

Les protéines ainsi produites s'assemblent ensuite entre elles pour former le complexe réplécase-transcriptase (RTC) indispensable à la réplication et à la transcription de l'ARN génomique viral lors de l'infection, le RTC est localisé dans un réseau membranaire issu des membranes du réticulum endoplasmique. L'ARN double brin viral serait localisé dans des vésicules à double membrane (DMV). Chacune des protéines nsp possède une activité précise : nsp12 est ainsi responsable de l'activité polymérase dépendante de l'ARN qui utilise le génome comme matrice qui mène à la synthèse d'intermédiaire d'ARN à polarité négative et nsp14, de l'activité de relecture, permettant de corriger de potentielles erreurs insérées lors de la synthèse d'un nouveau brin d'ARN viral. La protéine S s'assemble en trimères lors de sa synthèse dans la cellule. Elle est ensuite incorporée dans les particules virales au niveau du site d'assemblage.

Les protéines non structurales peuvent avoir un rôle soit lors de la synthèse de l'ARN en permettant sa formation ou sa modification, ou lors des interactions entre le virus et l'hôte en protégeant par exemple l'ARN (Neuman et al. 2014; Snijder et al. 2016; Subissi et al. 2012).

Après l'assemblage du RTC, la synthèse d'un ARN viral (-) intermédiaire permet la production d'ARN génomique de pleine longueur.

La synthèse d'ARN génomique est nommée répliation. D'autre part, lors de la synthèse d'ARN viral (-), un mécanisme de synthèse discontinue, appelé transcription va permettre la production d'ARNs subgénomique (ARNsg).

La séquence TRS leader en amont du gène va s'hybrider avec la séquence TRS située à l'extrémité 5' du génome. Il semble que la RdRp s'arrête à chaque séquence TRS puis continue l'élongation jusqu'à la prochaine séquence TRS ou « saute » pour aller amplifier la séquence leader à l'extrémité 5' du génome. Les différents ARN subgénomiques obtiennent la protéine accessoire ORF4a et les protéines structurales (Fehr and Perlman, 2015; Sola et al. 2015; Subissi et al. 2012). Ces ARNm sous-génomiques seront ensuite traduits par la machinerie ribosomale de la cellule hôte.

Les coronavirus sont connus pour leur capacité de recombinaison, que ce soit de manière homologue ou non homologue. Cette capacité est liée à la capacité de la RdRp de passer d'un brin d'ARN à un autre. La recombinaison joue un rôle majeur dans l'évolution virale (Fehr and Perlman, 2015).

5.4 Traduction

Une fois à l'intérieur de la cellule hôte, le virus va détourner les processus cellulaires (on parle aussi de machineries) de production de protéines (traduction) au profit de la synthèse de ses propres composants. L'ARN viral est traduit par les ribosomes (usines où l'ARN messager contenant l'information génétique est converti en protéines fonctionnelles). Ce processus met en jeu les ARN de transfert cellulaires (ARNt) qui mettent en correspondance un codon de trois nucléotides et un acide aminé donné. (Matthew Borok, 2020).

Dans une phase précoce de la traduction, deux poly-protéines précurseurs (pp1a et pp1ab) sont produites. Celles-ci possèdent une activité protéase responsable de leur auto-clivage en plusieurs protéines maturées, dites non structurales (car ne participant pas à la formation de la particule virale).

Ces protéines forment le complexe réplique-transcriptase (RTC) nécessaire à la multiplication du génome viral. Parmi elles on trouve l'ARN polymérase ARN-dépendante ou réplique (RdRp), qui permet de faire de nouvelles copies du génome viral ARN. Au sein du RTC, de petits transcrits viraux dit subgénomiques sont aussi produits. Ils codent les protéines structurales (M, E, S et N) qui composent la particule virale.

Dès qu'elles émergent des ribosomes, les protéines M, E et S sont insérées dans la membrane du réticulum endoplasmique cellulaire. La protéine N (ribonucléoprotéine) est responsable de la reconnaissance et l'empaquetage du génome viral répliqué pour former la nucléocapside. Via la protéine N la nucléocapside va aussi interagir avec la protéine M pour initier la formation de la nouvelle particule virale. Ainsi, des vésicules composées des protéines virales membranaires, et englobant la nucléocapside, émergent dans le lumen (l'intérieur) d'un compartiment dérivé du réticulum endoplasmique, appelé « ERGIC » (processus appelé bourgeonnement).

Au cours de cette étape la protéine S est incorporée dans la particule virale naissante. Les virus ainsi constitués sont acheminés à la surface de la cellule infectée en suivant la voie de sécrétion (appareil de Golgi, puis vésicules sécrétoires) puis libérés dans le milieu extracellulaire par « exocytose », prêts à infecter d'autres cellules.

Le virus détourne donc à son profit tant les ribosomes et les ARNt, que toutes les organelles et machineries mis en jeu dans la voie de sécrétion des protéines (acheminement du réticulum endoplasmique à la surface cellulaire ou au milieu extérieur).

5.5. Mutation

Le SARS-CoV-2 n'est pas différent des autres virus et des nouvelles mutations qui émergent continuellement avec sa propagation. Quelques mutations découvertes dans le virus SARS-CoV-2 conduisent à un nouveau Variant d'ARN polymérase ARN-dépendant, tandis que d'autres modifications génomiques entraînent l'évolution et la propagation du virus en entraînant une forme transmissible du virus.

On trouve les principales mutations dans les régions codant pour les protéines qui interagissent avec la réponse de l'hôte et dans la protéine S.

Un point chaud de délétion dans la région NSP1 a été trouvé dans plusieurs pays, ce qui suggère qu'il est dû à un potentiel d'évolution convergente.

En avril 2020 une suppression est trouvée dans l'ORF7 région de la séquence originale. Elle concerne une région qui pourrait être importante pour l'adaptation du virus à l'homme car il est proche de la région ORF8.

Entre janvier et février 2020, une équipe de Singapour rétabli une délétion de 382 nucléotides dans le région ORF8. Les auteurs suggèrent que la suppression pourrait conduire à un phénotype SARS-CoV-2 atténué. Cette mutation a ensuite disparu après mars 2020.

Les patients hospitalisés porteurs de cette mutation avaient un covid moins sévère que ceux qui ne l'ont pas. La région ORF8 serait impliquée dans l'évasion immunitaire. En fait les patients porteurs de ce variant ont de meilleures réponses des lymphocytes T et une production plus élevée d'interféron gamma. Des protéines produites par ORF8 sont hautement immunogènes et induisent une synthèse précoce des anticorps au cours de la maladie.

D'après Parvez et Al. (2021) et Rahman et al. (2021) les suppressions dans ORF7, ORF8, et ORF10 trouvés au Bangladesh étaient associés à une réduction de la virulence.

Les mutations ont été liées aux changements d'acides aminés pour 3 733 mutations non silencieuses. Des mutations corrélées à des résultats légers ont été localisés dans les ORF8, NSP6, ORF3a, NSP4 et dans la phosphoprotéine de la nucléocapside N qui était la protéine la plus importante dans les mutations liées à l'évolution des patients à la fois dans le cas des formes légère et grave. Les mutations associées à un résultat inférieur étaient localisées dans la glycoprotéine de surface (S), dans l'ARN polymérase dépendante de l'ARN,

dans ORF3a, NSP3, ORF6 et N. Mutations conduisant à des résultats graves à faible prévalence ont été trouvés dans les protéines ORF3A et NSP7.

Concernant, la mutation sur la protéine S (D614G et autres) il n'est pas certain que cette mutation augmente l'infectiosité, mais il est maintenant admis qu'elle n'augmente pas la sévérité de la maladie. Long et al. (2020) valident les précédentes études montrant que les patients infectés par le variant D614G ont des charges virales plus élevées dans les voies respiratoires supérieures sans aggraver la maladie.

D'autres mutations sont apparues au cours de l'été dans la protéine S, en particulier N439K dans RBD : selon Chen et al. (2020), les mutations les plus fréquentes dans le pic (y compris D614G, N439K et S477N) augmentent sa transmissibilité.

Chez les patients asymptomatiques (la majorité des individus), peu de séquences complètes sont isolées, et par conséquent, on sait peu de choses sur les mutations responsables de cette atténuation. Mais on peut supposer que " les virus les moins agressifs" sont finalement ceux qui circulent chez la plupart des individus dans la population générale maintenant, au point de complètement supplanter les « plus agressifs ».

Une attention soutenue devra être apportée aux mutations qui pourraient réduire l'efficacité de vaccins (dirigés contre la protéine S) et PCR selon les sondes utilisées.

Le variant B.1.351 (501Y.V2) était isolé pour la première fois en Afrique du Sud, il porte 8 mutations caractéristiques dans la protéine S et peuvent avoir une transmissibilité, accrue mais aucun changement dans la gravité de la maladie n'a été montré à ce jour.

Les mutations rendant potentiellement le virus plus transmissible ont un avantage évolutif et significatif.

Les coronavirus ont généralement un génome stable qui change très peu dans le temps. Une question fondamentale sur le SARS-CoV-2 et qui est de savoir si le virus peut devenir plus faible ou plus fort avec le temps.

Les résultats suggèrent qu'il existe des mutations qui peuvent soutenir l'un ou l'autre de ces changements de sorte que la possibilité théorique est là qu'à l'avenir l'effet viral se déplacera vers plus doux ou des résultats plus graves pour les patients.

Conclusion

Le SARS-CoV-2, comme tous les virus a besoin de cellules hôtes pour pouvoir se multiplier. Pour cela, il dispose de stratégies diverses qui lui permettent d'atteindre des cellules hôtes et de les infecter. L'infection a pour but de permettre au virus de se multiplier c'est-à-dire de répliquer son génome et de le faire exprimer c'est-à-dire de produire toutes les protéines dont il a besoin.

Le virus qui est à ARN positif apporte avec lui dans ses gènes ce qui lui permet de se multiplier, néanmoins, il doit aussi bloquer certains processus comme la traduction chez la cellule hôte, afin de mobiliser le matériel cellulaire pour ses propres fonctions.

La bonne connaissance de ce virus permettra au monde médical d'élaborer des moyens préventifs comme les vaccins mais aussi des moyens curatifs à travers des médicaments.

Références bibliographiques

- Ádám N, Sándor P, Balázs G (December 2020). Different mutations in SARS-CoV-2 associate with severe and mild outcome. *Elsevier Ltd.* 12; 0924-8579/ 2020
- Anthony R. Fehr and Stanley Perlman. (2015). Coronaviruses: An Overview of their Replication and Pathogenesis. https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-1-4939-2438-7_1.pdf
- Arndt, A. L., Larson, B. J., & Hogue, B. G. (2010). A conserved domain in the coronavirus membrane protein tail is important for virus assembly. *Journal of virology*, 84(21), 11418–11428.
- Baek, W. K., Sohn, S. Y., Mahgoub, A., & Hage, R. (2020). A Comprehensive Review of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Cureus*, 12(5), e7943.
- Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. (3 avr 2020) .Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers. *JAMA Cardiol.* <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2764299>
- Belouzard, S., Millet, J. K., Licitra, B. N., & Whittaker, G. R. (2012). Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses*, 4(6), 1011–1033.
- Beniac, D. R., Andonov, A., Grudeski, E., & Booth, T. F. (2006). Architecture of the SARS coronavirus prefusion spike. *Nature structural & molecular biology*, 13(8), 751–752.
- Bonnin A. (2018). Caractérisation de la protéine S du coronavirus humain 229E [thèse de doctorat, université de Lille] France.
- Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., & Richier, Q. (2020). COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages (COVID-19) : Pathogenesis of a multifaceted disease]. *La Revue de médecine interne*, 41(6), 375–389.
- Bouzidi B. (2018). Enquête de la séro prévalence Covid 19 chez les donneurs de sang dans la région Marrakech-Safi [Master de biotechnologie médicale, université Mohammed v de rabat] Maroc.
- Chen WH, Hotez PJ, Bottazzi ME. (2020). Potential for developing a SARS-CoV receptor-binding domain (RBD) recombinant protein as a heterologous human vaccine against coronavirus infectious disease (COVID)-19. *Hum Vaccin Immunother* ; 16(6):1239-42. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2020.1740560>

- Chang, C. K., Sue, S. C., Yu, T. H., Hsieh, C. M., Tsai, C. K. et al. (2006). Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. *Journal of biomedical science*, 13(1), 59–72.
- Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses : Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of medical virology*, 92(4), 418–423.
- Chen J, Gao K, Wang R, Wei G. (13 Oct 2020). Prediction and mitigation of mutation threats to COVID-19 vaccines and antibody therapies. *MedRxiv*: 06357v1.
- Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. (2020). The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* ; 176:104742.
- Cui, L., Wang, H., Ji, Y., Yang, J., Xu, S., Huang, X. et al. (2015). The Nucleocapsid Protein of Coronaviruses Acts as a Viral Suppressor of RNA Silencing in Mammalian Cells. *Journal of virology*, 89(17), 9029–9043.
- Cui J, Li F, Shi Z-L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* ; 17(3):181–192. doi:10.1038/s41579-018-0118-9
- DeDiego, M. L., Alvarez, E., Almazán, F., Rejas, M. T., Lamirande, E. et al. (2007). A severe acute respiratory syndrome coronavirus that lacks the E gene is attenuated in vitro and in vivo. *Journal of virology*, 81(4), 1701–1713.
- De Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. (2018). Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol* ; 419:1–42.
- De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. (2016). SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* ;14:523–34.
- De Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS : recent insights into emerging coronaviruses. *Nature reviews. Microbiology*, 14(8), 523–534.
- Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S. et al. (2020). Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clinical microbiology reviews*, 33(4), e00028-20.
- Dylan J, Jean D, Belouzard S. (2020). Les coronavirus, ennemis incertains. *Médecine/sciences, EDP Sciences*, 36 (6-7), pp.633-641. 10.1051/medsci/2020113.hal-02904000
- Fan, H., Ooi, A., Tan, Y. W., Wang, S., Fang, S., Liu, D. X., & Lescar, J. (2005). The nucleocapsid protein of coronavirus infectious bronchitis virus : crystal structure of its N-terminal domain and multimerization properties. *Structure* (London, England : 1993), 13(12), 1859–1868.
- Fehr, A.R., and Perlman, S. (2015). Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol. Biol.* Clifton NJ 1282, 1–23.
- Gao, G.F. (2018). From ‘‘A’’IV to ‘‘Z’’IKV: Attacks from emerging and re-emerging pathogens. *Cell* 172, 1157–1159.

- Guan, Y., Zheng, B. J., He, Y. Q., Liu, X. L., Zhuang, Z. X., et al. (2003). Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* (New York, N.Y.), 302(5643), 276–278.
- Hagemeijer MC, Rottier PJM, de Haan. (2012). CAM. Biogenesis and dynamics of the coronavirus replicative structures. *Viruses*; 4: 3245–3269.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* [S0092867420302294].
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* (London, England), 395(10223), 497–506.
- Hurst, K. R., Koetzner, C. A., & Masters, P. S. (2009). Identification of in vivo-interacting domains of the murine coronavirus nucleocapsid protein. *Journal of virology*, 83(14), 7221–7234.
- Jiang, S., Shi, Z., Shu, Y., Song, J., Gao, G.F., Tan, W., and Guo, D. (2020). A distinct name is needed for the new coronavirus. *Lancet* 395, 949.
- Jungreis I, Sealfon R, Kellis M. (2020). Sarbecovirus comparative genomics elucidates gene content of SARS-CoV-2 and functional impact of COVID-19 pandemic mutations [preprint]. *BioRxiv*. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.06.02.130955>
- Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. (2020). Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Rep*; 19:100682.<http://dx.doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100682>
- Kim JS, Jang JH, Kim JM, Chung YS, Yoo CK, Han MG. (2020). Genome-wide identification and characterization of point mutations in the SARS-CoV-2 genome. *Osong Public Health Res Perspect*: 101-11. <http://dx.doi.org/10.24171/j.phrp.2020.11.3.05>
- Knoops, K., Kikkert, M., van den Worm, S.H.E., Zevenhoven-Dobbe, J.C. et al. (2008). SARS-Coronavirus Replication Is Supported by a Reticulovesicular Network of Modified Endoplasmic Reticulum. *PLoS Biol.* 6, e226.
- Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. (2020 Aug 20) Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell*; 182(4): 812–e19.
- Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. (2005) A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*;11:875–9.
- Lam, T. T. Y., Jia, N., Zhang, Y. W., Shum, M. H. H., Jiang, J. F., Zhu, H. C., ... & Li, W. J. (2020). Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 1-4.
- Li F. (2016). Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annual review of virology*, 3(1), 237–261.
- Lin JW, Tang C, Wei HC, Du B, Chen C, Wang M, et al. (2021 Jan 29). Genomic monitoring of SARS-CoV-2 uncovers an Nsp1 deletion variant that modulates type I interferon response. *Cell Host Microbe*; S1931–3128(21):00045–7.

- Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, et al. (2020 Sep 3). The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity. *Cell*; 182(5): 1284–e9.
- Li, Z., Yi, Y., Luo, X., Xiong, N., Liu, Y., Li, S., Sun, R., et al. (2020). Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *Journal of medical virology*, 10.1002/jmv.25727. Advance online publication.
- Long Chen, Li Zhong. (December 2020). Genomics functional analysis and drug screening of SARS-CoV-2, *Gene and diseases*. Volume 7, Issue 4, Pages 542-550. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.04.002>.
- Long SW, Olsen RJ, Christensen PA, Bernard DW, Davis JJ, Shukla M, et al. (2020 Sep) Molecular architecture of early dissemination and massive second wave of the SARS-CoV-2 virus in a major metropolitan area. *MedRxiv*.
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., et al. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus : implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* (London, England), 395(10224), 565–574.
- Marc gozlan. (2020). Il était une fois les coronavirus. *Réalités Biomédicale*. Disponible sur : <https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/03/27/il-etait-une-fois-les-coronavirus%E2%80%A8/>
- Masters PS. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* ; 66 : 193–292.
- Matthew Borok. (2020). Le cycle viral de SARS-CoV-25 [Institut Mondor de Recherche Biomédicale – Université Paris-Créteil] France. <https://arbre-des-connaissances-apsr.org/2020/05/29/le-cycle-viral-de-sars-cov-2/>
- Matthew E. (2020). COVID-19 : physiopathologie. *LE MANUEL MSD*. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/resourcespages/covid-19-pathophysiology>
- McBride, R., van Zyl, M., & Fielding, B. C. (2014). The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. *Viruses*, 6(8), 2991–3018.
- Mousavizadeh L, Ghasemi S. (2020). Genotype and phenotype of COVID-19: their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>
- Muth D, Corman VM, Roth H, Binger T, Dijkman R, Gottula LT, et al. (2018 Oct 11) Attenuation of replication by a 29 nucleotide deletion in SARS-coronavirus acquired during the early stages of human-to-human transmission. *SciRep*; 8(1): 15177.
- Nal, B., Chan, C., Kien, F., Siu, L., Tse, J., et al. (2005). Differential maturation and subcellular localization of severe acute respiratory syndrome coronavirus surface proteins S, M and E. *The Journal of general virology*, 86(Pt 5), 1423–1434.
- Neuman, B.W., Adair, B.D., Yoshioka, C., Quispe, J.D., Orca, G., et al. (2006). Supramolecular Architecture of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Revealed by Electron Cryomicroscopy. *J. Virol.* 80, 7918–7928
- Neuman, B. W., Kiss, G., Kunding, A. H., Bhella, D., Baksh, M. F., et al. (2011). A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *Journal of structural biology*, 174(1), 11–22.

- Neuman BW, Chamberlain P, Bowden F, et al. (2014). Atlas of coronavirus replicase structure. *Virus Res*; 194: 49–66
- Nieto-Torres, J. L., DeDiego, M. L., Verdiá-Báguena, C., Jimenez-Guardeño, J. M., Regla-Nava, J. A, et al. (2014). Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS pathogens*, 10(5), e1004077.
- Pachetti M, et al. (2020). Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. *J Transl Med*; 18:179. doi: 10.1186/s12967-020-02344-6 .
- Parvez MSA, Rahman MM, Morshed MN, Rahman D, Anwar S, Hosen MJ. (2021 Feb) Genetic analysis of SARS-CoV-2 isolates collected from Bangladesh: insights into the origin, mutational spectrum and possible pathomechanism. *Comput Biol Chem.*; 90:107413.
- Peiró C, Moncada S. (3 avr 2020) .Substituting Angiotensin-(1-7) to Prevent Lung Damage in SARS-CoV-2 Infection Circulation. <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047297>
- Pervushin, K., Tan, E., Parthasarathy, K., Lin, X., Jiang, F. L., Yu, D., et al. (2009). Structure and inhibition of the SARS coronavirus envelope protein ion channel. *PLoS pathogens*, 5(7), e1000511.
- Perlman S, Netland J. (2009). Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* : 7 439–450.
- Priesemann V, Balling R, Brinkmann MM, Ciesek S, Czypionka T, Eckerle I, et al. (2021 Feb 6) .An action plan for pan-European defence against new SARS-CoV-2 variants. *Lancet*; 397(10273): 469–70.
- Qihui Wang, Yancroc Zhang, Lili Wu et al. (2020). Base structurelle et fonctionnelle de l'entré du SRAS-CoV-2 en utilisant l'ACE2 humain. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>
- Rahman M, Kader SB, Rizvi SMS. (2020 Oct 13). Molecular characterization of SARS-CoV-2 from Bangladesh: Implications in genetic diversity, possible origin of the virus, and functional significance of the mutations. *BioRxiv*.
- Ren, L. L., Wang, Y. M., Wu, Z. Q., Xiang, Z. C., Guo, L., et al. (2020). Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human : a descriptive study. *Chinese medical journal*, 133(9), 1015–1024.
- Sallard E, Halloy J, Casane D, Decroly E, van Helden J. (2020 Aug–Sep) Tracing the origins of SARS-COV-2 in coronavirus phylogenies: a review. *Med Sci* ; 36(8–9): 783–96.
- Sheikh, A., Al-Taher, A., Al-Nazawi, M., Al-Mubarak, A. I., & Kandeel, M. (2020). Analysis of preferred codon usage in the coronavirus N genes and their implications for genome evolution and vaccine design. *Journal of virological methods*, 277, 113806.

Shi J, Wen Z, Zhong G, et al. (2020 Apr8) Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus2. *Science* ; eabb7015. doi:10.1126/science.abb7015

Stohlman, S. A., Baric, R. S., Nelson, G. N., Soe, L. H., Welter, L. M., & Deans, R. J. (1988). Specific interaction between coronavirus leader RNA and nucleocapsid protein. *Journal of virology*, 62(11), 4288–4295.

Tan, W., Zhao, X., Ma, X., Wang, W., Niu, P., Xu, W., Gao, G.F., and Wu, G. (2020). Notes from the field: A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases - Wuhan, China 2019-2020. *China CDC Weekly* 2, 61–62.

Van Dorp L, et al. (2020). Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol*; 83:104351. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104351 .

Vijgen L, Lemey P, Keyaerts E, Van Ranst M. (2005). Genetic variability of human respiratory coronavirus OC43. *J Virol* 2005; 79:3223–4 author reply 3224–3225. doi: 10.1128/JVI.79.5.3223–3225.2005 .0

Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. (6 mars 2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. [https://www.cell.com/cell/fulltext/S00928674\(20\)302622?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420302622%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S00928674(20)302622?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420302622%3Fshowall%3Dtrue)

Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. (2020). Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. *Cell* ; 181(2).

Wang, C., Horby, P.W., Hayden, F.G., and Gao, G.F. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 395, 470–473.

Wang R, Hozumi Y, Yin C, Wei GW. (2020 Jun 25). Decoding SARS-CoV-2 transmission and evolution and ramifications for COVID-19 diagnosis, vaccine, and medicine. *J Chem Inf Model*. 60(12): 5853–65

Wang, Q., Zhang, Y., Wu, L., Niu, S., Song, C., Zhang, Z. et al. (2020). Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*, 181(4), 894–904.e9.

Weiss SR. (30 mars 2020, cité 9 avr 2020). Forty years with coronaviruses. *J Exp Med [Internet]*. 217(5). Disponible : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7103766/>

Wei, X., Li, X., & Cui, J. (2020). Evolutionary perspectives on novel coronaviruses identified in pneumonia cases in China. *National science review*, 7(2), 239–242.

Wei, X., Li, X., & Cui, J. (2020). Evolutionary perspectives on novel coronaviruses identified in pneumonia cases in China. *National science review*, 7(2), 239–242.

Wrapp D, De Vlieger D, Corbett KS, Torres GM, Wang N, Van Breedam W. (2020). Structural Basis for Potent Neutralization of Betacoronaviruses by Single-Domain Camelid Antibodies. *Cell*.

Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al.(2020).Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.

Wong, C. K., Lam, C. W., Wu, A. K., Ip, W. K., Lee, N. L.,et al. (2004). Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clinical and experimental immunology*, 136(1), 95–103.

Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., et al. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265–269.

Xia, S., Liu, M., Wang, C., Xu, W., Lan, Q., Feng, S., Qi, F., et al. (2020). Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. *Cell research*, 30(4), 343–355.

Xiao, K., Zhai, J., Feng, Y., Zhou, N., Zhang, X., Zou, J. J., ... & Zhang, Z. (2020). Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature*, 1-4.

Yosra A. Helmy , Mohamed Fawzy et al.(2020).La pandémie de COVID-19 : un examen complet de la taxonomie, de la génétique, de l'épidémiologie, du diagnostic, du traitement et du contrôle. doi: 10.3390/jcm9041225

You, J., Dove, B. K., Enjuanes, L., DeDiego, M. L., Alvarez, E., et al. (2005). Subcellular localization of the severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein. *The Journal of general virology*, 86(Pt 12), 3303–3310.

Young BE, Fong SW, Chan YH, Mak TM, Ang LW, Anderson DE, et al.(2020 Aug 29) Effects of a major deletion in the SARS-CoV-2 genome on the severity of infection and the inflammatory response: an observational cohort study. *Lancet*; 396(10251):603–11.

Yurkovetskiy, L. et al. (2020). SARS-CoV-2 Spike protein variant D614G increases infectivity and retains sensitivity to antibodies that target the receptor binding domain. bioRxiv: the preprint server for biology , doi:10.1101/2020.07.04.187757

Zhang, P., Zhu, L., Cai, J., Lei, F., Qin, J. J et al (2020). Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circulation research*, 126(12), 1671–1681.1

Zhang, T., Wu, Q., & Zhang, Z. (2020). Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current biology* : CB, 30(7), 1346–1351.e2.

Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. (2020).A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* ;579(7798):270–273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7

Coronavirus Sars-CoV-2 : transmission, mortalité, contagion. (2020). Disponible sur :<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2660625-coronavirus-sars-cov-2-covid-19-definition-nom-arn-genome-structure-duree-de-vie-mutation-transmission/>

OMS : Transmission du SARS-CoV-2 – Implications pour les précautions visant à prévenir l’infection.(2020).Disponible :https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333340/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Transmission_modes-2020.3-fre.pdf

SARS-CoV-2/Covid-19 - Point sur les connaissances. (2020).Disponible sur :
<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov>

