19 Mars 2020

Paul NICOLAS

Généticien moléculaire

Professeur des Universités retraité

Quelques notions pour comprendre la COVID-19

La pandémie qui sévit actuellement dans le monde est due à un virus de type coronavirus, le SARS-CoV-2.

Il ne faut pas confondre le SARS-CoV-2 (nom du virus)
et la COVID-19 (nom, féminin, de la maladie due au virus).

Ce petit diaporama est destiné à fournir quelques éléments à tous ceux qui souhaitent mieux comprendre ce qui se passe, même s'ils n'ont que peu de notions en Biologie. Le fonctionnement des êtres vivants est d'une grande complexité et cette présentation est nécessairement simplificatrice ; chaque point est à réalité à nuancer et la situation réelle est beaucoup plus complexe.

L'information génétique

- L'information contrôlant la structure et le fonctionnement des cellules constituant les êtres vivants est généralement porté par **l'ADN** (acide désoxyribonucléique), dont l'organisation spatiale en « double hélice » est célèbre. L'ensemble de l'ADN constitue le **génome**.

- Les chaines de la double hélice sont des polymères d'éléments nommés nucléotides. L'association entre les deux chaines formant l'hélice est due à des liaisons chimiques entre ces nucléotides, représentées par des barreaux sur le schéma ci-contre. La taille d'un génome se mesure en nombre de paires de nucléotides, nommées couramment « paires de bases » (bp).

- Le génome présent dans chaque cellule humaine est long de 3 x 10^9 bp (3 milliards de paires de bases). Cela représente une longueur de double hélice de près d'un mètre, à multiplier par deux car l'ensemble est en double exemplaire. Chez les plantes et les amphibiens (grenouilles, crapauds), ce génome peut être encore 10 fois plus grand (tant pis pour notre orgueil !).

- Quand les cellules se multiplient, l'ADN se multiplie aussi : c'est la réplication de l'ADN. Celle synthèse, malgré sa grande complexité, s'effectue à une vitesse vertigineuse.

- Lors de la réplication de l'ADN se produisent des **erreurs de copie**. Elles sont **corrigées** au fur et à mesure ou peu après, mais parfois subsistent des erreurs. Ce sont des **mutations**. Lorsqu'elles surviennent dans la fabrication des cellules reproductrices, ces altérations seront transmises aux générations ultérieures. Elles peuvent être sans aucun effet (mutations silencieuses), ou au contraire rendre impossible le fonctionnement des embryons formés (mutations létales) ou encore modifier le fonctionnement des cellules, mais pas forcément en mal : elles peuvent conférer de nouvelles capacités utiles dans certaines situations. Dans la Nature, chez l'ensemble des êtres vivants existe un équilibre subtil pour que l'ADN, d'une part conserve les propriétés indispensables à la perpétuation de l'espèce, d' autre part acquière de nouvelles informations assurant une **diversité**, clef de l'évolution.

- L'espèce humaine fait partie des **Eucaryotes**, où l'ADN est contenu dans un compartiment spécial à l'intérieur de chaque cellule : le **noyau**.

- Chez les **Procaryotes** (bactéries) il n'y a pas de noyau, l'ADN baigne dans le cytoplasme.

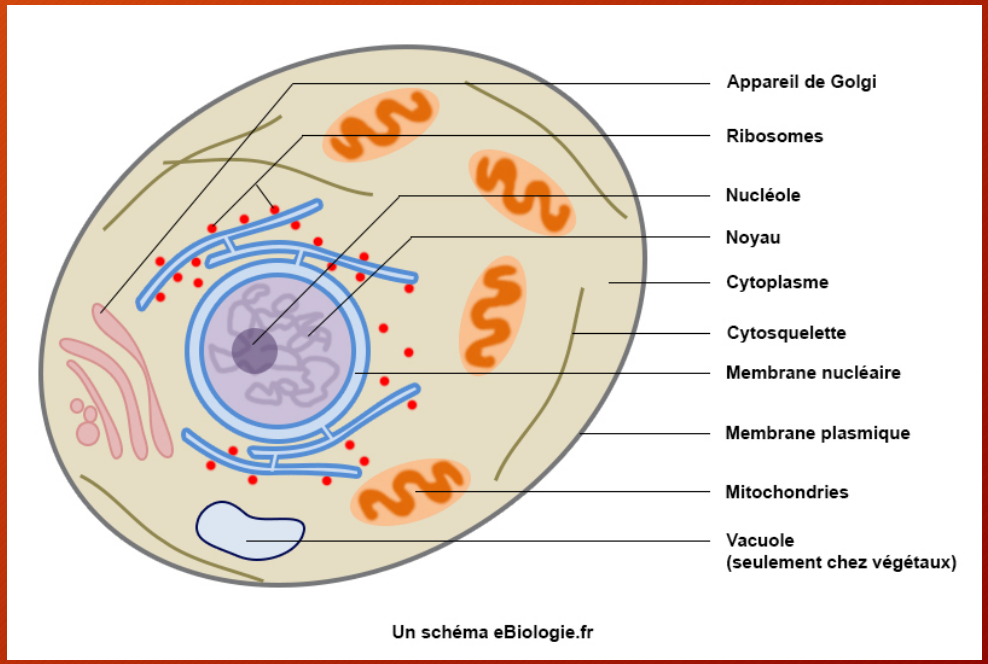


Schéma d'une cellule d'eucaryote

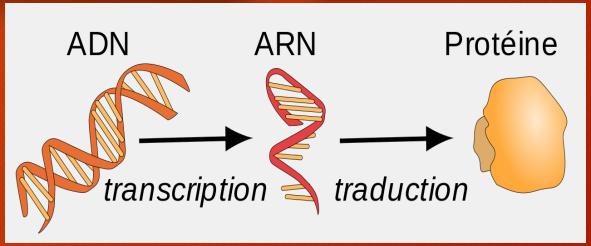
Transfert d'information dans la cellule

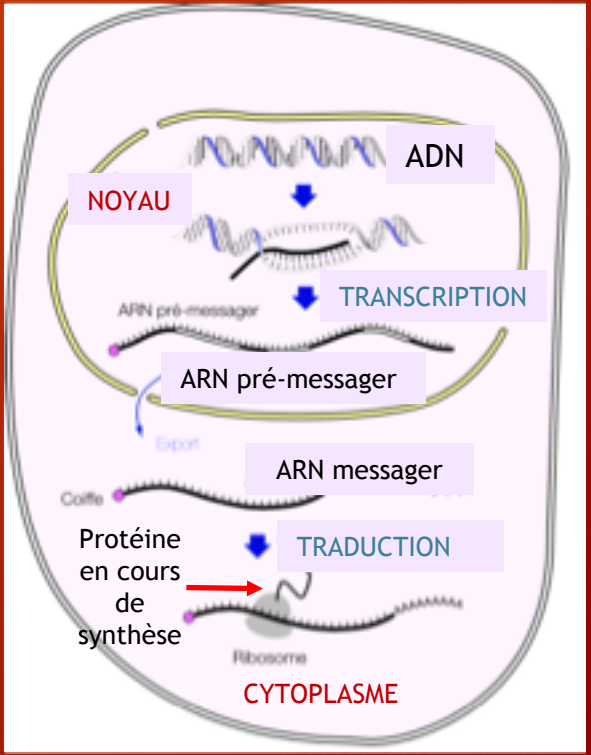
- L'information portée par **l'ADN** doit être lue : c'est le fait de la transcription, qui permet pour chaque gène la synthèse d'un grand nombre de chaines **d'ARN** (acide ribonucléique), un autre polymère de nucléotides un peu différents de ceux constituant l'ADN.

- Certains ARN dits messagers (ARNm) sont exportés du noyau vers le cytoplasme. Là, des structures complexes nommées ribosomes opèrent la traduction, qui permet la formation de **protéines**. Ce sont des polymères de composés nommés acides aminés. Une chaine d'ARNm permet la synthèse de nombreux exemplaires d'une même protéine. Le génome humain porte environ 23 000 gènes codant des protéines.

- Certaines de ces protéines entrent dans la constitution de la cellule (protéines de structure). D'autres, les **enzymes**, sont dotées de propriétés permettant des processus chimiques complexes et assurent la synthèse de tous les constituants cellulaires : outre l'ADN et l'ARN, les glucides (sucres), les lipides (huiles, acides gras), les nombreux substances nommées « métabolites secondaires »…

- L'ensemble des processus de synthèse et de fonctionnement de la cellule s'appelle le **métabolisme**.

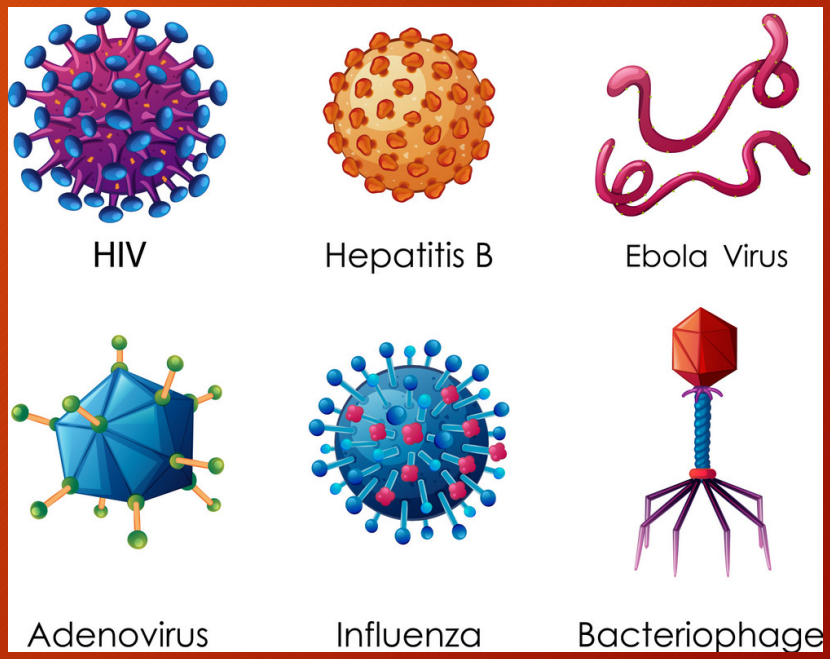




Les virus

- Les virus sont des particules très simples dépourvues de métabolisme et que l'on qualifie parfois **d'acaryotes** : ils n'effectuent aucune synthèse mais possèdent une information génétique.

- Contrairement aux procaryotes et eucaryotes, le génome viral n'est pas forcément de l'ADN, il peut s'agir aussi d'ARN. Il n'y a jamais les deux à la fois dans un virus (sauf dans un cas !). Selon la structure que présente ce génome on définit 7 groupes de virus. Ce génome peut être emballé et protégé par une ou quelques protéines, de différentes manières, ce qui va conférer aux virus des propriétés différentes et leur donner une morphologie très variée.



- Comme les virus sont dépourvus de toute activité de synthèse, ils ne peuvent répliquer leur génome ni fabriquer leurs protéines (ni réplication, ni transcription, ni traduction). Afin de perpétuer l'espèce comme tous les êtres vivants, ils **doivent** donc **utiliser un hôte** dont ils utilisent la machinerie cellulaire et le métabolisme pour se multiplier. Cet hôte est soit une cellule d'Eucaryote, soit une bactérie ; dans ce dernier cas, le virus est nommé bactériophage.

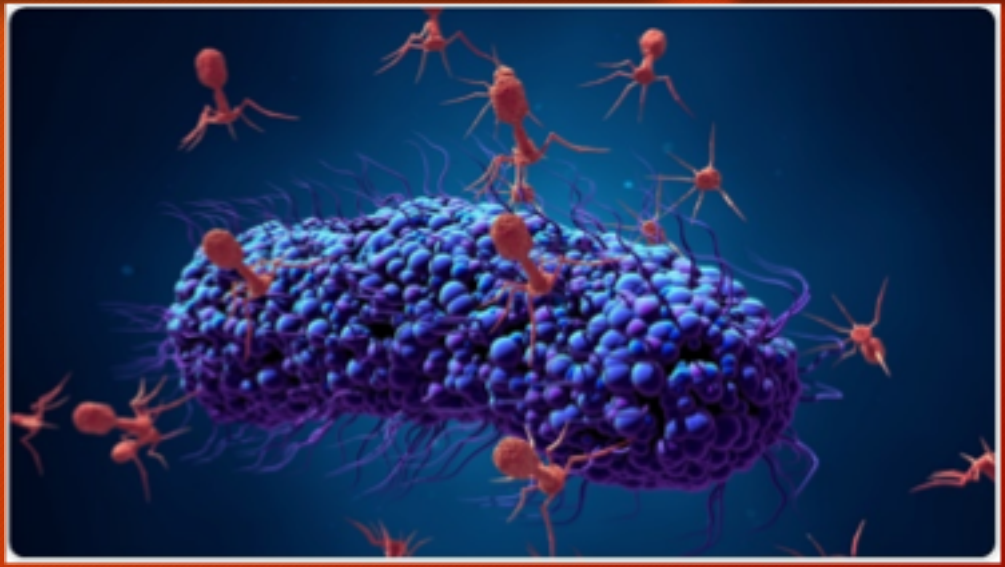
L'infection virale

- Afin d'être multiplié dans une cellule hôte, le virus doit y faire pénétrer son génome.

- **Le virus doit d'abord s'arrimer** à une cellule identifiée comme hôte possible. Pour cela, il possède une **protéine de reconnaissance** capable de reconnaitre et de s'accrocher à une protéine-cible de la cellule hôte.

- L'interaction entre la protéine de reconnaissance du virus et la protéine-cible de l'hôte agit comme une clef dans une serrure et provoque **l'injection du génome viral dans la cellule-hôte.**

- **Le génome du virus dévie complètement les synthèses** de la cellule infectée qui se met à fabriquer majoritairement des protéines et des génomes de virus, qui sont assemblés, **produisant des milliers de virus. Ceux-ci** sont alors libérés hors de la cellule, parfois en la détruisant.



Il existe divers processus pour le passage du génome viral dans la cellule-hôte. Dans la figure ci-dessus, des bactériophages (en orange) vont s'arrimer sur une bactérie (en bleue) et vont y injecter leur génome à la manière d'une seringue.

D'autres virus, une fois fixés sur leur cellule-hôte, se feront « avaler » (endocytose). D'autres encore vont fusionner avec la cellule hôte, un peu comme deux « yeux » de matière grasse à la surface d'un bouillon peuvent, en rentrant en contact, ne former plus qu'un seul « œil » plus gros.

La spécificité virale

- **Un virus est nécessairement adapté à son hôte**. Son génome doit porter une information utilisable par la cellule-hôte. Une cellule humaine ne pourra pas lire les informations portées par le génome d'un bactériophage, destinées à être lue par une bactérie, et ne synthétisera rien.

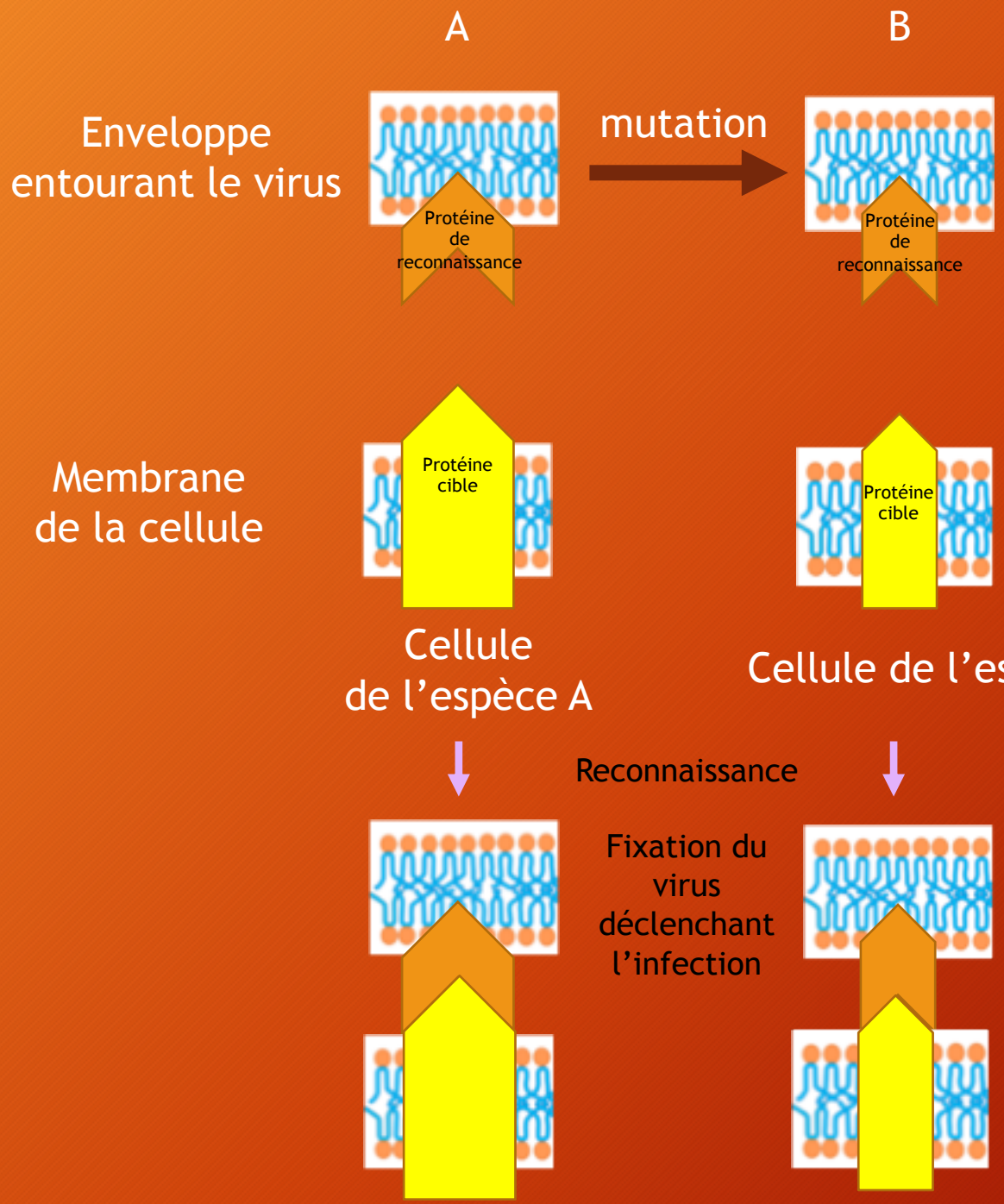
- Pour être pris en charge, **le virus doit donc se fixer sur une cellule-hôte adaptée.** Cette fixation n'est possible que si au moins une des protéines externe du virus est capable de **reconnaître** et de **s'arrimer** à une protéine présente à la surface de la cellule hôte adaptée.

- Cette spécificité de reconnaissance va au delà de la distinction entre cellules eucaryote et procaryote. Les cellules végétales sont différentes des cellules de mammifères et un virus végétal sera sans effet sur un mammifère. De plus, les protéines à la surface des cellules des différentes espèces de mammifères peuvent présenter de **légères différences.** Ainsi une protéine virale reconnaissant une protéine-cible de chauve-souris ne pourra pas nécessairement reconnaître la protéine-cible à la surface des cellules humaines. C'est la barrière d'espèce.

- Oui, mais ! Une petite mutation sur la protéine de reconnaissance virale pourra permettre au virus d'infecter une autre espèce chez laquelle la protéine cible est un peu différente.

Un exemple est schématisé page suivante

Virus



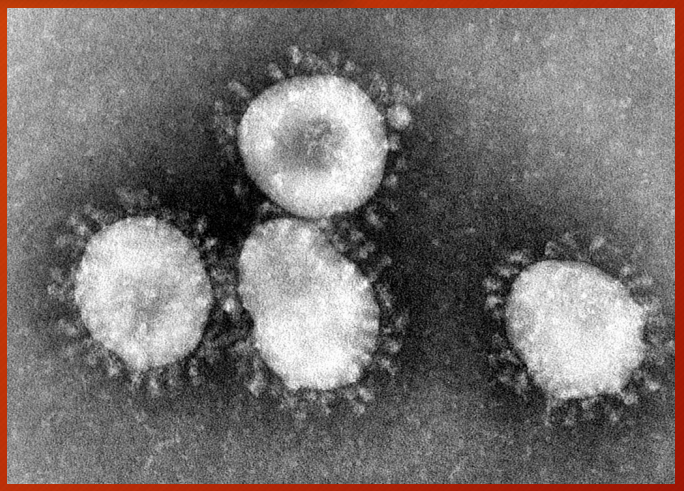
Mammifère

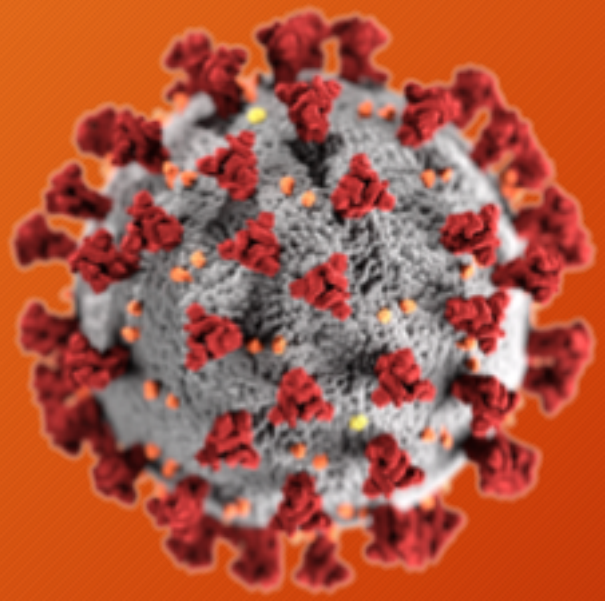
Le virus forme A est capable de reconnaître la cellule du mammifère A et de l'infecter, mais sera sans effet sur l'espèce B.

Après mutation, sa forme B n'infectera plus les cellules de l'espèce A mais sera pathogène chez l'espèce B.

Les coronavirus

La famille des coronavirus doit son nom à son aspect lors de l'observation en microscopie électronique : on dirait que ces virus portent une couronne (corona).





En fait, ce sont des particules sphériques portant des « spicules » (en rouge sur la représentation spatiale) sur toute leur surface.
Ces spicules sont les protéines de reconnaissance chargées d'identifier les cellules-cibles.

Le génome de ces virus est un **ARN qui a les mêmes caractéristiques qu'un ARN messager d'Eucaryote**. Ainsi, une fois injecté dans une cellule-hôte, cet ARN est lu (traduit) directement, permettant immédiatement la synthèse des protéines virales.

Une des protéines synthétisée (dite **réplicase**) fabrique de nombreux exemplaires d'ARN viral. ARN et protéines virales s'assemblent et produisent de nouveaux virus qui vont infecter d'autres cellules…

SARS-CoV-2, agent de la COVID-19

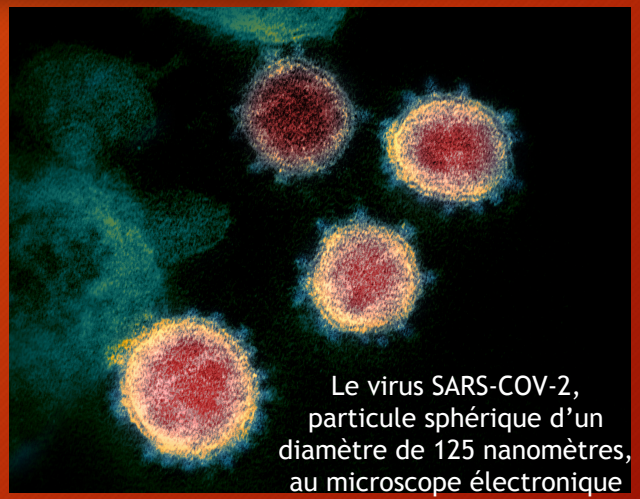
Les différentes espèces de coronavirus provoquent souvent des maladies bénignes de type rhume.

Mais en 2003-2004 en Chine s'est développée une maladie grave, le **syndrome respiratoire aigu sévère lié au coronavirus (SRAS)** dû au coronavirus **SARS-CoV** (Severe Acute Respiratory Syndrome).

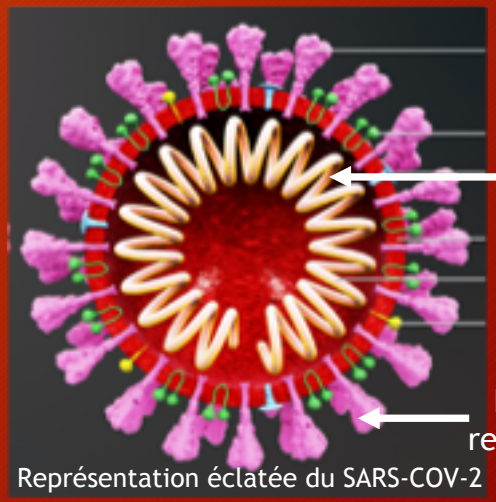
En 2012 une autre épidémie à coronavirus s'est développée au Moyen-Orient à partir de la péninsule arabique, la MERS (Middle East Respiratory Syndrome) dont le virus a été nommé MERS-CoV.

La nouvelle pneumopathie atypique déclarée pandémie le 11 mars 2020 par l'OMS, également apparue en Chine dans la ville de Wuhan fin 2019, dite maladie à coronavirus 2019 ou **COVID-19** (COronaVIrus Disease), est due à un autre coronavirus qui a reçu le nom de **SARS-CoV-2.**

Le génome qui porte l'information génétique du SARS-CoV-2 est une chaine d'ARN longue de 29 903 nucléotides (séquençage réalisé en Chine en janvier 2020). Pour mémoire se rappeler la taille du génome ADN humain : 30 milliards de paires de nucléotides.



Le virus SARS-COV-2, particule sphérique d'un diamètre de 125 nanomètres, au microscope électronique



Représentation éclatée du SARS-COV-2

- Le séquençage des génomes (identification de l'information portée par l'ARN) des différents coronavirus apparus récemment chez l'Homme, SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2 a montré qu'ils avaient vraisemblablement pour origine des coronavirus infectant une chauve-souris asiatique, la Rhinolophe intermédiaire (*Rhinolophus affinis)*.

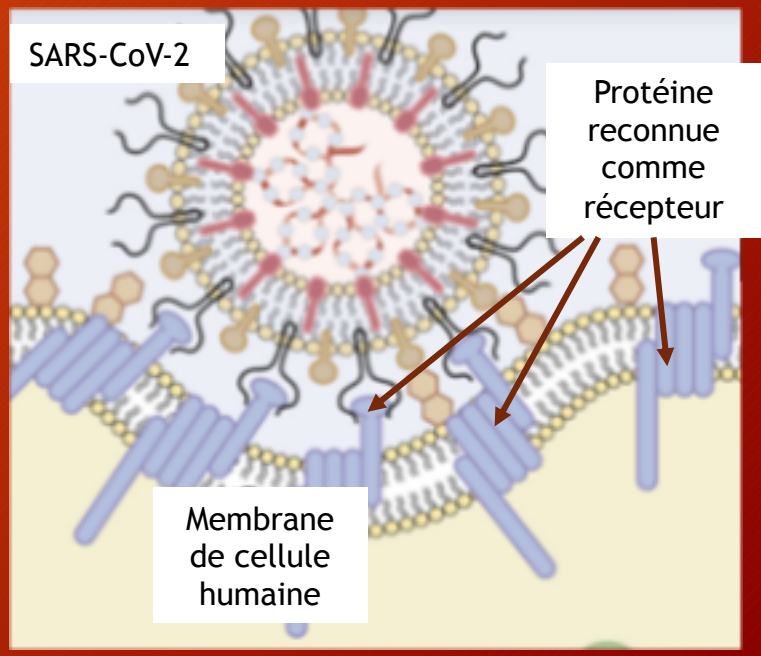
- Ainsi, dans les trois cas, **l'évolution par mutation d'un coronavirus lui a permis de passer la barrière d'espèce**, de se fixer sur des cellules humaines et par voie de conséquence de s'y multiplier en provoquant une altération grave des tissus infectés.

- Les mutations en cause peuvent impliquer la protéine de reconnaissance, mais le processus est complexe et d'autres facteurs peuvent intervenir.

- Il semblerait également que le passage de la chauve-souris à l'homme ne se soit **peut-être** pas fait directement, mais par l'intermédiaire d'une autre espèce animale : chat ou civette palmiste pour le SARS-CoV, dromadaire (très vraisemblablement) pour le MERS-CoV, pangolin pour le SARS-CoV-2.

- La protéine présente sur la membrane de la cellule humaine, et qui est reconnue comme récepteur par le virus, a été identifiée comme étant l'**ACE2** (une enzyme de conversion de l'angiotensine).
  Mais d'après une publication du 14 mars 2020 de chercheurs chinois, une autre protéine, la CD147 (une immunoglobuline transmembranaire) pourrait aussi être reconnue et fournir une voie d'entrée supplémentaire au virus.

- La protéine **ACE2** est présente :
  - sur des cellules **pulmonaires** (qui seront donc détruites, d'où la détresse respiratoire)
  - mais aussi sur des cellules de bien d'**autres tissus**, ce qui aggrave la maladie, qui peut laisser des séquelles même après guérison.



Se défendre contre COVID-19

- Les processus de réplication de l'ADN, de transcription de l'ADN en ARN et de traduction des ARN messagers en protéines présentent des différences significatives entre les cellules d'Eucaryotes (dont les cellules humaines) et les Procaryotes (bactéries). C'est pourquoi on trouve des substances, antibiotiques en particulier, qui inhibent spécifiquement le fonctionnement d'un de ces processus chez les bactéries sans perturber celui des cellules humaines. Il existe aussi des antibiotiques qui agissent sur les cellules d'Eucaryotes mais pas sur les bactéries. **Aucun antibiotique n'est utilisable chez l'Homme contre les virus**, car il faudrait utiliser des antibiotiques bloquant le fonctionnement des cellules humaines, ce qui bien sûr les tuerait.

- Il existe des substances antivirales utilisables contre certaines types de virus, mais pour l'instant on ne dispose pas de substances pleinement efficaces contre les SARS-CoV. La **chloroquine** utilisée dans le traitement antipaludique a un certain effet sur les coronavirus, mais son utilisation présente de nombreuses contre-indications. Des travaux sont en cours pour envisager son utilisation contre SARS-Cov-2.

- Chez l'Homme le **système immunitaire** dit **inné** permet la destruction des virus comme des autres pathogènes, mais le processus met un certain temps à être efficace. C'est une course poursuite et si un pathogène cause des lésions graves elles peuvent être mortelles faute d'une réponse suffisamment rapide. Dans la **pandémie COVID-19** on constate hélas le décès des personnes dont le système immunitaire inné est trop faible, en particulier chez les personnes âgées.

Le principal espoir : les vaccins

- Chez l'Homme comme chez les autres Mammifères, le **système immunitaire** dit **adaptatif** (ou **acquis)** permet de garder en mémoire la carte d'identité d'un pathogène et de déclencher rapidement, après une nouvelle infection, une réponse efficace. Mais il faut avoir survécu à la première infection… Heureusement tous les pathogènes ne sont pas mortels. Lorsque survient un pathogène nouveau, aucune personne n'est immunisée, ce qui contribue grandement à la propagation de la maladie.

- Les vaccins permettent de mimer une première infection et d'apprendre à l'organisme à reconnaître immédiatement le pathogène si survient une infection réelle. La préparation de vaccins est en cours contre le SARS-Cov2, mais cela prend du temps…

Une des difficultés : la variabilité du virus

- Nous avons vu que le passage des coronavirus d'un autre Mammifère à l'Homme s'explique par l'apparition de mutations sur le génome à ARN du coronavirus. Alors que la réplication de l'ADN ne laisse subsister que très peu de mutations (diapo 3), la situation est différente chez les virus dont le génome est de l'ARN : ils font fabriquer par la cellule-hôte une enzyme réplicase qui permet de multiplier leur génome ARN, mais en laissant subsister beaucoup d'erreurs qui constituent donc des **mutations**.

- Beaucoup de ces mutations empêcheront la formation d'un virus fonctionnel ; mais sur des milliards de virus formés, ce n'est pas grave pour la perpétuation de l'espèce virale !

- Ce défaut induisant une **variabilité de l'ARN du génome viral** représente même un atout pour ces virus : certaines de ces mutations vont lui permettre, comme nous l'avons vu, de passer la barrière d'espèce, offrant au virus de nouvelles opportunités : c'est mieux pour un virus d'infecter l'espèce humaine et ses milliards d'individus que le pangolin, espèce classée en danger critique d'extinction…

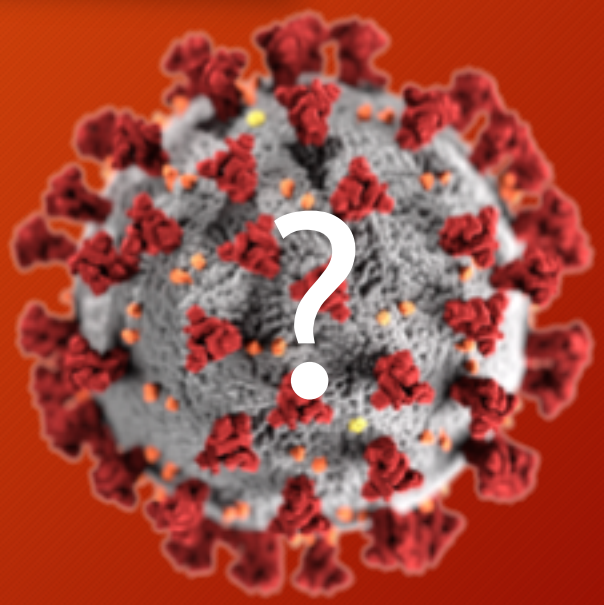
- De plus, certaines de ces mutations, dites significatives, vont conférer au virus de nouvelles capacités, modifiant ses caractéristiques infectieuses. Il existe ainsi **plusieurs souches chez une même espèce de virus**. Pour le virus de la grippe par exemple, certaines souches sont relativement bénignes, d'autres sont redoutables : la souche H1N1 provoqua la pandémie de grippe dite espagnole (bien qu'apparue auparavant en Amérique et en Asie) qui causa la mort de 20 à 100 millions de personnes, selon les différentes estimations, soit jusqu'à 5% de la population mondiale de l'époque !

- L'apparition de nouvelles souches de virus leur permet aussi d'échapper à la reconnaissance par le système immunitaire acquis : la nouvelle souche de virus reste fonctionnelle mais **n'est plus reconnue par l'hôte** et provoque la maladie même si l'individu atteint avait été infecté une première fois par une souche un peu différente. Le **problème se répercute pour les vaccins** qui doivent être efficaces pour différentes souches ; c'est pourquoi les vaccins contre la grippe sont constamment modifiés en fonction de l'apparition des nouvelles souches.

- **Trois souches au moins** ont été identifiées chez le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 apparu il y a trois mois. Les caractéristiques infectieuses de ces souches sont différentes. Il n'a pas encore assez de recul pour connaître le taux de variabilité de l'ARN du coronavirus SARS-CoV-2 et son impact sur ses caractéristiques infectieuses et pour la mise au point des vaccins.

Quelques mots de conclusion

- La reconnaissance des cellules humaines par SARS-CoV-2 est apparemment beaucoup plus efficace que celle de son ainé SARS-CoV et expliquerait en partie pourquoi la maladie COVID-19 se répand beaucoup plus vite que le SRAS.



- Pour vaincre ce virus, il faut d'abord comprendre comment il fonctionne pour infecter les cellules humaines, s'y multiplier, leurrer et inhiber les mécanismes de défense de notre organisme. La pandémie actuelle rappelle qu'il **est impossible de prévoir comment va se comporter un nouveau virus et ses différentes souches**. SARS-CoV-2 se révèle bien plus dangereux que SARS-CoV, ce qui n'avait rien d'évident lorsqu'il est apparu.

- **Ralentir** autant que faire se peut, entre autres par le confinement des individus, **la chaine de transmission du virus** est une nécessité impérieuse, pendant que les travaux avancent pour trouver des mécanismes de lutte efficace. Les symptômes ne se manifestant pas immédiatement, chacun peut transmettre le virus sans le savoir. Il faut en particulier que les jeunes comprennent que ce n'est pas parce qu'ils ont peu de risque de développer des formes graves de la maladie qu'ils peuvent se permettre de ne pas respecter le confinement : ils peuvent être porteurs de petites bombes, microscopiques certes, mais qui peuvent aller tuer autour d'eux.