



الأكاديمية الجزائرية لعلوم أمراض الحساسية
Académie Algérienne d'Allergologie

Disponibleenligne sur

ASJP
Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>



REVUE GENERALE

Dans l'univers récent du coronavirus (Episode SRAS-CoV-2)

In the Recent Universe of a Coronavirus (the SARS-CoV-2 episode)

DERRAR. F

Institut Pasteur d'Algérie

Article reçu le 29-05-2020; accepté le 29-05-2020

MOTS CLÉS

Coronaviridae;
SRAS-CoV-2;
MERS-CoV;
ACE 2;
Clade G.

Résumé

L'émergence rapide du nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV, appelé plus tard SARS-CoV-2) à Wuhan, en Chine, qui s'est rapidement transformée en pandémie mondiale, a marqué la troisième introduction d'un coronavirus virulent dans l'univers humain, mettant à rude contribution les systèmes de santé les plus développés dans le monde, et bouleversant l'économie mondiale. Bien que l'état des connaissances des coronavirus ait fait un grand bond en avant suite à l'émergence des deux autres betacoronavirus, les approches efficaces en matière de traitement et de contrôle épidémiologique font toujours défaut. Dans cet article, nous présentons les aspects moléculaires du SRAS-CoV-2. Nous soulignons plusieurs caractéristiques du SRAS-CoV-2, qui le différencient du SRAS-CoV et du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), comme la grande variabilité de la présentation de la maladie.

© 2020 Revue Algérienne d'allergologie. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Coronaviridae;
SRAS-CoV-2;
MERS-CoV;
ACE 2;
Clade G.

Abstract

The rapid emergence of the new coronavirus 2019 (2019-nCoV, later known as SARS-CoV-2) in Wuhan, China, which rapidly developed into a global pandemic, marked the third introduction of a virulent coronavirus into the human universe, putting a strain on the world's most developed health systems and disrupting the global economy. Although the state of knowledge about coronaviruses has taken a great leap forward following the emergence of the other two betacoronairuses, effective approaches to treatment and epidemiological control are still lacking. In this article, we present the molecular aspects of SARS-CoV-2. We highlight several features of SARS-CoV-2 that differentiate it from SARS-CoV and MERS-CoV, such as the high variability in the presentation of the disease.

© 2020 Revue Algérienne d'allergologie. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : fawziderrar@gmail.com (F.DERRAR)

Introduction

Le XXI^e siècle a vu l'émergence et l'épidémie de trois coronavirus jusqu'alors non identifiés : le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV) en 2003, le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) en 2012, et le nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV, plus tard officiellement nommé SARS-CoV-2) à la fin du mois de décembre 2019. Ils appartiennent tous aux Coronaviridae, une famille de virus qui possèdent un génome à ARN simple brin de sens positif. Comme les autres virus à ARN, cette famille se caractérise par une variabilité génétique importante et un taux de recombinaison élevé qui leur permet d'être facilement distribués parmi les humains et les animaux dans le monde entier. En conséquence, de nombreux coronavirus existent au sein des populations humaines et animales sans provoquer de maladies mortelles. Toutefois, il arrive que la recombinaison génétique de virus au sein d'hôtes intermédiaires aléatoires produise des souches contagieuses hautement pathogènes pour l'homme. Alors que le SRAS-CoV-2 est génétiquement et structurellement apparenté au SRAS-CoV, il devient de plus en plus évident qu'il possède des caractéristiques uniques qui ont contribué à sa propagation rapide dans le monde entier.

Étant donné qu'il n'existe actuellement aucun traitement efficace contre les infections à coronavirus, des efforts importants ont été déployés pour mettre au point des vaccins et des médicaments thérapeutiques. Les preuves précliniques ont démontré le potentiel de plusieurs contre-mesures, mais des essais à grande échelle sont encore nécessaires.

Origine du SARS-CoV-2

Les premiers cas d'infection au SARS-CoV-2 étaient liés au marché de gros des fruits de mer de Huanan, dans la ville de Wuhan, province de Hubei, où le virus serait originaire.

L'analyse génétique a révélé qu'il partage la plus grande similarité génétique (96,3 %) avec le CoV RaTG13. L'OMS considère que les chauves-souris sont le réservoir naturel le plus probable de SARS-CoV-2, mais les différences entre le coronavirus des chauves-souris et le SRAS-CoV-2 suggèrent que les humains étaient infectés par un hôte intermédiaire.

Les chauves-souris ont servi de réservoir naturel pour le SRAS-CoV et le MERS-CoV ; La civette de palmier pour le SRAS-CoV ainsi que le dromadaire pour le MERS-CoV ont servi d'hôte intermédiaire, l'homme étant l'hôte terminal.

Par conséquent, sur la base de ces éléments, il semble probable que le CoV 2019 à l'origine de l'épidémie de Wuhan pourrait également être initialement hébergé par des chauves-souris, et pourrait avoir été transmise à l'homme par l'intermédiaire d'un ou plusieurs animaux sauvages actuellement inconnus vendus sur le marché des fruits de mer de Huanan.

Récemment, des séquences de CoV étroitement liées à SARS-CoV-2 ont été obtenues à partir de pangolins de Malaisie confisqués dans le cadre de deux études distinctes.

Les SARS-CoV des pangolins (Pan_SL-CoV) forment deux clades distinctes correspondant à leur lieu de collecte ; Pan_SLCoV_GD de la province de Guangdong (GD) en Chine et sont génétiquement plus similaires au SARS-CoV-2 (91,2%) que Pan_SL-CoV_GX du Guangxi (GX) province (85,4%).

Le domaine de liaison au récepteur de la protéine S du Pangolin-CoV récemment découvert est pratiquement identique à celui du 2019-nCoV, avec une différence d'un acide aminé. Jusqu'à présent, aucun autre mammifère, à l'exception des chauves-souris, n'a été infecté par un coronavirus apparenté au 2019-nCoV, à l'exception du Pangolin. Il est remarquable que deux clades distincts de CoV soient présents dans les pangolins et que toutes deux soient également apparentées au 2019-nCoV. Cela suggère que ces animaux pourraient être des hôtes réservoirs à long terme pour ces virus, ce qui est surprenant car les pangolins sont des animaux solitaires dont la population est relativement petite.

Une recombinaison étendue parmi les coronavirus de chauves-souris et une forte pression de sélection parmi les virus provenant de l'homme, des chauves-souris et des pangolins pourraient permettre un saut entre les nouveaux hôtes.

En Algérie, dans le cadre de la collaboration des laboratoires du réseau pasteur (Institut Pasteur de Paris et Institut Pasteur d'Algérie), un séquençage complet a été réalisé et qui a montré entre autre que les souches algériennes étaient du groupe génétique (Clade) G ; Afin de déterminer la relation entre les séquences algériennes et les variantes circulantes du SARS-CoV-2/hCoV-19, un arbre évolutif a été déduit en utilisant tous les génomes humains complets disponibles auprès du GISAID GISAID (base de données à l'origine des séquences de la grippe ; Global Initiative on Sharing All Influenza Data) au 20 mars 2020, ainsi que les nouvelles séquences soumises (en attente sur le GISAID). Un alignement de séquences multiples de 691 génomes complets a été généré et a été conservé manuellement.

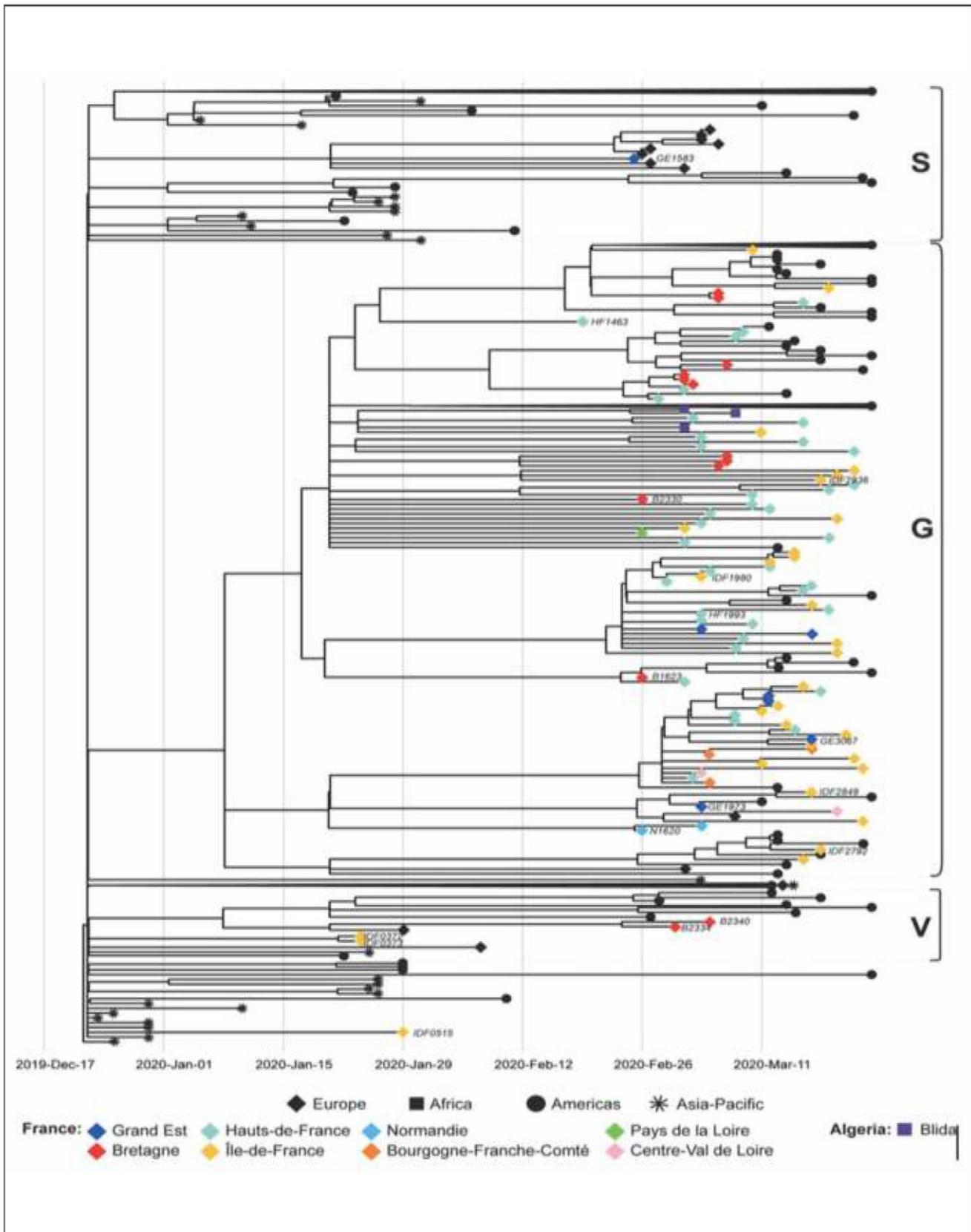


Figure 1. Estimation de l'arbre phylogénétique à probabilité maximale pour des séquences complètes du génome de 691 souches de virus COVID-19.

Les données sur le génome utilisées. Ici en plus des séquences nouvellement générées ont été mises à disposition dans la plateforme GISAID, à partir du 20 mars 2020. La flèche violette indique la position des séquences algériennes et le détail du carré noir est montré dans la **Figure 2**.

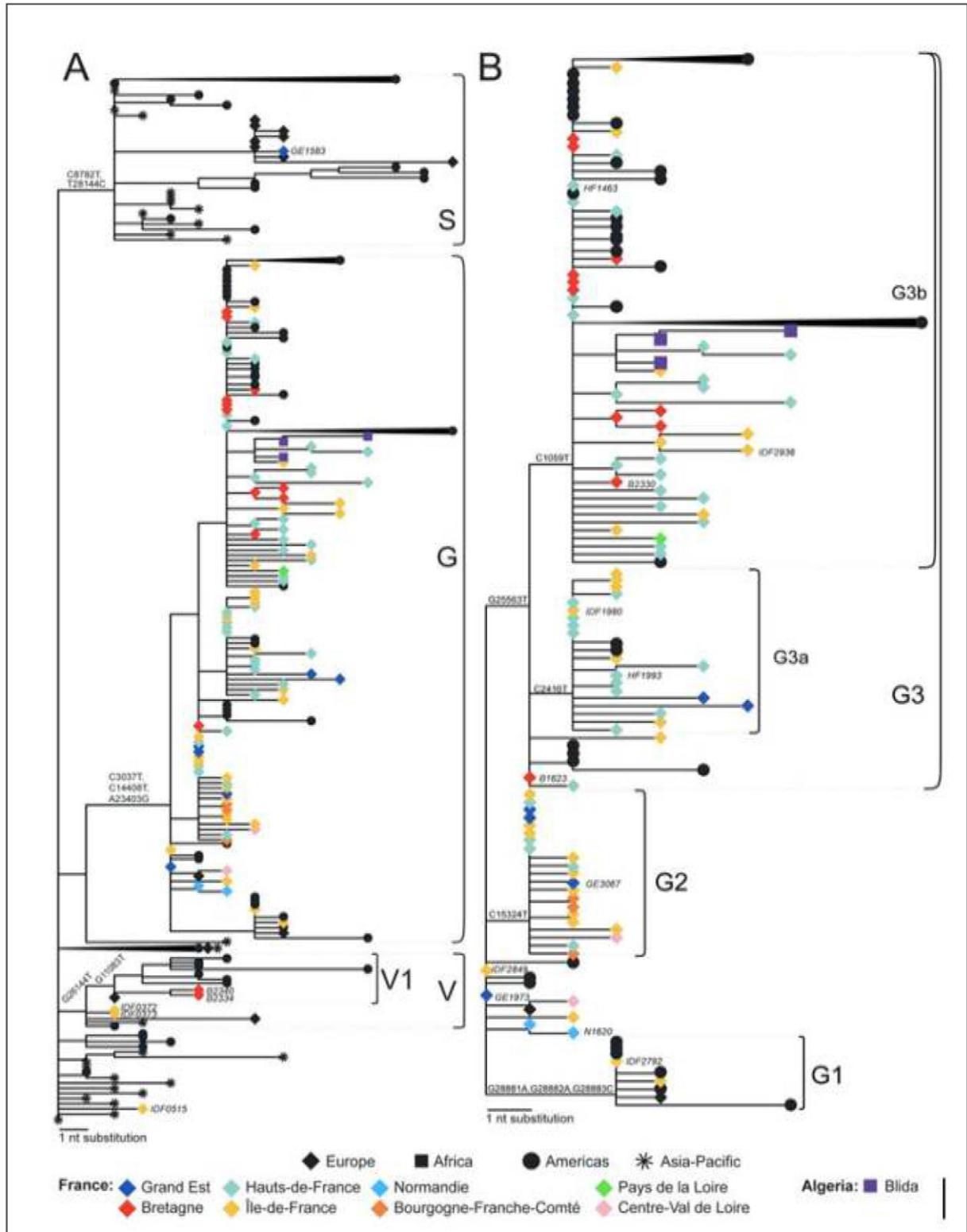


Figure 2. Vue agrandie de la section de la phylogénie comprenant les deux premières séquences Algériennes.

Cette figure montre plus en détail la position des deux premières séquences Algériennes (en violet), qui se ramifient au sein d'un cluster français en cours (en vert), qui suggère une introduction unique du SARS-CoV-2 en Algérie, peut-être à partir de la France.

Caractéristiques virologiques

Comparaison entre le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV), le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et le SARS-CoV-2

Alors qu'on estime que plusieurs coronavirus humains responsables de maladies respiratoires légères, tels que le HCoV-229E, le HCoV-OC43, le HCoV-NL63 et le HCoV-HKU1, ont circulé dans la population humaine pendant des siècles, le SARS-CoV, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2 ont été transférés de manière zoonotique à partir d'autres espèces de mammifères au cours des 20 dernières années. Les chauves-souris sont les réservoirs naturels de ces nouveaux coronavirus, et les hôtes intermédiaires qui ont transmis le virus à l'homme ont été identifiés comme étant la civette de palmier masquée pour le SRAS-CoV, et le dromadaire pour le MERS-CoV.

Une récente étude de métagénomique a permis de détecter les coronavirus les plus similaires au CoV-2 du SRAS chez le pangolin de Malaisie (*Manis javanica*), une des espèces probablement introduites en contrebande sur le marché de Huanan à Wuhan.

La différence entre les modes de transmission du SRAS-CoV, du MERS-CoV et du SRAS-CoV-2 est également révélatrice des caractéristiques intrinsèques spécifiques du SRAS-CoV-2.

Dans le cas du SRAS-CoV et du MERS-CoV, l'excrétion virale importante ne se produit qu'après l'apparition des symptômes. La transmission se fait donc principalement de manière nosocomiale, c'est-à-dire après que les patients infectés ont demandé une aide médicale. Toutefois, la transmission interhumaine du SRAS-CoV-2 se produit principalement dans les communautés et entre les membres d'une même famille, ce qui pourrait indiquer que l'agent pathogène pourrait se propager bien avant l'apparition des symptômes. Une étude récente a suggéré que les demi-vies du SARS-CoV-2 et du SARS-CoV étaient similaires dans les aérosols, la période infectieuse médiane étant estimée à environ 3h. Par conséquent, la possibilité d'une transmission aérienne et du SAR-CoV-2 ne peut être exclue, mais des preuves supplémentaires sont encore nécessaires.

Le SARS-CoV-2 est un virus, jusque-là inconnu, appartenant à la famille des Coronaviridae, sous-famille des β -coronavirinae. Virus à ARN linéaire non segmenté, grossièrement sphérique et enveloppé, portant à sa surface des spicules formées de la protéine de surface "S" disposées en couronne, d'où le préfixe « corona ».

Cette famille de virus contient un génome d'ARN simple brin relativement important, de sens positif, d'environ 27-32 kb. Leurs génomes sont généralement composés d'un chapeau 5-méthylguanosine au début, d'une queue 3-poly-A à la fin, et d'un total de 6 à 10 gènes entre les deux. L'ordre de leurs gènes est généralement très conservé, le premier étant lié à la réplication et à la transcription, et le reste, structurel. Le gène lié à la réplication et à la transcription est traduit en deux grandes polyprotéines non structurales par deux cadres ouverts de lecture. Les deux cadres ouverts de lecture, différents mais se chevauchant, sont traduits par un décalage des cadres ribosomiques. D'autre part, les protéines structurales, y compris la spike (S), l'enveloppe (E) et la membrane (M) qui constituent la paroi virale, et la protéine de la nucléocapside (N) qui enveloppe le génome viral, sont traduites à partir des ARN sous-génomiques. Certaines de ces protéines subissent une glycosylation dans l'appareil de Golgi pour former des glycoprotéines.

Parmi toutes les protéines de structure, la cible thérapeutique potentielle la plus importante est la glycoprotéine (S), qui est responsable de la liaison du virus aux cellules hôtes. La protéine S est amorcée par la protéase de la cellule hôte et est reconnue par le récepteur cellulaire. La sérine-protéase humaine TMPRSS2 est responsable de l'amorçage de la protéine S du SRAS-CoV et du SRAS-CoV-2, et l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) est engagée comme récepteur pour l'entrée de ces deux virus. Quant au MERS-CoV, il se lie spécifiquement à un autre récepteur, la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4).

Il est à noter que non seulement le niveau d'expression de l'ACE2, mais aussi la fréquence des allèles varient selon les populations. Comme plusieurs variantes d'ACE2 ont été identifiées, la corrélation entre la sensibilité à la maladie et le polymorphisme des séquences a été émise. Cependant, l'étude précédente sur les cas confirmés n'a trouvé aucune hétérogénéité parmi les résidus impliqués dans la liaison à la protéine S du virus, ce qui indique que le SARS-CoV-2 pourrait s'associer à un site hautement conservé du génome humain. La susceptibilité indiscernable entre les individus peut être une autre raison de la propagation rapide du SRAS-CoV-2 à travers les continents et les différentes populations humaines.

Les caractéristiques du récepteur cellulaire ACE2 peuvent également expliquer les caractéristiques de la pathogénèse du SRAS-CoV-2. Il a été rapporté que la liaison de la protéine S virale à l'ACE 2 induit une boucle de rétroaction négative qui aboutit finalement à une régulation à la baisse de l'ACE 2

La diminution de l'ACE2 dirige ensuite son substrat, l'angiotensine I, vers son enzyme apparentée, l'ACE. L'augmentation de l'activité de l'ACE entraîne par conséquent des niveaux élevés d'angiotensine II. Une fois que l'angiotensine II se lie à son récepteur, l'AGTR1A, la perméabilité vasculaire pulmonaire est augmentée.

Les coronavirus se caractérisent par une capacité à franchir les barrières d'espèces (large réservoir animal, notamment chez les mammifères) et présentent un potentiel d'émergence important, tant en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine.

Ce virus est cultivable, son isolement sur culture cellulaire ne peut être réalisé que dans un laboratoire de niveau de sécurité biologique type 3.

Transmission

Le SARS-cov-2 est très contagieux, ce qui explique la rapidité avec laquelle il s'est propagé dans le monde entier. Il a une courte période d'incubation (5 jours environ) et il est transmissible avant les premiers symptômes.

La transmission interhumaine se produit généralement au sein d'un foyer entre les membres de la famille, y compris les proches ; sur le lieu de travail ou dans un établissement de santé, avec toutes personnes ayant été en contact avec des patients infectés symptomatiques ou asymptomatiques (porteurs sains) ou des porteurs de virus en période d'incubation.

Le virus se transmet principalement par les voies respiratoires, contact direct à moins d'un mètre lors d'une toux, d'un éternuement ou une discussion en l'absence de mesures de protection. En effet, le virus se réplique activement dans la gorge pendant les cinq premiers jours après le début des symptômes.

Aucun autre mode de transmission n'a à ce jour été identifié. Il est donc peu probable que la maladie se transmette par l'eau, l'alimentation, les animaux ou encore par les colis en provenance de Chine, comme le craignaient certaines personnes. Tout contacts directs, à l'exception de personnel soignant, sont à proscrire avec des personnes contaminées. Les symptômes peuvent apparaître jusque 14 jours après le premier contact.

Cinétique d'évolution des marqueurs viraux : ARN viral

C'est le premier marqueur détecté dans les voies respiratoires des patients infectés par le SARS-CoV-2, dès le premier jour des symptômes, pour atteindre un pic observé durant la première semaine suivant l'apparition des symptômes. (Figure 3)

Cet ARN viral peut être détecté par PCR même au-delà de la 6^{ème} semaine après le premier test positif. La chronologie de la positivité de la PCR est déférente pour les échantillons autres que ceux provenant du prélèvement naso-pharyngé. Elle est plus élevée dans les échantillons de lavage broncho-alvéolaire (93%), puis diminue plus lentement dans les expectorations et les selles. Les chercheurs indiquent ne pas avoir détecté l'ARN du SARS-CoV-2 dans les échantillons d'urines. L'ARN viral peut ne pas être détecté par PCR à partir de la 4^{ème} semaine de symptomatologie lorsque le prélèvement est réalisé sur écouvillon naso-pharyngé.

L'isolement du virus en culture cellulaire n'est pas obtenu au-delà du 8^{ème} jour après le début des symptômes, ce qui est en corrélation avec le déclin de la maladie. Ce critère prédit le faible risque d'infectiosité après le 10^{ème} jour des symptômes.

Anticorps anti-SARS-CoV-2

On ne dispose à ce jour que de peu d'études sur la cinétique des anticorps sériques anti-SARS-CoV-2 chez des patients COVID-19.

La séroconversion s'accompagne d'un déclin de la charge virale, mais pas de l'élimination du virus. Chez les sujets avec des symptômes modérés, dans la moitié des cas, la séroconversion apparaît entre J7- J11 avec un pic à J14 après le début des symptômes.

Selon certaines études, il semble que les patients ayant présenté une forme sévère développent des anticorps plus vite, avec des titres plus importants que ceux ayant eu des symptômes modérés. Il est admis que la détection d'IgM et/ou d'IgG est optimale chez tous les patients à partir de J15 en l'état actuel des connaissances.

A ce jour, il n'y a pas de corrélation établie entre la production d'anticorps et la présence du virus infectieux donc les tests sérologiques ne permettent pas de statuer sur le caractère contagieux ou pas.

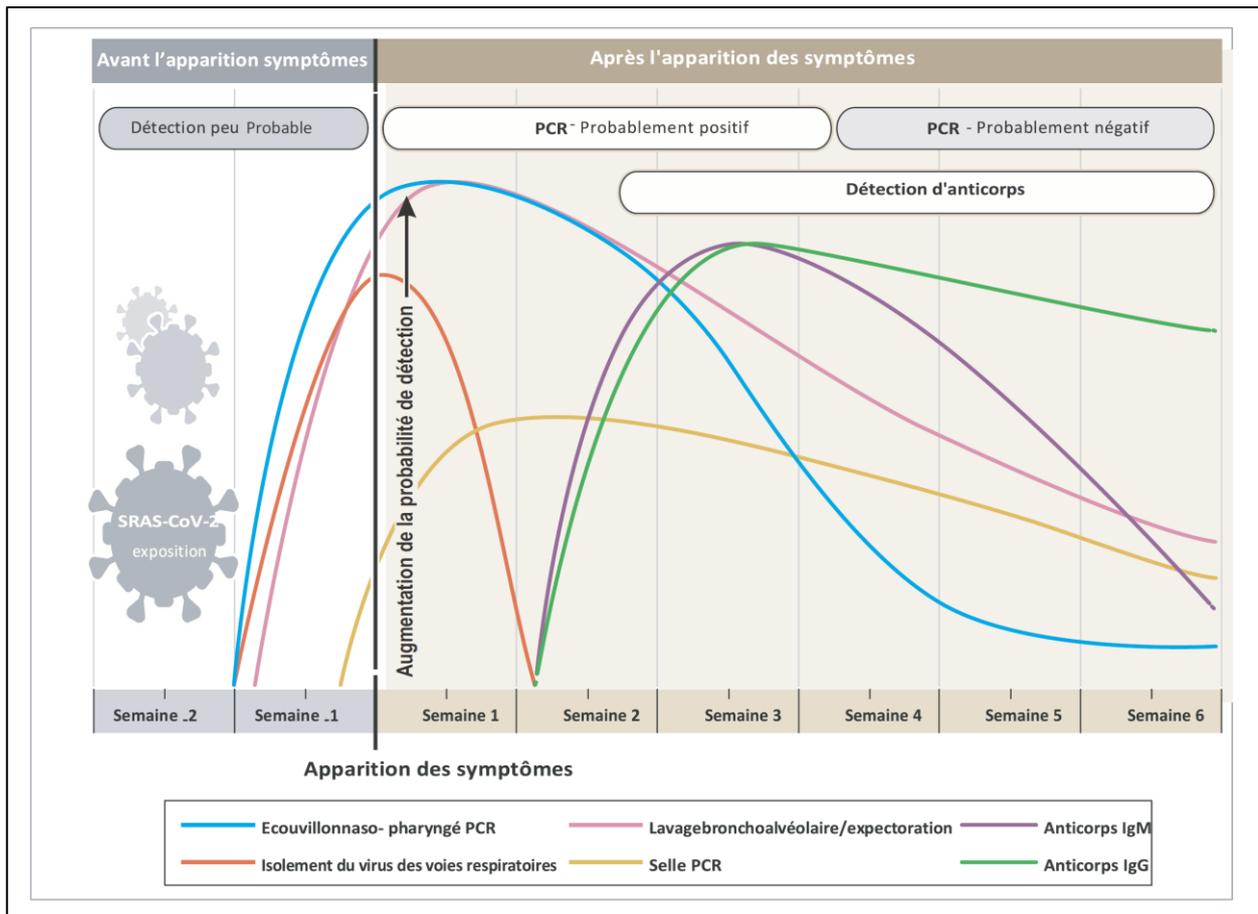


Figure 3. Estimation de la variation dans le temps des tests de diagnostic pour la détection de l'infection par le SARS-CoV-2

(JAMA. Published online May 06, 2020).

doi:10.1001/jama.2020.8259)

Conclusion

La flambée actuelle de l'infection covid-19 dans le monde a souligné la complexité du virus en circulation de par sa grande capacité de transmission que par son organisation génomique. Les épisodes du SRAS-CoV en 2002 et le MERS-CoV, non couronnés par des armes thérapeutiques (antiviraux) ou préventifs (vaccins) jusqu'à l'heure actuelle, montre que la bataille est loin d'être gagnée contre ce nouveau coronavirus (SRAS-CoV-2) et que le recherche doit s'inscrire dans la durée pour pouvoir faire face à cette crise sanitaire sans précédent.

Références

-J.-Y. Li, Z. You, Q. Wang, Z.-J. Zhou, Y. Qiu, R. Luo, X.-Y. Ge, The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging

Infectious diseases in the future, *Microbes and Infection*

-Quan-Xin Long ,Bai-Zhong Liu ,Ai-Long Huang Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID Nature Medicine avril 2020.

-Yi-Wei Tang, Jonathan E. Schmitz, David H. Persing, and Charles W. Stratton . The Laboratory Diagnosis of COVID-19 Infection: Current Issues and Challenge. *J. Clin. Microbiol.* doi:10.1128/JCM.00512- 20.Accepted Manuscript Posted Online 3 April 2020

-Nandini Sethuraman, Sundararaj Stanleyraj Jeremiah Akihideo. Interpreting, Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* .06 MAI 2020.

- Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin Peng Zhou et al; bioRxiv,2020.01.22.914952