



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Républiques Algériennes Démocratiques et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

جامعة زيان عاشور – الجلفة

Université Ziane Achour – Djelfa

كلية علوم الطبيعة و الحياة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسم البيولوجيا

Département de Biologie

Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Microbiologie Appliquée

**Thème :**

*Étude bibliographique sur la structure, fonction et  
antigénicité de la glycoprotéine clé « Spike » du  
SRAS-CoV-2.*

**Réalisé par :**

Mezhoudi Asma

Messikine Sara Amani

**Poser le :** 07/10/2021.

**Devant le jury :**

KHALED KHODJA Yazid	MCB	Université de Djelfa	Président
OUNISSI Mourad	MCB	Université de Djelfa	Promoteur
BOUTAIBA Saad	MCA	Université de Djelfa	Examineur 1
RACHEDI Fatima Zahra	MAA	Université de Djelfa	Examineur 2

**Année universitaire**

2020/2021.

---

*Remerciement &  
Dédicace*

---

*Tout d'abord, louange à notre Dieu seul le tout puissant qui a éclairé nos chemins et nous a guidés pour terminer cette étude malgré toutes les mauvaises conditions qu'on a vu lors de la recherche ;*

*Nous tenons à remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin au succès de notre recherche et qui ont aidé lors de la rédaction de ce mémoire ;*

*Nous voudrions dans un premier temps remercier notre promoteur monsieur Ounissi Mourad, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses conseils ;*

*Nos vifs remerciements au membre de jury d'avoir accepté d'évaluer notre travail ;*

*Nous remercions également tous les professeurs qui nous ont enseignés tout au long de notre parcours universitaire.*

*Je dédie ce travail*

*À ma défunte père Hafnaoui qu'ALLAH ait son âme*

*À ma chère grand-mère*

*À ma chère mère, pour l'amour et sacrifice. La Source De  
Tendresse,*

*Aucune Dédicace Ne Saurait Être Assez Eloquente Pour  
Exprimer Ce Que Tu*

*Mérites Pour Tous Les Sacrifices Que Tu N'as Cessé De Me  
Donner, Depuis Ma*

*Naissance, Durant Mon Enfance, Et Même A L'âge Adulte.*

*À Mes Sœurs Abdelhak Et Amine À Ma Chère Hadile, et mes  
chères Amies*

*À tous mes collègues*

*Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé  
et de bonheur*

*Messikine Sara Amani*

*Je dédie ce Modest travail*

*A mon père et ma mère, qui n'ont épargné aucun effort pour me rendre heureuse, et ont fourni les meilleures conditions pour m'aider à continuer mon parcours universitaire,*

*A mes très chers frères et ma sœur*

*Pour leur confiance, leur soutien ; et qui ont toujours à mes côtés malgré les distances qui nous séparent, et qui étaient ma source de force dans la vie.*

*A tous mes très chers amis (Manel, Sara, Aicha, Salma, Ouïam, et beaucoup d'autres) ; mes collègues et tous ceux ou celles qui ont cru en moi et m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours.*

*Mezhoudi Asma*

---

# *Résumé*

---

### Résumé

À mesure que la pandémie se propage et la vie s'arrête durant 2 ans d'environ, un grand nombre d'études et d'essais cliniques sur COVID-19 aient été lancés dans le monde, et afin de comprendre le comportement de ce virus dans le corps humain ; nous allons dans ce travail dès les généralités aux particularités : Dans le premier chapitre, nous avons présenté un rappel sur les virus ; leur historique, définition et les différentes caractéristiques qui les distinguent. En second chapitre nous avons discuté toute la biologie du sars-cov-2 ; leur taxonomie, l'organisation génomique, et surtout le côté physiopathologique de ce virus. Dans le dernier chapitre nous fournissons un aperçu complet de la richesse des recherches liées à la structure, la fonction et à l'antigénicité de la glycoprotéine S de SARS-CoV-2 en tant qu'elle est la clé pour l'initiation du cycle virale de ce dernier dans l'hôte.

**Mots clés:** SARS-CoV-2; COVID-19; Spike; RBD.

### Abstract

As the pandemic spreads and life stops for about 2 years, a large number of studies and clinical trials about COVID-19 have been carried out all over the world, and to understand the behavior of this virus in the human body; we go in this work from the generalities to the particularities: In the first chapter, we provided a reminder about viruses; their history, definition and the different characteristics that distinguish them. In the second chapter we discussed the whole biology of sars-cov-2; their taxonomy, genomic organization, and especially the physiopathological side of this virus. In the last chapter, we provide a comprehensive overview of the wealth of research related to the structure, function, and antigenicity of the glycoprotein S of SARS-CoV-2 as it is the key to the initiation of the cycle viral of the latter in the host.

**Keywords:** SARS-CoV-2; COVID-19; Spike; RBD.

### المخلص

مع انتشار الوباء وتوقف الحياة لمدة عامين تقريباً، تم القيام بعدد كبير من الدراسات والتجارب السريرية حول COVID-19 في جميع أنحاء العالم، ومن أجل فهم سلوك هذه الفيروسات في جسم الإنسان؛ ننتقل في هذا العمل من العموميات إلى الخصوصيات: في الفصل الأول، قدمنا تذكيراً حول الفيروسات؛ تاريخهم وتعريفهم والخصائص المختلفة التي تميزهم. ناقشنا في الفصل الثاني بيولوجيا sars-cov-2 بأكملها؛ التصنيف العلمي، التسلسل الجيني وخاصة الجانب الفيزيولوجي المرضي لهذا الفيروس. في الفصل الأخير، نقدم نظرة عامة شاملة على ثروة الأبحاث المتعلقة ببنية ووظيفة البروتين السكري الخاص بـ SARS-CoV-2 لأنه المفتاح لبدء الدورة الفيروسية لهذا الأخير في المضيف.

**كلمات مفتاحية:** سارس-كوف-2؛ كوفيد-19؛ بروتين سبايك؛ RBD

---

# *Sommaire*

---



<b>Titre</b>	<b>Page</b>
Remerciement .....	I
Dédicace .....	II
<b>Résumé</b>	
Résumé .....	IV
<b>Sommaire</b>	
Sommaire .....	V
Liste des abréviations.....	VII
Liste des figures .....	IX
Liste des tableaux .....	X
<b>Introduction</b>	
Introduction .....	1
<b>Chapitre 1 : Généralité</b>	
1. Généralité sur les virus.....	2
1.1. Historique .....	2
1.2. Définition.....	6
1.3. Structure et caractéristiques.....	6
1.4. Classification .....	8
2. Historique du coronavirus.....	11
2.1. Epidémie de 2002 causée par SARS-CoV .....	11
2.2. Epidémie de 2012 causée par MERS-CoV.....	12
2.3. Epidémie de 2019 causée par SARS-CoV-2 .....	12
<b>Chapitre 2 : Biologie du SARS-CoV-2</b>	
1. Taxonomie .....	13
2. Structure et morphologie du virus.....	14
3. Organisation du génome .....	15
3.1. L'ordre des gènes.....	15
3.2. Les protéines virales .....	16
4. L'infection.....	20

4.1. La transmission.....	20
4.2. Les symptômes .....	21
4.3. Le diagnostique.....	23
5. Cycle virale .....	24
5.1. L'entrée.....	25
5.2 La réplication.....	27
5.3. Libération des virions « Exocytose » .....	27
6. Les variants du SARS-CoV-2.....	28

### **Chapitre 3 : La glycoprotéine S (Spike) du SARS-CoV-2**

1. Le gène codant .....	31
2. Description morphologique et modélisation .....	32
2.1. La sous-unité S1: .....	33
2.2. La sous-unité S2: .....	34
3. Fonction et antigénicité de la glycoprotéine S .....	35
3.1. Attachement et reconnaissance antigénique .....	35
3.2. Fusion membranaire .....	36
3.3. L'échappement à la surveillance immunitaire.....	37
3.4 Formation de Syncytia .....	41
4. Des nouvelles thérapies de COVID-19.....	42
4.1. Agents bloquants qui se lient au récepteur ACE2 .....	42
4.2. Stratégie d'immunoadhésine ACE2 .....	43
Conclusion.....	45

### **Références bibliographiques**

Références bibliographiques .....	46
-----------------------------------	----

### Liste des abréviations

- **ACE2 : ENG** : Angiotensin-Converting Enzyme 2 ; **FR** : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2.
- **CD : ENG** : Connector Domain ; **FR** : Domain du Connecteur.
- **CH : ENG** : Central Helix ; **FR** : Hélice Centrale.
- **CLIA : ENG** : Chemiluminescence Immunoassay ; **FR** : les Essais Immunologiques par Chimiluminescence.
- **COVID-19** : Corona Virus Disease 2019
- **Cryo-EM : ENG** : Cryogenic Electron Microscopy ; **FR** : Cryo-Microscopie Electronique.
- **CT : ENG** : Cytoplasmic Tail ; **FR** : Queue Cytoplasmique.
- **ELISA : ENG** : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ; **FR** : Dosage d'Immunoabsorption par Enzyme Liée.
- **ERGIC : ENG** : The Endoplasmic Reticulum-Golgi Intermediate Compartment ; **FR** : le Compartiment Intermediaire entre le Reticulum Endoplasmique et l'Appareil de Golgi.
- **FFWO : ENG** : Fusion From Without ; **FR** : Fusion de l'intérieur.
- **FP : ENG** : Fusion Peptide ; **FR** : Peptide de Fusion.
- **HR : ENG** : Heptad Repetition ; **FR** : Répétition Heptade.
- **ICTV : ENG** : International Committee on Taxonomy of Viruses ; **FR** : Comité International de Taxonomie des Virus.
- **IFITM : ENG** : Interferon-Induced Transmembrane Proteins ; **FR** : les protéines Transmembranaire Induite par L'interféron.
- **LFA : ENG** : Lateral Flow Assay ; **FR** : Tests de Flux Latéral.
- **LHT** : Lwoff, Horne, Tournier.
- **MERS-CoV : ENG** : Middle-East Respiratory Syndrome-CoronaVirus ; **FR** : CoronaVirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient.
- **NSP : ENG** : Nonstructural Protein ; **FR** : Protéine Non Structurale.

- **NTD** : **ENG** : N-Terminal Domain ; **FR** : Domain N-Terminal.
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
- **ORF** : **ENG** : Open Reading Frame ; **FR** : Cadre de Lecture Ouvert.
- **RBD** : **ENG** : Receptor Binding Domain ; **FR** : Domain de Liaison au Récepteur.
- **RBM** : **ENG** : Receptor Binding Motif ; **FR** : Motif de Liaison au Récepteur.
- **RE** : Réticulum Endoplasmique.
- **RT-LAMP** : **ENG** : Reverse Transcription - Loop-Mediated Isothermal ; **FR** : Amplification Isotherme Médiée par Boucle de Transcription Inverse.
- **RT-qPCR** : **ENG** : Real Time Quantitative Polymerase Chain Reaction ; **FR** : Amplification en Chaîne par Polymérase Quantitative en Temps Réel.
- **SARS-CoV-2** : **ENG** : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 ; **FR** : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère Coronavirus 2.
- **SD** : Sous Domain.
- **TDR** : Test Diagnostic Rapide.
- **TM** : **ENG** : Transmembrane Domain ; **FR** : Domaine Transmembranaire.
- **TMPRSS2** : **ENG** : Transmembrane Protease Serine 2 ; **FR** : Protéase Transmembranaire a Sérine 2.
- **TROD** : Test Rapide D'orientation Diagnostique.
- **VMT** : Virus Mosaique de Tabac.

**Liste des figures**

**Figure 1** : les différentes formes des capsides virales. .... 8

**Figure 2** : Les virus enveloppé et les virus nu. .... 8

**Figure 3** : Classification taxonomique de de SARS-CoV-2 selon l’ICTV. .... 14

**Figure 4** : Structure du SARS-CoV-2. .... 15

**Figure 5** : Organisation du génome de SARS-CoV-2. .... 16

**Figure 6** : Les modes de transmission de SARS-CoV-2. .... 21

**Figure 7** : Les différents symptômes de SARS-CoV-2. .... 22

**Figure 8** : Modélisation des deux sous-unités S1/2 avant la liaison au l’ACE2 (RBD fermé). ... 26

**Figure 9** : Modélisation des deux sous-unités S1/2 pendant la liaison au l’ACE2 (RBD ouvert). 26

**Figure 10** : Cycle virale de SARS-CoV-2. .... 28

**Figure 11** : Organisation de gène S du SARS-CoV-2. .... 31

**Figure 12** : Organisation de gène S du SARS-CoV-2. .... 32

**Figure 13** : Modélisation de la protéine S du SARS-CoV-2 par Pymol (chaque couleur représente un monomère S1/S2). .... 33

**Figure 14** : Modélisation de la S1 de la protéine S du SARS-CoV-2 par Pymol. .... 34

**Figure 15** : Modélisation de la S2 de la protéine S du SARS-CoV-2 par Pymol. .... 35

**Figure 16** : Modélisation de la protéine S du SARS-CoV-2 dans un pH physiologique par Pymol. .... 38

**Figure 17** : Modélisation de la protéine S du SARS-CoV-2 dans un pH endosomal par Pymol. 38

**Figure 18** : Les différents mutations apparus dans le domain RBD de la protéine S. .... 40

**Figure 19** : Formation de syncytia. .... 42

**Figure 20** : Agents thérapeutiques pouvant être utilisés pour empêcher le SARS-CoV-2 d’infecter les Cellules humaines. .... 44

**Liste des tableaux**

**Tableau 1:** Tableau de classification de LHT. .... 9

**Tableau 2:** Tableau de classification de Baltimore ..... 10

**Tableau 3:** Les règles de création des nomenclatures par l’ICTV ..... 11

**Tableau 4:** Classification taxonomique de SARS-CoV-2 selon l’ICTV ..... 13

**Tableau 5 :** Les fonctions des protéines non structurale de SARS-CoV-2 ..... 18

**Tableau 6 :** Les fonctions des protéines accessoires de SARS-CoV-2 ..... 19

---

# *Introduction*

---

Il est important de mentionner que le corps humain est colonisé par de nombreux micro-organismes commensaux qui résident principalement dans les compartiments en relation avec l'environnement et forment ainsi le microbiote humain ou bien ce que l'on appelle virome humain ; qui est une représentation exhaustive des virus capables d'infecter l'homme. Cette dénomination regroupe bien sûr les virus responsables d'infections aiguës, d'infections chroniques et d'infections latentes, qu'elles soient symptomatiques ou pas (1).

Un des virus apparus récemment inclus dans l'ensemble de virome respiratoire et fait désormais partie de notre vie quotidienne, c'est le SARS-CoV-2 qui est initialement nommé 2019-nCoV, puis "SARS-CoV-2 isolate Wuhan-Hu-1 genome" et finalement le SRAS-CoV-2 (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère - Corona Virus 2019) (2).

Le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 est récemment apparu comme un agent pathogène humain pour la première fois dans la ville de Wuhan dans la province chinoise du Hubei, et provoquant une maladie récemment nommée COVID-19 (3).

La vitesse de propagation du Sars-CoV-2 a conduit L'OMS à qualifier l'épidémie de Covid-19 une pandémie et de considérer le SARS-CoV-2 comme « ennemi de l'humanité » (4).

C'est pour ça les scientifiques partout dans le monde ont mené de nombreuses recherches pour mieux connaître et affronter ce virus redoutable ; un des recherches récentes a appliqué une approche de séquençage métagénomique de nouvelle génération basée sur l'ARN sur ce virus pour caractériser l'ensemble de génome viral , les résultats ont montré qu'un des protéines virales exprimé par ce dernier est la protéine Spike recouvrent la surface du SARS-CoV-2 et responsable sur l'entrée de ce virus dans la cellule hôte , faisant une cible clé pour les pistes thérapeutique (5).

Donc pour freiner le SRAS-CoV-2, il est important de découvrir sa structure en particulier la structure de la protéine clé et de répondre sur la problématique suivante : quels est la structure et la fonction de la protéine S et quel taux d'infectiosité lui fournit ?

Pour répondre à la problématique précédente ; nous résumons dans ce travail les connaissances actuelles virologique, épidémiologique et diagnostique où nous avons tracé le plan de travail suivant qui est subdivisé en trois parties essentielles :

- Les virus : dans le 1er chapitre nommé généralité ;
- Le Covid-19 : dans le 2<sup>ème</sup> chapitre nommé biologie du SARS-CoV-2 ;
- La protéine clé Spike : dans le 3<sup>ème</sup> chapitre nommé la glycoprotéine S (Spike) du SARS-CoV-2.



---

*Chapitre 1 :*  
*Généralité*

---

## 1. Généralité sur les virus

### 1.1. Historique

Les travaux de la microbiologie, qui ont facilité la découverte des virus et la mise au point de la virologie, ils ont permis de marquer des avancées considérables dans nos connaissances des maladies virales et leur prévention.

- En 1721, introduction de la vaccination par variolisation en Europe (semble présente en Chine et au Japon depuis le Xe siècle) par Lady Mary Wortley Montague (2) ;
- En 1798, Edward Jenner appliqua sur la base de ses observations l'inoculation de variole bovine, afin d'améliorer la pratique de la variolisation et offrir une bonne protection contre la variole (2) ;
- En 1884, Charles Chamberland crée un filtre dans le but d'obtenir de l'eau exempte de microorganismes. Ce « filtre de Chamberland » possède des pores de 0,2 µm. e représente le premier pas vers la découverte des virus (2) ;
- En 1885 Pasteur et son disciple, Emile Roux, découvrirent le principe de l'atténuation et l'appliquèrent au développement d'un vaccin contre la rage, ils vaccinèrent le jeune Alsacien, Joseph Meister, qui avait été mordu par un chien enragé. Pasteur a ainsi introduit la vaccination après exposition (3) ;
- En 1892, Dimitri Ivanovski montre après récupération de filtrats de plantes, que la maladie de plants de tabac (la mosaïque du tabac) est due à un agent infectieux ultra filtrable de taille plus petit qu'une bactérie. Après ça le virus de la mosaïque du tabac (VMT) est aura un modèle important dans toutes les études fondamentales sur les virus (2) ;
- En 1898, Martinus Beijerinck met en avant la nouveauté de cet agent infectieux filtrable, et introduit la notion de virus (2) ;
- Dans la même année, Friedrich Loeffler et Paul Frosh découvrirent que la fièvre aphteuse des bétails était également due à un virus filtrable plutôt qu'à une toxine (2) ;
- En 1901, il y a eu la découverte du premier virus humain, celui de la fièvre jaune par Walter Reed, James Carroll et Jesse Lazear. Ce dernier mourra des suites d'une infection par le même virus (3) ;

- En 1903 Paul Remlinger, en utilisant des filtres à pores de dimension bien définie, réussit à évaluer la grandeur des particules virales (4) ;
- En 1908, Wilhelm Ellerman et Olaf Bang, décrivent que la « fowl leukosis », une leucémie de la volaille, peut être transmise par un virus (3) ;
- En 1911, Peyton Rous montra qu'un virus était responsable d'une tumeur maligne du muscle chez les poulets (2) ;
- En 1912 Constantin Levaditi cultive le virus de la poliomyélite dans des ganglions de singe maintenus in vitro (4) ;
- En 1915, Frederick Twort découvrit des virus infectant les bactéries, qui seront nommés après « bactériophages » par Félix d'Hérelle en 1921 (3) ;
- En 1918 Début de la pandémie de grippe espagnole (4) ;
- En 1930 Max Theiler produit le premier vaccin contre la fièvre jaune (4) ;
- En 1931 les ingénieurs allemands Ernst Ruska et Max Knoll ont construit la microscopie électronique, ce qui va permettre dans 6 années plus tard (1937) de faire les premières observations des virus (5) ;
- En 1934, Max Schlessinger décrit que les bactériophages sont composés à part égale de protéines et d'acide désoxyribonucléique (3) ;
- En 1935, Wendell Stanley parviendra à cristalliser le virus de la mosaïque du tabac (VMT), ce qui permettra son analyse chimique (3) ;
- En 1946, JH Northrop, W.M. Stanley, JP Sumner, ont préparé à l'état pur des enzymes et des protéines virales ce qui a permis la découverte de la cristallisation des enzymes (3) ;
- En 1949 John Enders développe les cultures cellulaires à grande échelle destinées à la production de virus en grandes quantités. Ces travaux de biotechnologie sont à l'origine de nombreux vaccins antiviraux (4) ;
- Dans la même année, Lwoff a en 1949 constaté que le virus pourrait se comporter comme un gène bactérien sur le chromosome et également fonder le modèle d'opéron pour l'admission et la répression de gène (5) ;
- En 1950 Début de la recherche systématique de virus dans les populations animales à travers le monde (4) ;

- En 1952 Alfred Hershey et Martha Chase démontrent que l'acide nucléique viral est seul responsable de l'activité infectieuse d'un virus (4) ;
- En 1953 Jonas Salk met au point le premier vaccin antipoliomyélitique (4) ;
- En 1955, R. Franklin élucidera également la structure hélicoïdale et la liaison entre les capsomères et l'ARN du virus de la mosaïque du tabac (VMT), et l'année suivante Gierer et Schramm démontreront l'infectivité de l'ARN du virus de la mosaïque du tabac (VMT) (3) ;
- En 1965, F Jacob, A Lwoff et J. Monod, expliquent le contrôle génétique de la synthèse d'enzymes et des bactériophages (3) ;
- En 1966, Peyton Rous découvre des virus oncogènes (3) ;
- Dans la même année, André Lwoff fonde la classification des virus sur des bases moléculaires et génétiques en particulier selon que le matériel génétique est à ADN ou à ARN (4) ;
- En 1969, M. Delbrück, A. D. Hershey et S.E. Luria, ont expliqué les mécanismes de la réplication de l'ADN et la structure génétique des virus (3) ;
- En 1970, Howard Temin et David Baltimore décriront indépendamment l'existence de la transcriptase inverse (Reverse transcriptase) qui transcrit l'ARN en ADN, donc fait la caractérisation des rétrovirus (2) ;
- En 1971 la découverte des viroïdes, petits ARN infectieux non codant et non encapsidés (4) ;
- En 1975, D. Baltimore, R Dulbecco, HM Temin, ont découvert les interactions entre virus oncogènes et matériel génétique des cellules (3) ;
- En 1976, BS Blumberg, DC Gajdusek, nouveaux mécanismes de l'origine et de la dissémination des maladies infectieuses (virus de l'hépatite B) (3) ;
- En 1976, D. Stehelin, H. Varmus, J. Bishop et P. Vogt découvrirent des oncogènes contre le virus qui provoque le sarcome du poulet, d'abord dans ce virus puis dans des cellules (3) ;
- En 1979 il y a eu la certification de l'éradication mondiale de la variole par la vaccination (3) ;

- En 1983 la découverte par l'équipe de Luc Montagnier du VIH1, agent du sida, premier rétrovirus pathogène chez l'homme (4) ;
- En 1985, la mise au point de la réaction de la polymérase en chaîne (PCR) par Kary Mullis, elle permet l'amplification de façon spécifique de quantités infimes d'acides nucléiques. Cette technique a révolutionné le diagnostic viral (3) ;
- En 1989, JM. Bishop, HE. Varmus, signalèrent l'origine cellulaire des oncogènes rétroviraux (3) ;
- Actuellement, de nouveaux virus continuent à être découverts, comme par exemple le virus de l'hépatite C en 1989, le virus Nipah en 1999 (infection respiratoire du porc et encéphalite chez l'homme), le Métapneumovirus en 2001, Première épidémie humaine due au virus du SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) en 2002 (3) ;
- En 2003 L'équipe du professeur Didier Raoult nomme Mimivirus (de mimicking microbe virus) un virus géant, déjà connu mais en tant que bactérie (Bradfordcoccus, 1992). D'autres virus géants sont ensuite identifiés soit en mer, soit dans le permafrost. Leur existence questionne l'origine des virus et des bactéries (4) ;
- En 2008, Des travaux sur le cancer du col de l'utérus dû au papillomavirus par Harald Zur Hausen (2) ;
- Dans la même année, les virus géants créèrent une nouvelle surprise. Didier Raoult et ses collègues mirent au jour une nouvelle souche de Mimivirus en cultivant des amibes dans de l'eau provenant d'une tour de refroidissement parisienne. Dotée d'un génome légèrement plus grand que Mimivirus, cette nouvelle souche fut dénommée Mamavirus. Mais la véritable surprise était que Mamavirus pouvait lui-même être infecté par un virus parasite, qui a reçu le nom de Sputnik. En d'autres termes, on venait de découvrir le premier virus de virus (virophage) (2) ;
- En avril 2011, Mathias Fischer et Curtis Suttle, de l'Université de Colombie-Britannique à Vancouver, publièrent la découverte d'un nouveau virophage, nommé Mavirus, parasite du virus géant CroV qui infecte, lui, un protiste de l'espèce Cafeteria roenbergensis (2) ;
- 2012 Début d'une pandémie dans le Moyen-Orient due au coronavirus MERS-CoV ;
- 2019 Début de la pandémie de Covid-19 due au coronavirus SARS-CoV-2.

## 1.2. Définition

Le mot virus est issu du latin, qui signifie « poison », a été emprunté au XVI<sup>e</sup> siècle par Ambroise Paré. Le virus est un micro-organisme parasite et infectieux, possède une structure très simple se résumer à deux ou trois éléments, sont une ou plusieurs molécules d'ADN ou d'ARN enfermées dans une coque protéique, qui ne possède ni métabolisme propre, ni capacité de réplication, ni activité autonome sans l'aide de la cellule hôte, d'où l'appellation de parasite cellulaire obligatoire. Les virus sont donc totalement différents des bactéries, qui sont des cellules, par contre les virus qui sont des entités acaryotes. « Les virus sont les virus » a dit André Lwoff (2) (3) (6).

## 1.3. Structure et caractéristiques

### A. Les Caractéristique

Quand André Lwoff a dit « Les virus sont les virus » on peut comprendre que les virus ayant des caractéristiques un peut spécifique, on distingue (2) :

- La taille : les virus généralement sont des microorganismes de petite taille représentent la plus petite forme de vie connue aujourd'hui, ils ont une taille comprise entre environ 400 nm pour les plus gros, et 20 nm pour les plus petites. Mais il existe d'autres virus dont la taille dépasse le 0,2  $\mu\text{m}$ , appelée un virus géant ou girus, tels que le virus d'Ebola par exemple de 01 à 14  $\mu\text{m}$  (2).
- La forme : Le virus existe sous deux formes :
  - L'intra cellulaire (à l'intérieur de la cellule hôte procaryote ou eucaryote) : dans ce forme les virus sont des éléments génétiques qui peuvent se répliquer en parasitant tout ou partie du métabolisme de la cellule hôte (7).
  - L'extra cellulaire (à l'extérieur de la cellule hôte) : dans ce forme les virus sont des éléments génétiques englobé dans une capsid de protéines ; isolé ne manifestant aucune activité vitale (6) (7).
- L'organisation : Organisation simple et acellulaire (3).
- L'infection : Tous les organismes vivants sont potentiellement sensibles à un ou plusieurs virus, ces derniers parasitant les êtres vivants pluricellulaires (animaux et végétaux), les

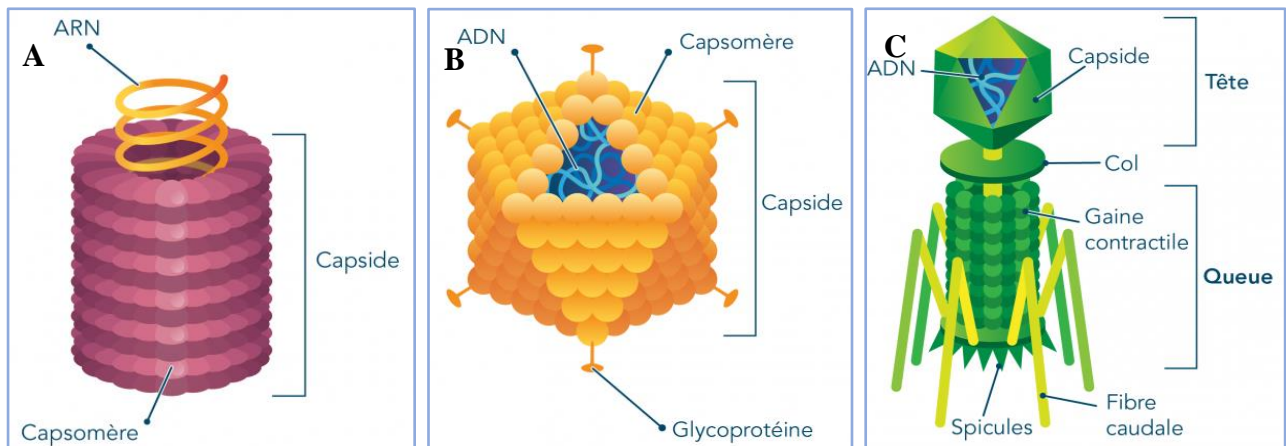
unicellulaires (bactéries et protistes). Et parasitant aussi lui-même et c'est le cas des virophages (2).

- La réplication : D'un point de vue fonctionnel, les virus se caractérisent par leur incapacité à se reproduire par mitose, par scissiparité ou par méiose. Donc ils ne peuvent se reproduire qu'à l'intérieur de cellules vivantes, où ils utilisent le métabolisme et les constituants de la cellule hôte pour se répliquer, soit en s'intégrant à un chromosome du génome hôte (on parle alors de provirus) ou parallèlement à lui (cas par exemple des usines à virions) (2) (7).

## B. Structure

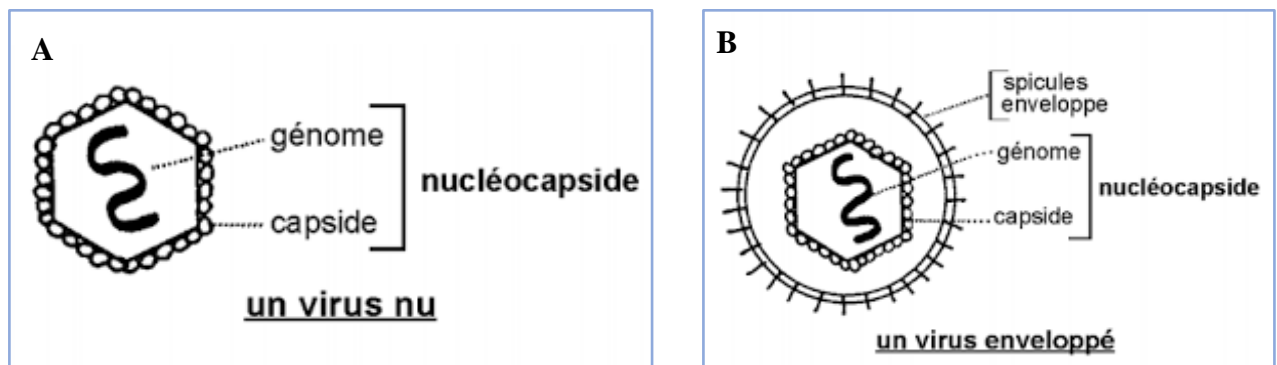
Les virus ne sont pas des cellules mais des particules infectieuses dont le matériel génétique est inclus dans une coque protéique et parfois d'une enveloppe lipidique (7).

- Le matériel génétique : Il est composé d'une ou plusieurs molécules d'acide nucléique (ADN ou ARN, simple ou double brin, circulaire ou linéaire) toujours d'un seul type (ADN ou ARN). Mais les girus ont bousculé une première fois cette définition au moment de leur découverte. Ces derniers appartiennent pourtant bien au règne des virus et leurs virions possèdent à la fois des molécules d'ADN et d'ARN (7). Les génomes des virus ne comportent que quelques gènes à 1 200 gènes, L'un des plus petits virus connus est le virus delta, qui parasite lui-même celui de l'hépatite B. Il ne comporte qu'un seul gène. L'un des plus gros virus connus est le Mimivirus, avec un génome qui comporte 1200 gènes (2).
- La capsid : La capsid un mot vient du grec « capsas », signifiant boîte ; est une coque qui entoure et protège l'acide nucléique viral. La capsid représente l'état de polymérisation des sous-unités protéiques appelées capsomères. L'ensemble formé par la capsid et le génome est nommé nucléocapsid. Et d'un point de vue morphologique, on trouve les nucléocapsides sous trois formes (2) (6) :
  - Nucléocapsid à symétrie hélicoïdale ou tubulaire (figure 1A) ;
  - Nucléocapsid à symétrie icosaédrique ou cubique (figure 1B) ;
  - Nucléocapsid à symétrie complexe (mixte) (figure 1C).



**Figure 1** : les différentes formes des capsides virales (8).

- L'enveloppe : L'élément le plus externe des virus (figure 2), entourant la capsidite, appelée enveloppe ou péplos, de nature lipidique issue de la membrane des cellules infectées, parfois hérissée de glycoprotéines d'origine virale, appelées spicules, a un rôle important dans le mode de transmission des maladies virales. Le fait d'avoir une enveloppe rend le virus fragile ; l'enveloppe virale présente, en effet, la fragilité des membranes cellulaires dont elle dérive (3).



**Figure 2** : Les virus enveloppés et les virus nus (9).

## 1.4. Classification

### A. Classification de LHT

En 1962, André Lwoff, Robert Horne et Paul Tournier, ils ont proposé une nouvelle classification des virus d'où l'appellation de LHT (tableau 1), qui prend en considération quatre caractères (10) :

- La nature du matériel génétique (ADN ou ARN) ;
- La symétrie de la capsidite (hélicoïdale ou cubique) ;



- L'absence ou l'existence d'une enveloppe entourant la nucléocapside ;
- La taille du virus et de la capsid.

**Tableau 1:** Tableau de classification de LHT (6).

Nature de l'acide nucléique	Symétrie de la capsid	Présence ou l'absence de l'enveloppe
ARN	Hélicoïdale	Enveloppé
		Nu
	Cubique	Enveloppé
		Nu
ADN	Hélicoïdale	Enveloppé
		Nu
	Cubique	Enveloppé
		Nu

### B. Classification de Baltimore

En 1971 David Baltimore a été proposé un système de classification qui place les virus dans l'un des sept groupes (tableau 2) en fonction de (7) (11) (12) :

- la nature de l'acide nucléique de leur génome (ADN ou ARN) ;
- La forme de l'acide nucléique (linéaire, circulaire, segmenté ou non) ;
- Structure de l'acide nucléique (monocaténaire ou bicaténaire) ;
- Le type de la cellule qui permettant la réplication du virus ;
- Le procédé de réplication de l'ADN ;
- La durée du cycle de réplication virale.

**Tableau 2:** Tableau de classification de Baltimore (13) (14).

<b>Virus à ADN</b>
Groupe I - Virus à ADN à double brin
Groupe II - Virus à ADN à simple brin
<b>Virus à ARN</b>
Groupe III - Virus à ARN à double brin
Groupe IV - virus à ARN simple brin à polarité positive (Virus (+) ssARN ou de type ARN messenger)
Groupe V - virus à ARN simple brin à polarité négative
<b>Virus à ADN ou à ARN à transcription inverse</b>
Groupe VI - rétrovirus à ARN simple brin
Groupe VII - rétrovirus à ADN double brin

### C. Classification de l'ICTV

La classification taxonomique des virus et la dénomination des taxons de virus relèvent de la responsabilité du Comité international de taxonomie des virus (ICTV). Depuis que la taxonomie a été produite pour la première fois en 1971 ; chaque année, les virologues soumettent des propositions à l'ICTV recommandant la création de nouveaux taxons ainsi que le changement de nom, le déplacement ou l'abolition des taxons existants (tableau 3) (2).

Selon le site officiel de l'ICTV et la dernière réunion en ligne EC 52 de l'ICTV en 09 Octobre 2020 les virus sont classés dans (15) :

- 6 domaines ;
- 10 règnes ;
- 17 embranchements ;
- 2 sous-embranchements ;
- 39 classes ;

- 59 ordres ;
- 8 sous-ordres ;
- 189 familles ;
- 136 sous-familles ;
- 2224 genres ;
- 70 sous-genres ;
- 9110 espèces.

**Tableau 3:** Les règles de création des nomenclatures par l'ICTV (2).

Niveaux taxonomiques	Suffixes
Domaine	<i>Viria</i>
Embranchement	<i>Viricota</i>
Sous-embranchement	<i>Viricotina</i>
Classe	<i>Viricetes</i>
Ordre	<i>Virales</i>
Sous-ordre	<i>Virineae</i>

## 2. Historique du coronavirus

Les coronavirus font partie de genres « beta coronavirus » qui regroupe cette espèce qui connues par sa pathogénicité et infectiosité (16).

Trois souches de cette l'espèce ont franchi la barrière des espèces pour provoquer une pneumonie mortelle chez l'homme depuis le début du 21<sup>ème</sup> siècle (17) :

### 2.1.Epidémie de 2002 causée par SARS-CoV

En novembre 2002, un premier coronavirus hautement pathogène émergea dans la population humaine, le beta coronavirus SARS-CoV Il fut responsable d'une épidémie de syndromes respiratoires aigus sévères qui débuta dans la province de Guangdong dans le sud de la Chine avant de se propager rapidement à travers le monde (30 pays d'environ). Malgré des mesures de

quarantaine efficaces qui permirent de contenir l'épidémie pendant 9 mois, 8098 personnes furent infectées avec un taux de mortalité de 10% environ. Le SARS-CoV ne circule plus actuellement (16) (17).

## **2.2.Epidémie de 2012 causée par MERS-CoV**

Dix ans plus tard, en juin 2012, de nouveau coronavirus a été découvert en Arabie Saoudite, fut nommé le MERS-CoV (Middle-East Respiratory Syndrome-CoronaVirus), parce que le foyer épidémique était essentiellement situé au Moyen-Orient, Mais, En en 2013, deux cas ont été diagnostiqués a la France, et en 2015, un voyageur de retour du Moyen-Orient a été à l'origine d'une épidémie de 185 cas en Corée du Sud. En totalité il a infecté environ 2 500 personnes, provoquant la mort de plus de 800 d'entre elles ; Il s'agit d'un virus qui s'avère plus dangereux que le SARS-CoV de 2002, avec un taux de mortalité estimé à 35 % chez l'homme., Contrairement au SARS-CoV, le MERS-CoV est toujours en cours (16) (18).

## **2.3.Epidémie de 2019 causée par SARS-CoV-2**

Depuis décembre 2019 et jusqu'à aujourd'hui le monde souffre pour la troisième fois d'une nouvelle souche de coronavirus, Initialement appelé nCoV-2019, il sera finalement rebaptisé SARS-CoV-2 (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère- CoronaVirus-2) par le Comité international de taxonomie des virus, et la maladie qu'il induit appelée COVID-19 (coronavirus disease 19, 19 pour 2019) ; On trouve aussi parfois, même dans un contexte scientifique, l'appellation hCoV-19, pour « Human Coronavirus 2019 ». Ce coronavirus, découvert pour la première fois à Wuhan dans la province du Hubei en Chine. L'haute propagation de ce virus et la situation épidémiologique a conduit l'OMS à qualifier l'épidémie de COVID-19 comme une pandémie, et donc le 11 mars 2020 les états ont été obligés de faire la quarantaine totale dans le monde (18) (19).

Jusqu'au ce jour-là (30/11/2021) Le SARS-CoV-2 a infecté 262335145 personnes et causé le décès de 5224012 cas dans 223 pays et territoires dans le monde (20).

---

*Chapitre 2 :*  
*Biologie du SARS-CoV-2*

---

## 1. Taxonomie

L'analyse taxonomique poussée par le groupe d'étude Nidovirales de l'ICTV ; montre notamment que le nouveau coronavirus appartient à la même espèce biologique (SARSr-CoV) que SARS-CoV-1 qui avait causé l'épidémie de SRAS en 2003 (tableau 4, figure 3), même si le syndrome observé en 2019 diffère du SRAS à proprement parler d'où il vient la nomination de SARS-CoV-2 (21).

**Tableau 4:** Classification taxonomique de SARS-CoV-2 selon l'ICTV (15) .

Niveau taxonomique	Nom
Domaine	<i>Riboviria</i>
Règnes	<i>Orthornavirae</i>
Embranchements	<i>Pisuviricota</i>
Classes	<i>Pisoniviricetes</i>
Ordres	<i>Nidovirales</i>
Sous-ordres	<i>Cornidovirineae</i>
Familles	<i>Coronaviridae</i>
Sous-familles	<i>Orthocoronavirinae</i>
Genres	<i>Betacoronavirus</i>
Sous-genres	<i>Sarbecovirus</i>
Espèces	<i>SARSr-CoV</i>
Souche	<i>SARS-CoV-2</i>

– Realm: <i>Riboviria</i>	2 kingdoms, 2 families, 4 genera	history
– Kingdom: <i>Orthornavirae</i> Realm: <i>Riboviria</i>	5 phyla, 2 families, 1 genus	history
+ Phylum: <i>Duplornaviricota</i> Kingdom: <i>Orthornavirae</i>	3 classes	history
+ Phylum: <i>Kitrinoviricota</i> Kingdom: <i>Orthornavirae</i>	4 classes	history
+ Phylum: <i>Lenarviricota</i> Kingdom: <i>Orthornavirae</i>	4 classes	history
+ Phylum: <i>Negarnaviricota</i> Kingdom: <i>Orthornavirae</i>	2 subphyla	history
– Phylum: <i>Pisuviricota</i> Kingdom: <i>Orthornavirae</i>	3 classes	history
+ Class: <i>Duplopiviricetes</i> Phylum: <i>Pisuviricota</i>	1 order	history
– Class: <i>Pisoniviricetes</i> Phylum: <i>Pisuviricota</i>	3 orders	history
– Order: <i>Nidovirales</i> Class: <i>Pisoniviricetes</i>	8 suborders	history
+ Suborder: <i>Abnidovirineae</i> Order: <i>Nidovirales</i>	1 family	history
+ Suborder: <i>Arnidovirineae</i> Order: <i>Nidovirales</i>	4 families	history
– Suborder: <i>Cornidovirineae</i> Order: <i>Nidovirales</i>	1 family	history
– Family: <i>Coronaviridae</i> Suborder: <i>Cornidovirineae</i>	2 subfamilies	history
+ Subfamily: <i>Letovirinae</i> Family: <i>Coronaviridae</i>	1 genus	history
– Subfamily: <i>Orthocoronavirinae</i> Family: <i>Coronaviridae</i>	4 genera	history
+ Genus: <i>Alphacoronavirus</i> Subfamily: <i>Orthocoronavirinae</i>	14 subgenera	history
– Genus: <i>Betacoronavirus</i> Subfamily: <i>Orthocoronavirinae</i>	5 subgenera	history
+ Subgenus: <i>Embecovirus</i> Genus: <i>Betacoronavirus</i>	5 species	history
+ Subgenus: <i>Hibecovirus</i> Genus: <i>Betacoronavirus</i>	1 species	history
+ Subgenus: <i>Merbecovirus</i> Genus: <i>Betacoronavirus</i>	4 species	history
+ Subgenus: <i>Nobecovirus</i> Genus: <i>Betacoronavirus</i>	3 species	history
– Subgenus: <i>Sarbecovirus</i> Genus: <i>Betacoronavirus</i>	1 species	history
Species: <i>Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus</i> Subgenus: <i>Sarbecovirus</i>		history

Figure 3 : Classification taxonomique de SARS-CoV-2 selon l'ICTV (15).

## 2. Structure et morphologie du virus

Généralement le SARS-CoV-2 est un virus sphérique rugueux et de diamètre de 80 à 120 nm, comporte de l'intérieur de la particule vers l'extérieur : le matériel génétique est constitué d'une molécule d'ARN simple brin de forme linéaire et de polarité positive, directement traduisible en protéines, dont la longueur de 29.8 à 29.9 kb, entouré d'une capsidie de symétrie hélicoïdale formée de protéine (N) ; puis d'une matrice formée de protéine (M) ; et finalement une enveloppe lipidique dans laquelle sont enchâssées la glycoprotéine (S) (nommée spike qui donne l'aspect en couronne au virus), et la petite protéine d'enveloppe (E) (figure 4) (22) (23).

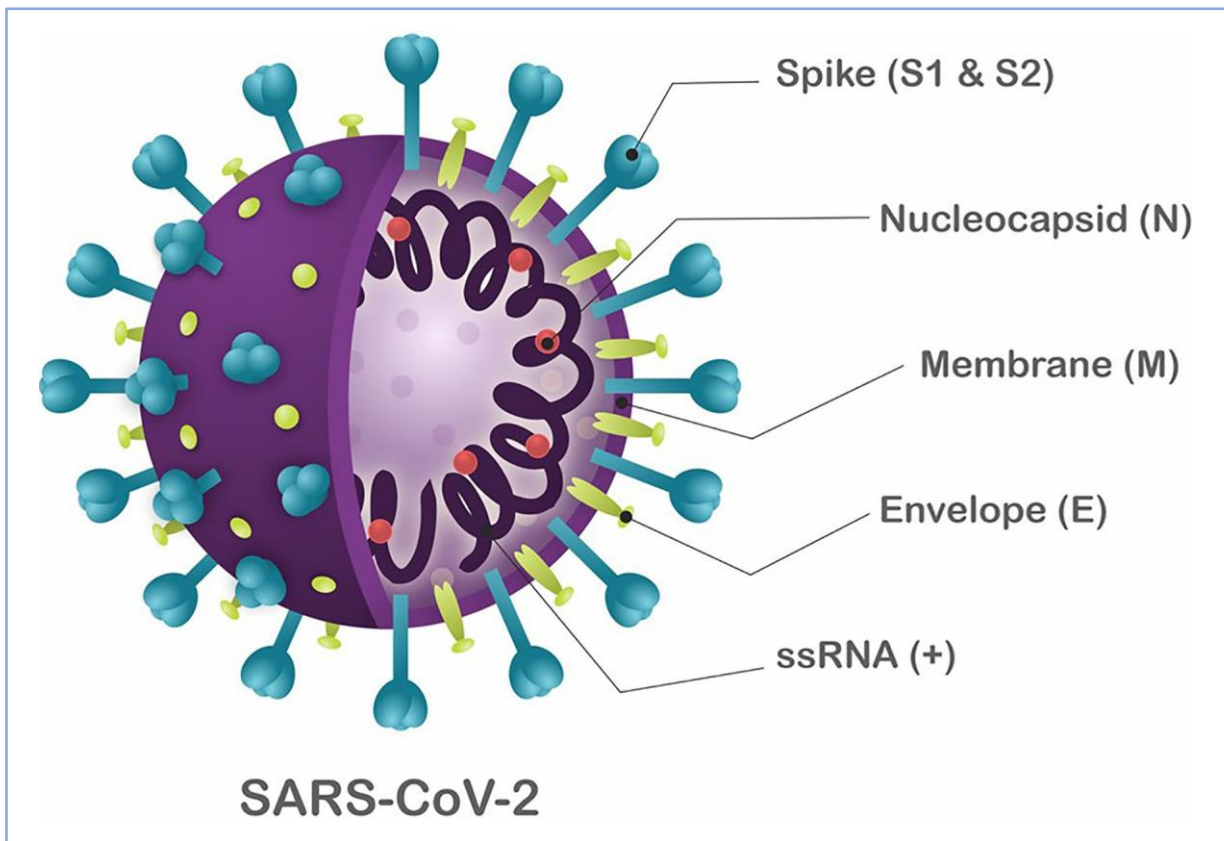


Figure 4 : Structure du SARS-CoV-2 (24).

### 3. Organisation du génome

#### 3.1.L'ordre des gènes

Il est important de faire en sorte que la structure génomique du SARS-CoV-2 suive les caractéristiques spécifiques des gènes aux CoVs connus ; la recherche récente a trouvé que le génome de SARS-CoV-2 comporte un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF) pour 11 gènes ; qui codent pour trois types de protéines (figure 5) (25) (22) (23) (26).

- Dans la partie 5' du génome, on se trouve le plus grand gène ORF1ab qui représente les deux tiers de l'ARN viral, traduit en deux polyprotéines, pp1a et pp1b, code pour 16 protéines non structurales (NSP) ; Le pp1a code les protéines 1 à 11 et le pp1b celles de 12 à 16, alors que les ORF restants codent pour des protéines de structure et des protéines accessoires ;



- Tandis que dans la partie 3' du génome, on se trouve le tiers restant de l'ARN viral, qui comporte 4 gènes codant des protéines structurales (S, E, M et N) ; ainsi que 6 gènes codants (ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8 et ORF10) pour les protéines accessoires.

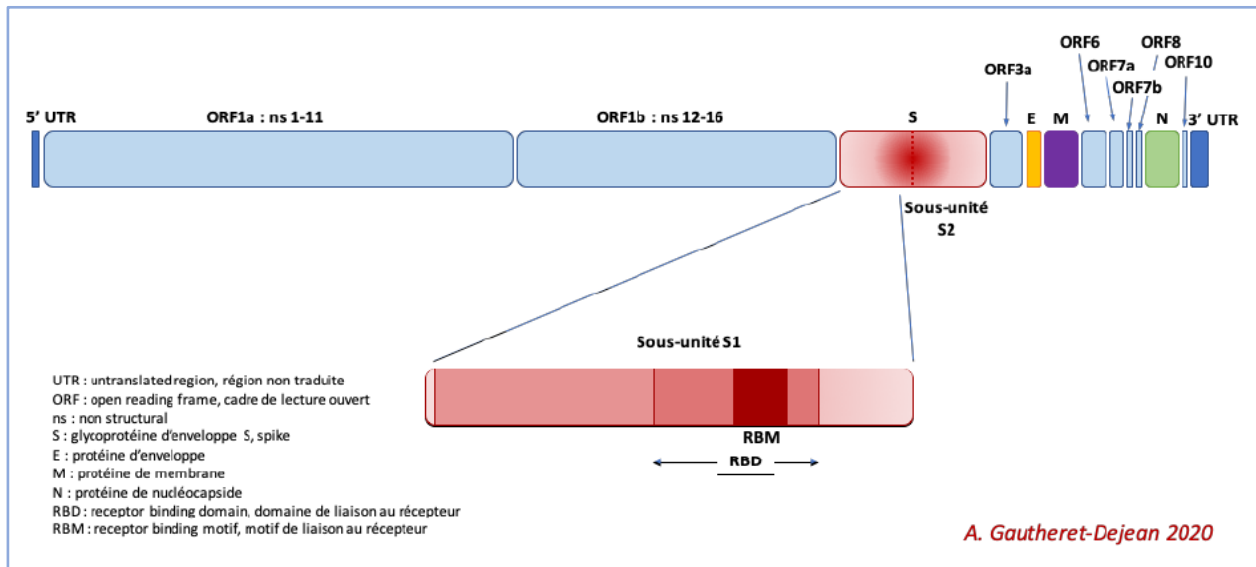


Figure 5 : Organisation du génome de SARS-CoV-2 (22).

### 3.2. Les protéines virales

Parmi les particules virales qui comprennent le virus : les protéines structurales nécessaires à l'invasion des cellules hôtes ; les protéines non structurales qui dirigent l'assemblage, la transcription, la réplication et le contrôle de l'hôte du virus ; et les protéines accessoires dont la fonction n'a pas été déterminée (27).

#### A. Les protéines structurales

Les protéines structurales du SRAS-CoV-2 comprennent :

**La protéine S** C'est une protéine transmembranaire qui se trouve dans la partie externe du virus de 180-200 kDa codé par le 2<sup>ème</sup> gène. S'assemble sous forme d'homotrimères ancrés à la surface de l'enveloppe virale ; qui donne aux virus coronavirus leur apparence de couronne ; Elle est constituée de deux domaines, S1 et S2, permettent à la particule virale de se fixer à un récepteur membranaire (ACE2) exprimé par la cellule hôte , puis de faire le fusionnement de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule hôte ; La protéine S est une cible importante pour le développement de vaccins, les thérapies par anticorps et les tests de diagnostic basés sur les antigènes (18) (19) (27).

**La protéine E :** C'est la plus petite protéine structurale de 8 à 12 kDa codé par le 4<sup>ème</sup> gène, elle est la moins abondante des protéines de l'enveloppe virale, mais elle n'est pourtant pas la moins importante. Cette protéine semble également indispensable à l'assemblage de l'enveloppe virale. La découverte d'une activité de canal ionique suggère que cette protéine intervient dans la sécrétion des nouveaux virions (18).

**La protéine M :** Est une protéine transmembranaire de 25 à 35 kDa codé par le 5<sup>ème</sup> gène, et elle est la protéine structurale la plus abondante ; la protéine M est considérée comme le moteur de l'assemblage des particules virales, en raison des diverses interactions intermoléculaires qu'elle établit avec les autres protéines (M-S, M-E, M-N, M-M). Ces interactions jouent un rôle dans la détermination de la forme de l'enveloppe ; stabilisant le complexe protéine N-ARN à l'intérieur du virion interne ; est aussi joué un rôle important dans le processus de bourgeonnement des coronavirus (18) (19) (27).

**La protéine N :** Est une phosphoprotéine de 43-50 kDa codé par le 9<sup>ème</sup> gène, entre dans la formation de la nucléocapside hélicoïdale, qui protège et participe à l'emballage de l'ARN génomique. Pour cette raison, elle est impliquée dans des processus liés au génome viral, au cycle de réplication du virus et à la réponse cellulaire des cellules hôtes aux infections virales. Cette protéine est fortement phosphorylée et elle est suggérée qu'elle entraîne des modifications structurales renforçant l'affinité pour l'ARN viral (18) (19) (27).

## B. Les protéines non structurales (NSP)

L'ORF1ab est considéré comme un gène unique codant 16 protéines qui seront produites grâce aux activités protéasiques de deux protéines différentes, nsp3 et nsp5. Chacune des protéines NSP possède une activité précise ; dont plusieurs sont des enzymes qui ont un rôle essentiel dans la réplication et l'expression du génome, et d'autres dont l'activité ne sont pas encore connues (tableau 5) (18) (19) (28) (29) (30).

**Tableau 5** : Les fonctions des protéines non structurales de SARS-CoV-2.

<b>Protéine</b>	<b>Fonction</b>
<b>NSP1</b>	Favorise la dégradation de l'ARNm cellulaire et bloque la traduction de la cellule hôte, inhibant la signalisation IFN ce qui entraîne le blocage de la réponse immunitaire innée.
<b>NSP3</b>	Protéase de type papaine ; clive les jonctions nsp1-2, nsp2-3 et nsp3-4.
<b>NSP4</b>	Participe à l'assemblage des vésicules cytoplasmiques à double membrane induites par le virus nécessaires à la réplication virale.
<b>NSP5</b>	Protéase de type chymotrypsine ; clive toutes les jonctions des protéines NSP restantes.
<b>NSP6</b>	Protéine d'échafaudage transmembranaire.
<b>NSP7</b>	Forme un complexe hexadécamérique avec nsp8, peut agir comme pince de processivité pour l'ARN polymérase (NSP12).
<b>NSP8</b>	Forme un complexe hexadécamérique avec nsp7, peut agir comme pince de processivité pour l'ARN polymérase (NSP12) ; et peut agir comme primase.
<b>NSP9</b>	Protéine de liaison à l'ARN.
<b>NSP10</b>	Cofacteur pour nsp14 et nsp16.
<b>NSP12</b>	L'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) et il est étroitement lié à nsp7 et à nsp8.
<b>NSP13</b>	Hélicase.
<b>NSP14</b>	Enzyme possédant deux activités différentes : une activité d'exonucléase 3'→5' ; permettant de corriger potentiellement les erreurs insérées lors de la synthèse d'un nouveau brin d'ARN viral ; et une activité de N7-guanine méthyltransférase. NB : Les CoV sont les seuls virus à ARN pour lesquels ce système de correction des erreurs (proof Reading) a été décrit.
<b>NSP15</b>	Endoribonucléase.
<b>NSP16</b>	Activité de 2'-O-ribose-méthyltransférase.

### C. Les protéines accessoires

Les gènes codant des protéines accessoires sont situés entre les gènes codant des protéines structurales. 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 (tableau 6). 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  $\beta$  (7), essentiels dans la lutte contre une infection virale (18) (25) (27) (28).

**Tableau 6 :** Les fonctions des protéines accessoires de SARS-CoV-2.

<b>Protéine</b>	<b>Fonction</b>
<b>ORF3a</b>	Considérée comme une protéine avec une activité de canal ionique (viroporine) sensible au potassium. Peut également moduler la libération du virus. Régule à la hausse l'expression des sous-unités de fibrinogène dans les cellules épithéliales pulmonaires hôtes. Induit l'apoptose en culture cellulaire. Fait un 'Down-régulation' des récepteurs de l'interféron de type 1.
<b>ORF6</b>	Les chercheurs pensent que cette protéine joue le rôle d'un déterminant de virulence du virus.
<b>ORF7a</b>	Considérée comme une protéine transmembranaire de type I. qui est dispensable pour la réplication du virus en culture cellulaire. Et responsable sur la Suppression de l'activité tétherine de la cellule l'hôte (une molécule clé de défense des cellules hôtes).
<b>ORF7b</b>	Les chercheurs pensent que cette protéine se localise dans l'appareil de Golgi.
<b>ORF8</b>	Les chercheurs pensent que cette protéine joue un rôle dans l'interaction hôte-virus.

**ORF10**

L'existence de cette protéine est douteuse/incertaine, parce qu'actuellement Il n'est pas clair si cette région se traduit par une protéine fonctionnelle. La région respective dans les bêta-coronavirus apparentés, tels que le SARS-CoV, ne correspond pas au peptide traduit.

**4. L'infection****4.1. La transmission**

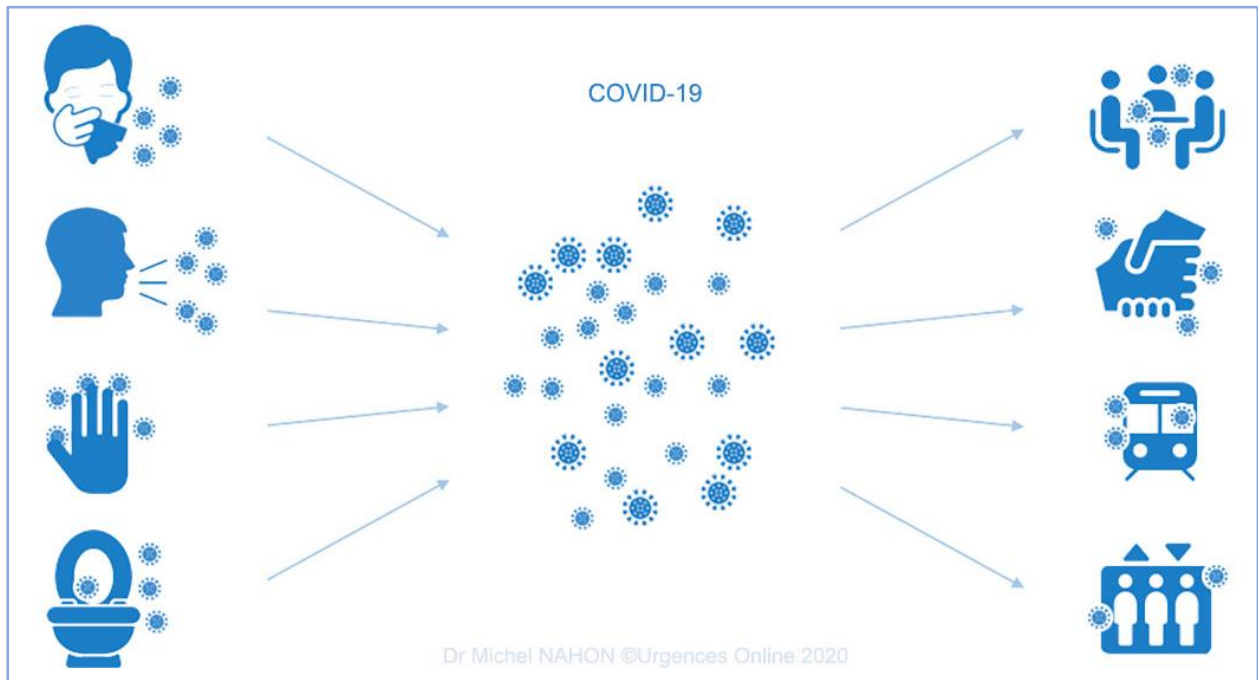
Le SARS-CoV-2 est l'un des virus responsables d'infections respiratoires (19), et la connaissance des modes de transmission du SARS-CoV-2 est un élément fondamental dans l'élaboration des stratégies de prévention en santé au travail et en santé publique dans le cadre de la gestion de crise du Covid-19 (31).

Actuellement, il n'existe pas suffisamment de preuves scientifiques pour expliquer la voie de transmission originale du SARS-CoV-2 à l'homme (figure 6). Mais les données actuellement disponibles ont conduit les chercheurs de penser qu'il peut être transmis des animaux aux humains, ou d'une personne à une autre (19). La transmission peut être effectuée par deux voies :

- Par voie respiratoire qui semble la principale, par inhalation des aérosols de liquides biologiques expulsés d'une personne infectée lors de la parole, la toux, les éternuements, la chante ou la respiration profondément (32) ;
- Mais le risque de contamination manuportée par contact avec une surface infectée est également décrit (Urgences-Online, 2020) (19) ; c'est lorsque l'intermédiaire des mains portées au visage après avoir été en contact direct avec une personne infectée ou avec des surfaces fraîchement contaminées par le virus avant de se les être lavées (32) (33) ; pour autant, la survie des virus dans l'environnement est conditionnée par la présence de matière organique, la température et l'humidité résiduelle, ainsi que le type de support (34).

D'un point de vue dynamique, l'excrétion respiratoire du Sars-CoV-2 semble majeure en phase présymptomatique et en début de Covid-19, avec une décroissance progressive au cours de l'évolution de la maladie. Avec une incubation moyenne évaluée autour de 5 jours, mais pouvant s'étendre à 14 jours. C'est également ce que confirme le rapport récent de Santé publique France (8 juillet 2020) ; une transmission du Sars-CoV-2 en phase présymptomatique estimée à 50 %, le risque de transmission silencieuse apparaît important (34).

Le risque de transmission par contact semble donc faible, et serait facilement maîtrisé par un entretien régulier de l'environnement et le respect de l'hygiène des mains. La mise en place de mesures visant à limiter l'excrétion respiratoire de Sars-CoV-2 par les personnes colonisées/infectées, associées à la protection des voies respiratoires des personnes en contact avec les cas, demeure l'axe majeur de prévention du risque de transmission du Sars-CoV-2 (34).



**Figure 6 :** Les modes de transmission de SARS-CoV-2 (35).

## 4.2. Les symptômes

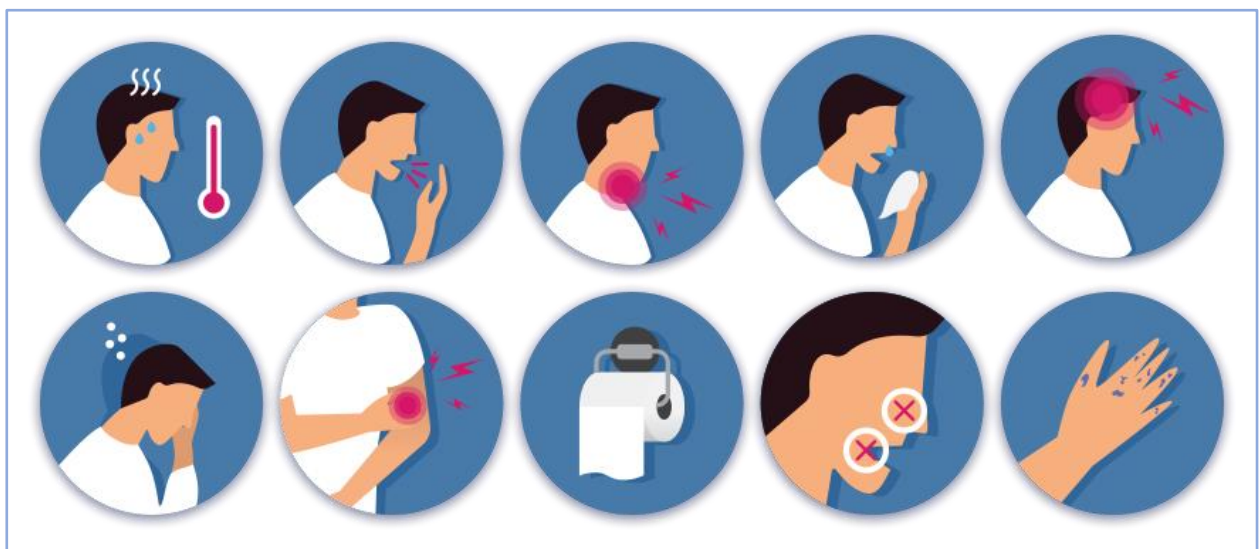
Le SARS-CoV-2 appartient à la famille de Coronaviridae, qui provoque des maladies allant d'un simple rhume et des syndromes grippaux bénins (certains virus saisonniers sont des coronavirus) à des pathologies plus sévères et l'apparition des complications respiratoires de type pneumonie par exemple l'espèce de SARS-CoV (à l'origine du Syndrome respiratoire aigu sévère) (36).

Le temps entre la contamination par un virus et l'apparition des premiers symptômes est appelé le délai d'incubation, on particulier le virus de SARS-CoV-2 où le délai d'incubation ça dure généralement de 3 à 5 jours mais peut s'étendre jusqu'à 14 jours.

La symptomatologie de l'infection par ce dernier est à des formes différentes combinés ou isolées, se manifestant par (figure 7) (33) :

- Une fièvre ;

- Une toux sèche,
- Une dyspnée et une pneumonie
- Une hypoxie et essoufflement ou une sensation d’oppression dans la poitrine ;
- Un mal de gorge ;
- Le nez qui coule ;
- Des maux de tête ;
- Une fatigue importante inexplicée ;
- Des douleurs musculaires ;
- Des complications digestives ont aussi récemment été décrites comme la diarrhée ;
- Une perte du goût : le goût d'un aliment ne peut être différencié de celui d'un autre ;
- Une perte de l’odorat ;
- Chez les enfants, des taches mauves sur les doigts ou les orteils ;
- Et des formes de gravité majeure nécessitant l’hospitalisation en unité de réanimation.
- Des courbatures et/ou des douleurs dans les muscles ;
- Certains sujets infectés peuvent être asymptomatiques mais peuvent également transmettre la maladie.



**Figure 7 :** Les différents symptômes de SARS-CoV-2 (37).

### 4.3. Le diagnostic

La vitesse de propagation du Sars-CoV-2 a provoqué une pandémie, et le diagnostic des infections à SARS-CoV-2 est essentiel pour la gestion clinique et le contrôle épidémiologique des infections. Généralement il existe deux grands types de diagnostics disponibles pour évaluer la présence actuelle ou passée du SARS-CoV-2 :

#### A. Le diagnostic direct

C'est pour objectif de mettre en évidence le virus ou un de ses constituants (matériel génétique, protéine virale ...) ; en utilisant des échantillons de système respiratoire (prélèvement naso-pharyngé ; prélèvement salivaire ...) ; et ça va permettre d'établir si on est porteur du virus au moment du test (36) (38) ;

Se divisent en deux types :

- Les tests de la biologie moléculaire ou bien les tests virologiques : détectent le matériel génétique du virus dans l'organisme à un instant donné ; par deux méthodes :
  - RT-PCR (Real Time - Polymerase Chain Reaction):

Parmi les tests diagnostiques qui nous permettent de confirmer le COVID, la réaction de transcription inverse suivie d'une réaction de polymérisation en chaîne quantitative en temps réel (RT-qPCR) ; ou bien par d'autres termes ; permettent de quantifier la charge virale dans un échantillon et de mesurer l'évolution au cours du temps. Cette méthode est considérée comme une méthode de référence pour le diagnostic de la maladie de covid-19 parce 'elle est très sensible et spécifique (39).

- RT-LAMP (Reverse Transcription - Loop-Mediated Isothermal Amplification):

L'amplification isotherme médiée par boucle (LAMP) est une technique développée par Notomi et al. En 2000. C'est une méthode d'amplification visuelle rapide, sensible et efficace des acides nucléiques. Dernièrement, cette méthode a été largement utilisée pour l'isolement de nombreux virus. Yan et al. Ont développé un test LAMP à transcription inverse (RT-LAMP) pour détecter le Sras-CoV-2 chez les personnes atteintes de Covid-19 (25).

Dans une étude qui avait pour but de comparer l'efficacité de la RT-PCR et RT-LAMP a révélé que la RT-LAMP a une sensibilité comparable à la RT-PCR pour détecter le COVID-19 ;



et peut être considéré comme un outil de diagnostic alternatif à la RT-PCR dans les hôpitaux et les cliniques quand cette dernière n'est pas disponible (25) (40).

- Et les tests antigéniques : détecte une des protéines du virus (généralement la protéine de nucléocapside N) ; par des tests rapides immunochromatographiques appelés aussi LFA ce sont des tests rapides qui permettent d'établir un diagnostic en quelques minutes ; Ils sont appelés TDR (Test diagnostic rapide) lorsqu'ils sont réalisés en laboratoire d'analyse médicale ou TROD (Test rapide d'orientation diagnostique) lorsqu'ils sont réalisés en dehors du laboratoire. Mais ils sont cependant moins sensibles et une confirmation du résultat par RT-PCR peut être nécessaire (36) (33) (39).

## B. Le diagnostic indirect

C'est pour objectif de mise en évidence les anticorps synthétisés suite à une infection virale ; La recherche d'anticorps permet donc de différencier entre une infection récente si des IgM sont présents, et une immunisation vis-à-vis d'une infection passée si des IgG sont présents ; en utilisant des échantillons sanguins pour faire un des trois tests les plus utilisés : les tests immuno-enzymatiques ELISA, les essais immunologiques par chimiluminescence (CLIA) et les tests de flux latéral (LFA) ; Ces tests sont réalisés en laboratoire. Des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) sont disponibles en pharmacie de ville : ils reposent sur le même principe, sont plus faciles à réaliser, mais moins sensibles. Leur résultat nécessite une confirmation par un test sérologique en laboratoire ; et ça va permettre de savoir si on a déjà été infecté par le virus, même si elle n'a jamais présenté de symptômes. La présence d'anticorps indique qu'on a été infecté par le SARS-CoV-2, mais cela ne permet pas de savoir si on est contagieux, ni si les anticorps détectés nous confèrent une immunité contre une nouvelle infection (19) (36) (38) .

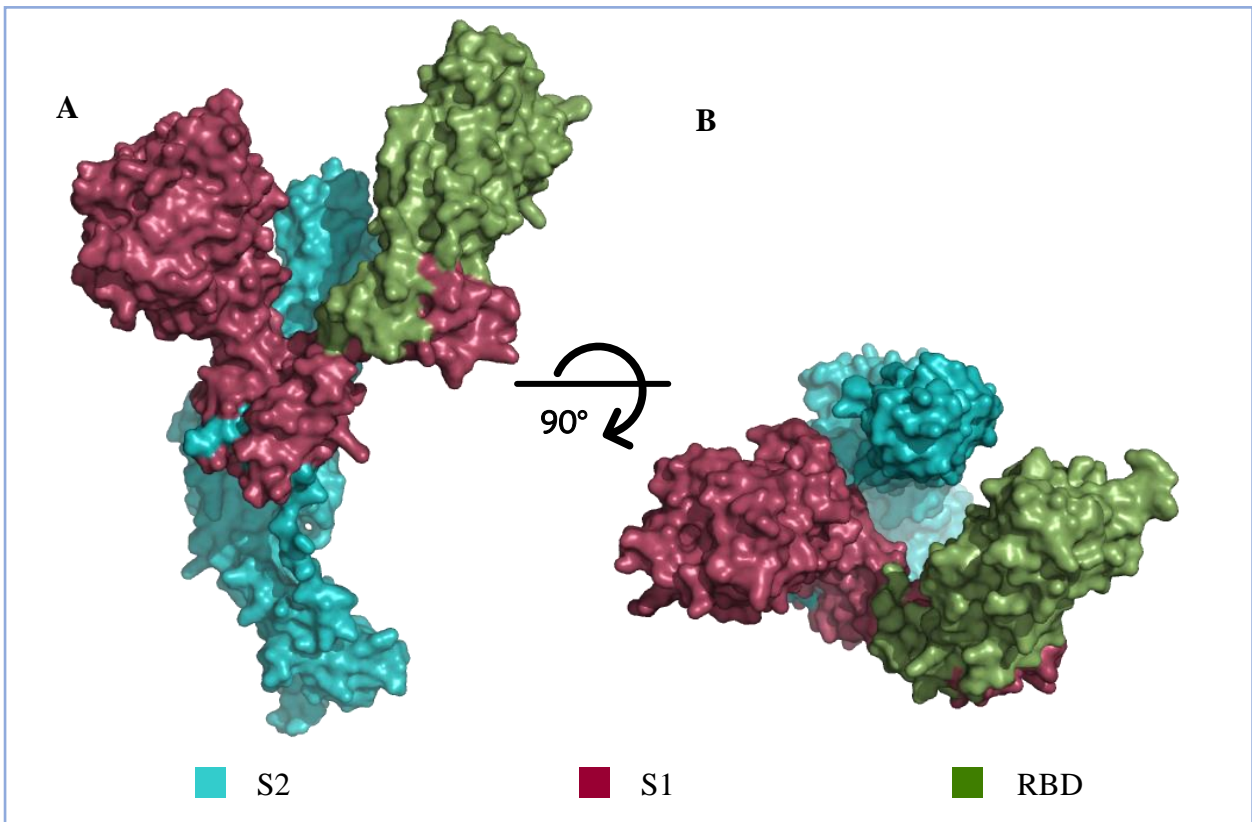
En outre, d'autres techniques aident à la mise en évidence du virus, telles qu'un scanner thoracique ou la vérification de la température corporelle (19).

## 5. Cycle viral

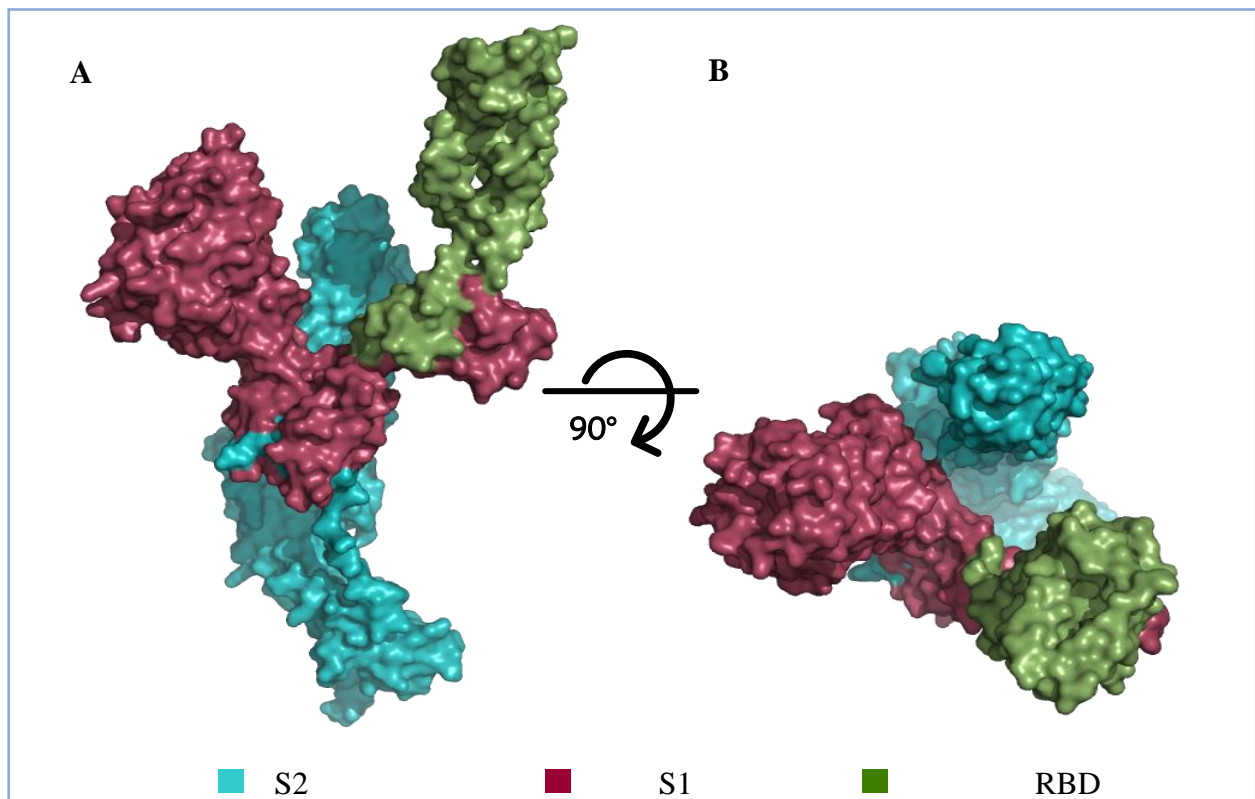
L'étude des cycles virale permet de mieux comprendre les virus et leur fonctionnement, et de connaissant la manière dont le virion est construit ; donc le cycle viral de Sars-CoV-2 se déroule selon les étapes suivantes (18) :

## 5.1.L'entrée

L'entrée du virus regroupe toutes les étapes allant de son contact avec la cellule hôte jusqu'à la libération de son génome à l'intérieur de la cellule (figure 10). La capacité de SARS-CoV-2 d'entrer dans une cellule hôte pour l'infecter, repose sur la reconnaissance entre la protéine S (spike) et le récepteur ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) que la cellule infectée exprime à sa surface. En effet, la protéine S est constituée de deux sous-unités fonctionnelles : la sous-unité S1 devient ouvert (figure 8.9) et s'attache spécifiquement sur le récepteur ACE2 via le domaine de liaison au récepteur RBD (receptor binding domain) et, plus particulièrement, le motif de liaison au récepteur RBM (receptor binding motif) ; et la sous-unité S2 qui permet la fusion entre la membrane plasmique et l'enveloppe virale. Mais, pour fusionner les deux membranes, la protéine Spike du SARS-CoV-2 doit être activée par un clivage protéolytique à la frontière S1/S2, de sorte que S1 se dissocie et que S2 subisse un changement structurel (22, 23), par des protéases activatrices d'entrée du SARS-CoV-2 comme la protéase de surface cellulaire TMPRSS2 (22, 23) ; Ces modifications permettent alors le rapprochement et la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire, ce qui provoque la formation d'un pore par lequel la nucléocapside, contenant le génome viral, est injectée dans le cytoplasme de la cellule. Mais une des originalités de la protéine S du SARS-CoV-2 ; est qu'elle intègre une séquence d'activation atypique pour un coronavirus au site de clivage S1 / S2, pour qu'en cas d'absence de telles protéases, le voie d'entrée par endocytose est activé pour le virus : donc le virus sera internalisé dans le cytoplasme par endocytose , et l'activation de la fusion entre le virus et l'endosome (la vésicule d'endocytose) qui le contient fera alors intervenir les protéases endosomales qui se trouve en abondance dans le plasma humain, comme la furine (18) (22) (41) (42) (43).



**Figure 8 :** Modélisation des deux sous unités S1 et S2 avant la liaison au l'ACE2 (RBD fermé)  
(Figure originale).



**Figure 9 :** Modélisation des deux sous unités S1 et S2 pendant la liaison au l'ACE2 (RBD ouvert)  
(Figure originale).

## 5.2. La réplication

L'ARN génomique libéré dans le cytoplasme de la cellule infectée servira de matrice, utilisant la machinerie de traduction de la cellule (ribosome), pour synthétiser les deux polyprotéines pp1a et pp1ab qui formeront le complexe réplicase-transcriptase après leurs maturations. Le complexe réplicase-transcriptase est responsable de faire deux activités différentes (figure 10) (18) :

- Premièrement ; la synthèse initiale d'un intermédiaire ARN négatif par NSP12 (une polymérase à ARN dépendante de l'ARN), qui sert ensuite de matrice pour des étapes de réplication successives de l'ARN génomique de pleine longueur par le complexe réplicase-transcriptase. ;
- Deuxièmement ; la transcription de l'ensemble des ORF d'ARN négatif, en ARN messager (ARNm) dits « subgénomiques » ; Ces ARNm subgénomiques seront ensuite traduits par la machinerie ribosomale de la cellule hôte pour synthétiser les protéines accessoires et structurales.

## 5.3. Libération des virions « Exocytose »

Et finalement ; les réplicons constitués et les protéines structurales et accessoires nouvellement synthétisées seront ensuite trafiquées à partir de réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi, après l'assemblage de ces derniers pour former des nouveaux virions dans le compartiment intermédiaire entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi (ERGIC) ; les virions néoformés du SARS-CoV-2 bourgeonnent à partir de la lumière de l'appareil de Golgi pour diriger vers la surface cellulaire où ils sont relargués dans le milieu extracellulaire par exocytose ; pour répéter le cycle d'infection dans une nouvelle cellule hôte (figure 10) (18) (22) (30).

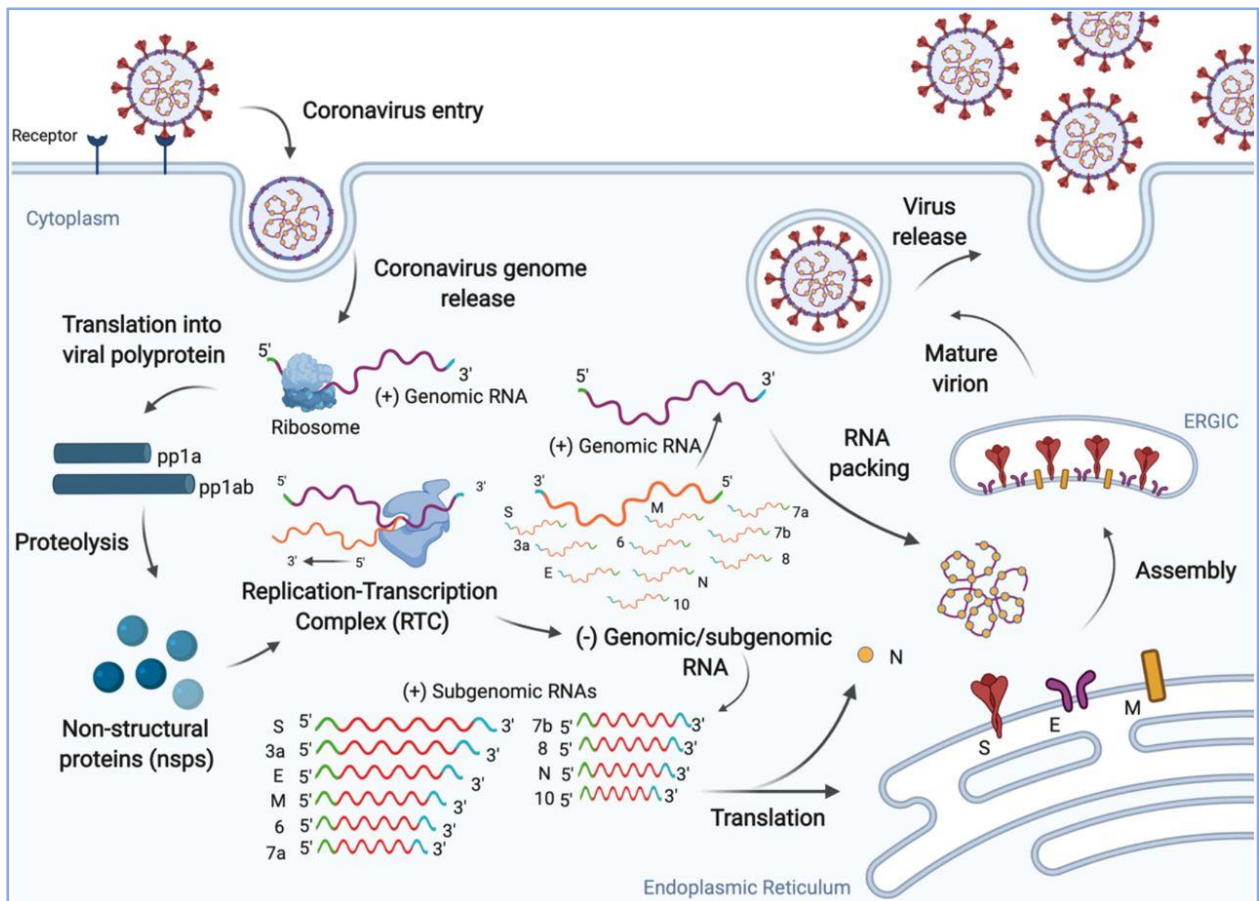


Figure 10 : Cycle viral de SARS-CoV-2 (44).

## 6. Les variantes du SARS-CoV-2

L'évolution génétique du Sars-CoV-2 survient, la plupart du temps, à la suite de l'introduction des mutations. L'apparition des variants du Sars-CoV-2 au fil du temps était un processus attendu. Elle a été rapportée quelques mois après son émergence. Leur impact n'était alors pas encore bien défini (45) (46).

- 20I (Alpha, V1) : Aussi connu sous le nom de B.1.1.7 ; Cette variante est l'une des trois « variantes préoccupantes » (désignées par l'OMS) signalées à la fin de 2020/début 2021, dans le Royaume-Uni ;
- 20H (Beta, V2) : Aussi connu sous le nom de B.1.351 ; Cette variante est l'une des trois « variantes préoccupantes » (désignées par l'OMS) signalées à la fin de 2020/début 2021, dans l'Afrique du Sud ;

- 20J (Gamma, V3) : Aussi connu sous le nom de P.1 ; Cette variante est l'une des trois « variantes préoccupantes » (désignées par l'OMS) signalées à la fin de 2020/début 2021, dans le Brésil ;
- 21A (Delta) : Aussi connu sous le nom de B.1.617.2 ; a été détecté pour la première fois à la fin de 2020 en Inde ;
- 21B (Kappa) : Aussi connu sous le nom de B.1.617.1 ; a été détecté pour la première fois à la fin de 2020 en Inde ;
- 21D (Eta) : Aussi connu sous le nom de B.1.525 ; semble être apparu à la fin de 2020 et, en mars 2021, a été détecté en Amérique du Nord, en Europe, en Asie, en Afrique et en Australie ;
- 21F (Iota) : Aussi connu sous le nom de B.1.526 ; se trouve en grande partie aux États-Unis, en particulier dans l'État de New York, et semble être apparu à la fin de 2020 ;
- 21G (Lambda) : Aussi connu sous le nom de C.37 ; semble être apparu à la fin de 2020 en Amérique du Sud. Les premières séquences proviennent principalement du Pérou et du Chili. Il a maintenant également été détecté en Amérique du Nord, en Europe et au Moyen-Orient ;
- 21H (Mu) : Aussi connu sous le nom de B.1.621 ; semble être apparu au début de 2021 en Amérique du Sud. Les premières séquences proviennent principalement de Colombie. Il a maintenant également été détecté en Amérique du Nord et en Europe ;
- 20B/S :732A : Aussi connu sous le nom de B.1.1.519 ; semble être apparu à la fin de 2020 en Amérique du Nord. Les premières séquences proviennent principalement du Mexique. Il a maintenant également été détecté en Amérique du Sud, en Océanie et en Europe ;
- 20A/S :126A : Aussi connu sous le nom de B.1.620 ; semble être apparu début 2020 en Afrique, peut-être au Cameroun. Il a maintenant également été détecté en Amérique du Nord, en Asie et en Europe ;
- 20E (EU1) : Aussi connu sous le nom de B.1.177 ; 20E (EU1) s'est initialement étendu en Espagne. À l'été 2020, il est devenu la variante du SARS-CoV-2 la plus répandue en Europe occidentale ;
- 21C (Epsilon) : a été identifié pour la première fois en Californie et semble avoir augmenté en fréquence ;

- 20A/S :439K : Aussi connu sous le nom de B.1.526 ; se trouve en grande partie aux États-Unis, en particulier dans l'État de New York, et semble être apparu à la fin de 2020 ;
- S : 677H.Robin1 : Cette variante a été identifiée pour la première fois au début de 2021 et se trouve à travers les États-Unis, bien qu'elle soit particulièrement dominante dans le Wisconsin et d'autres États du centre-nord ;
- S : 677P.Pelican : Cette variante a été identifiée pour la première fois au début de 2021 et se trouve à travers les États-Unis, bien qu'elle soit particulièrement dominante en Louisiane et dans d'autres États du centre-sud ;
- 20A.EU2 : est apparu indépendamment en Australie et a été responsable d'une grande partie de l'épidémie de juin-octobre 2020. Au cours de l'été 2020 dans l'hémisphère nord, Variante 20A. EU2 est devenue la deuxième variante la plus dominante en Europe occidentale, après Variante 20E EU1. Les premières séquences proviennent de France ;
- 20A/S :98F : se trouve principalement en Belgique et aux Pays-Bas - principalement en Belgique ;
- 20C/S :80Y : Cette variante se trouve dans au moins 10 pays à travers l'Europe ;
- 20B/S :626S : se trouve largement à travers l'Europe, dans au moins 15 pays. Il a été principalement vu en Norvège, au Danemark et au Royaume-Uni ;
- 20B/S :1122L : on le trouve principalement en Suède et dans les pays d'Europe du Nord, y compris la Norvège et le Danemark.

---

*Chapitre 3 :*

*La glycoprotéine S*  
*(Spike) du SARS-CoV-2*

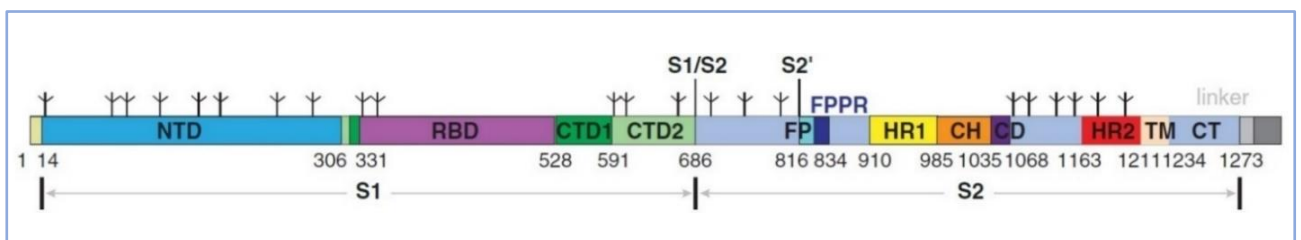
---



## 1. Le gène codant

Le gène codant de la protéine S est situé dans la deuxième position dans le gène de SARS-CoV-2, constitué de 1273 Aa divisés en deux régions organisées comme suivantes (figure 11 ; 12) (47) (48) :

- 1<sup>ère</sup> région : code pour la sous unité S1 de l'Aa 13 à 686
  - De 13 à 304 codes pour le domaine N-terminal NTD ;
  - De 319 à 541 codes pour le domaine de liaison aux récepteurs RBD ; en particulier de 438 à 506 codes pour le motif de liaison aux récepteurs RBM ;
  - De 528 à 591 codes pour le sous-domaine 1 SD1 ;
  - De 591 à 686 codes pour le sous-domaine 2 SD2 ;
  - Le site de 1er clivage après l'Aa 686.
- 2<sup>ème</sup> région : codes pour la sous-unité S2 de l'Aa 687 à 1273
  - Le site de 2<sup>ème</sup> clivage avant l'Aa 816 ;
  - De 816 à 834 codes pour le peptide de fusion FP ;
  - De 910 à 985 codes pour la répétition heptade 1 HR1 ;
  - De 985 à 1035 codes pour l'hélice centrale CH ;
  - De 1035 à 1068 codes pour le domaine du connecteur CD ;
  - De 1163 à 1211 codes pour la répétition heptade 2 HR2 ;
  - De 1211 à 1234 code pour le domaine transmembranaire TM ;
  - De 1234 à 1273 code pour la queue cytoplasmique CT.



**Figure 11** : Organisation de gène S du SARS-CoV-2 (49).

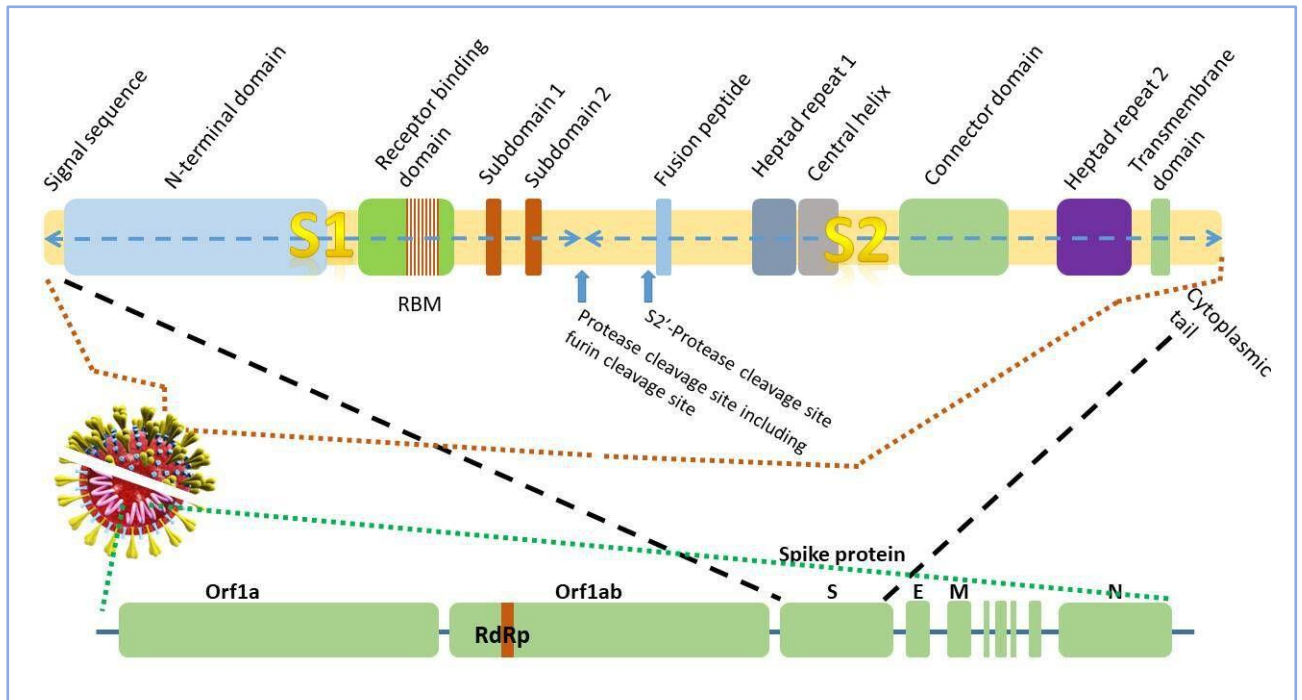
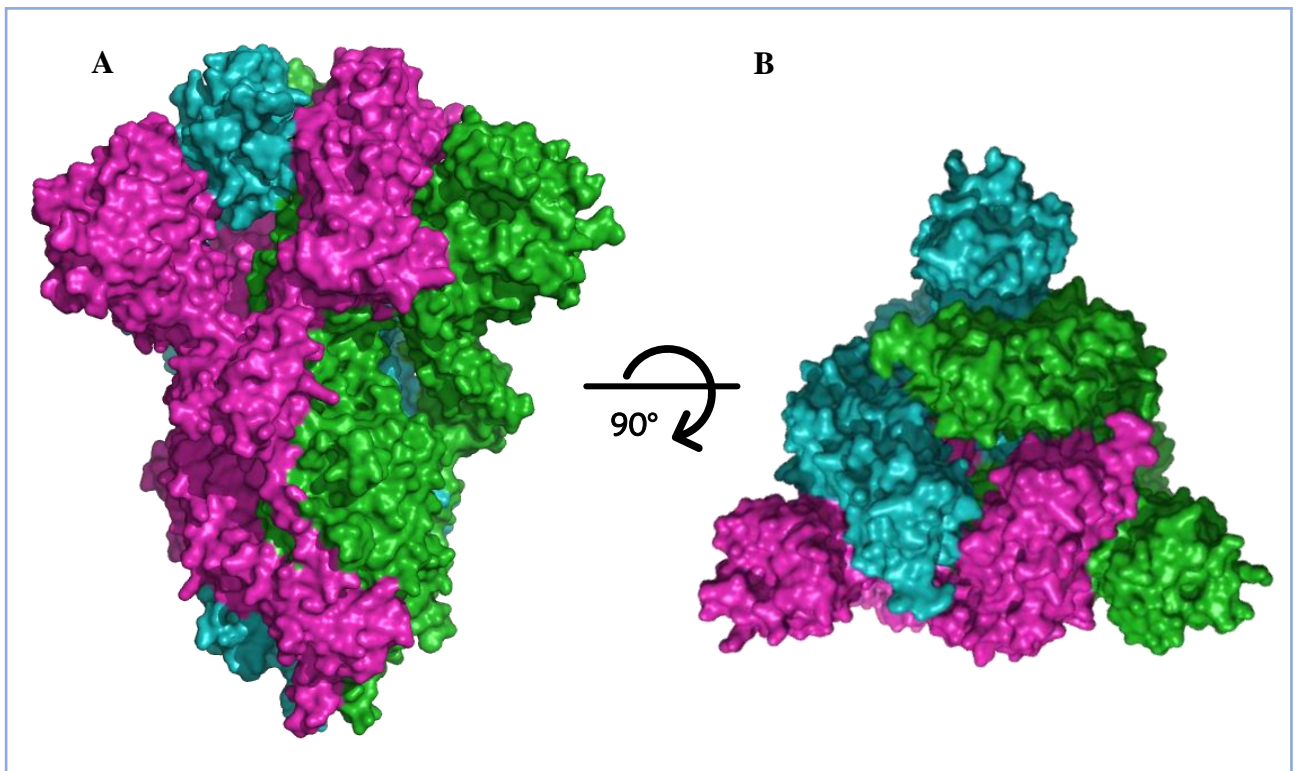


Figure 12 : Organisation de gène S du SARS-CoV-2 (50).

## 2. Description morphologique et modélisation

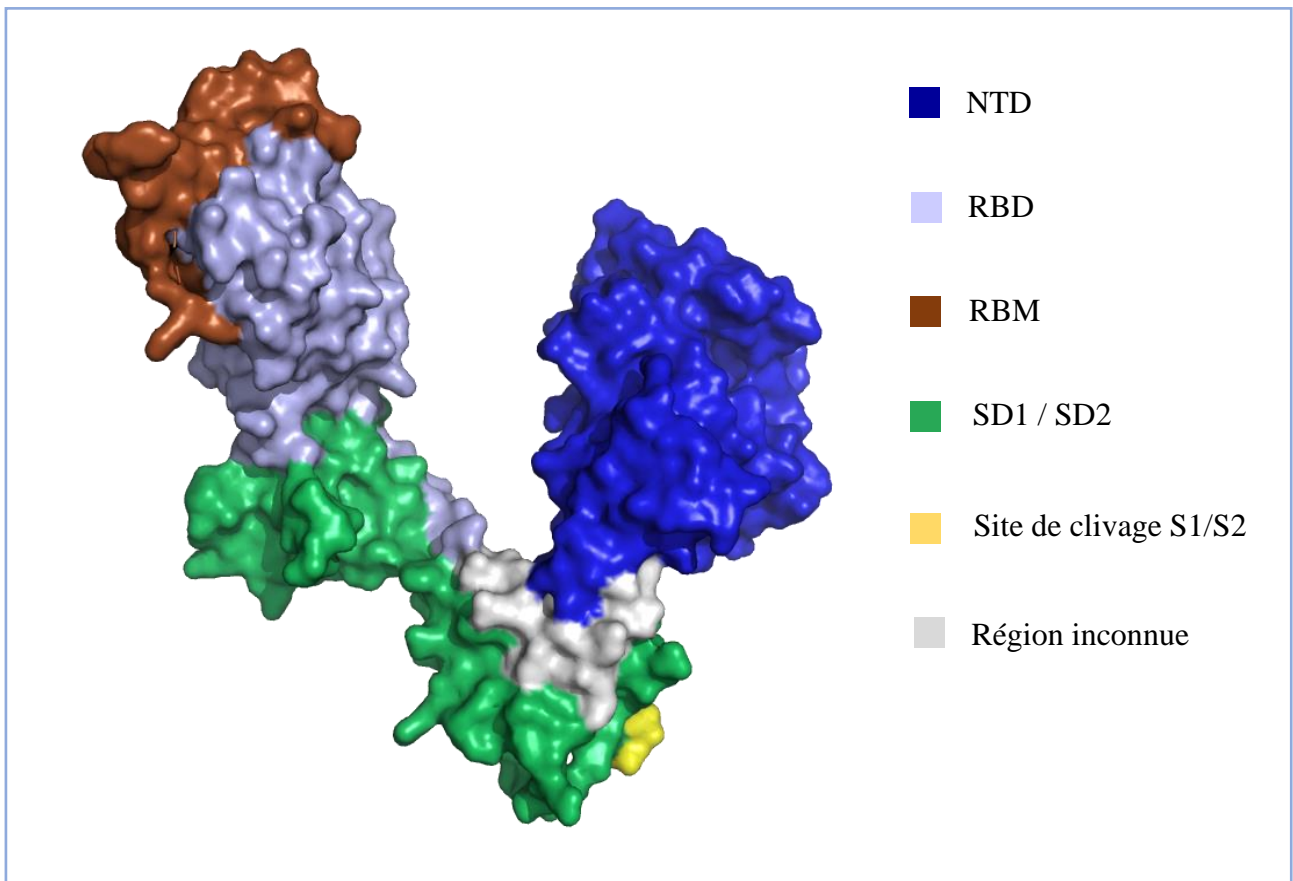
La protéine spike (S) est une glycoprotéine transmembranaire ; Sur les virus matures, cette protéine est présente constitué de trois hétérodimères S1/S2 s'assemblent pour former des homotrimères comprenant une sous-unité S1 et une sous-unité S2 dans chaque monomère (figure 13), dépassant de l'enveloppe virale, S comprend deux sous-unités fonctionnelles superposées l'une sur l'autre et liées via des interactions non covalentes (42) (47) (51).



**Figure 13 :** Modélisation de la protéine S du SARS-CoV-2 par Pymol (chaque couleur représente un monomère S1/S2) (Figure originale).

### 2.1.La sous-unité S1:

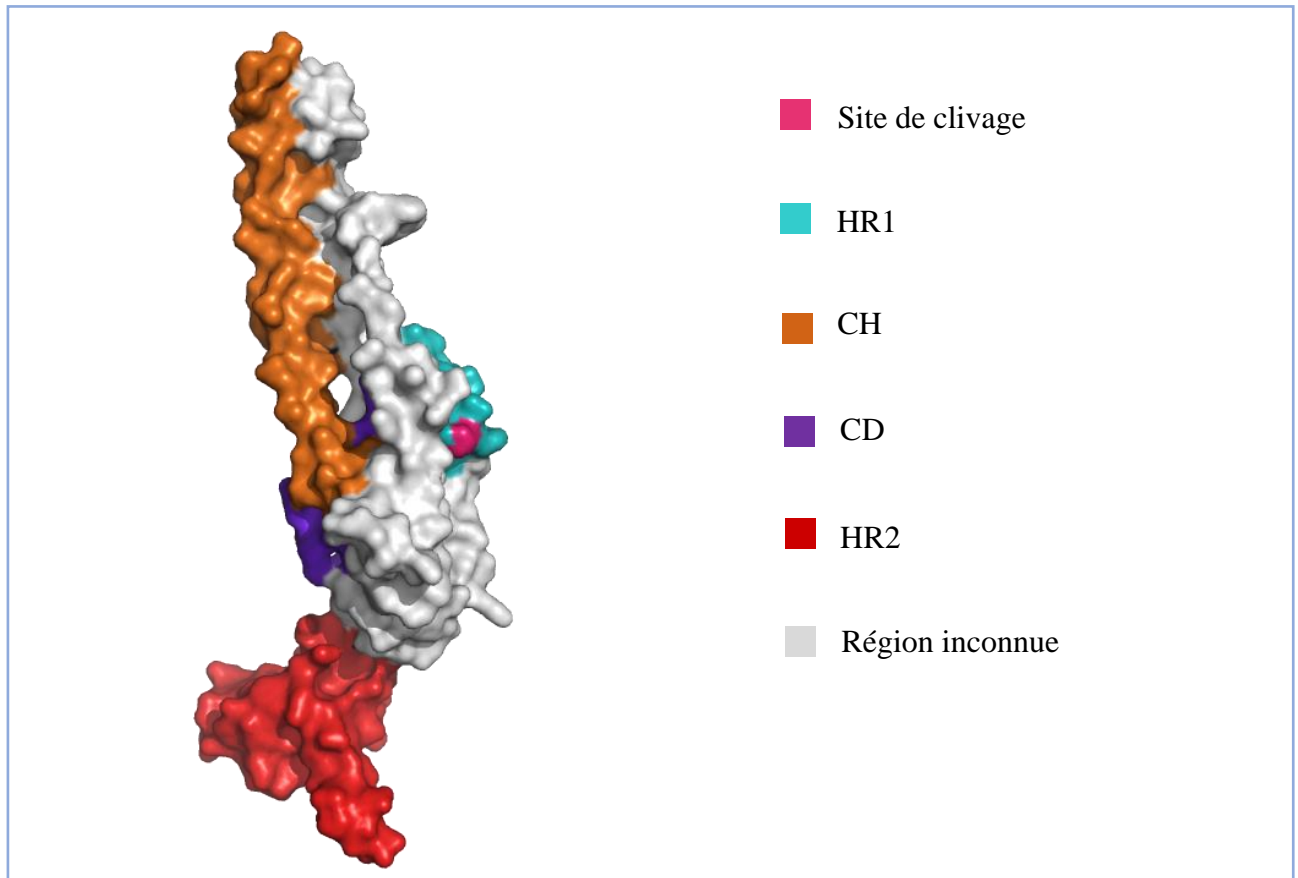
Représente la partie supérieure de la protéine ; composée de trois têtes adoptant une forme en « V » contribuant à l'aspect triangulaire global responsable de la liaison au récepteur de la cellule hôte (figure 14). Le côté N-terminale contient le domaine NTD, suivi d'un domaine intermédiaire de liaison aux récepteurs RBD qui reconnaît spécifiquement l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme son récepteur ; Le RBD bascule constamment entre deux conformations distinctes : ouvert qui représente un état fonctionnel d'où il vient accessible aux récepteurs ; et fermé ou caché qui représentant un état inaccessible aux récepteurs pour l'évasion immunitaire. La structure Cryo-microscopique électronique (Cryo-EM) de la protéine S du sars-CoV-2 a révélé que son RBD est principalement présent à l'état caché (31, 32), et dernièrement le côté C-terminale contient deux sous-domaines (SD-1 et SD-2), qui connectent les sous-unités S1 et S2 ; mais aussi le site du premier clivage protéolytique (42) (47) (48) (49).



**Figure 14 :** Modélisation de la S1 de la protéine S du SARS-CoV-2 par Pymol (Figure originale).

## 2.2.La sous-unité S2:

Représente la partie inférieure de la protéine ; composé d'une tige responsable de la fusion des membranes virale et cellulaire (figure 15). Le côté N-terminale contient le peptide de fusion FP ancré dans la membrane de la cellule hôte, mais aussi en amont de ce peptide on se trouve le site de deuxième clivage protéolytique ; suivi de deux domaines de répétition heptade HR1/HR2 forment un fiscal à six hélices entourant la chaîne centrale CH ce qui en fait une structure très rigide ; y compris le domaine du connecteur (CD), qui relie la chaîne CH et le C-terminal du domaine HR2 à travers une région de liaison supplémentaire. Et le côté C-terminale contient le domaine TM qui ancre la protéine S a la membrane virale, et une queue CT qui se termine la sous-unité S2 (48) (49).



**Figure 15 :** Modélisation de la S2 de la protéine S du SARS-CoV-2 par Pymol (Figure originale).

### 3. Fonction et antigénicité de la glycoprotéine S

#### 3.1. Attachement et reconnaissance antigénique

La protéine se situer à la surface de l'enveloppe virale est l'unité de base par laquelle la protéine S se pénètre aux cellules hôte par la liaison au ses récepteurs.

Le domaine S1 est la partie responsable sur la liaison au récepteur de la cellule infectée ; à travers la région RBD, qui va être présentée en position ouverte pour être accessible au récepteur ; plusieurs lignes de recherche ont établi que le récepteur d'entrée des SARS-CoV-2 est l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). Ce récepteur, présent chez les différentes espèces infectées, est localisé à la membrane plasmique de différents types de cellules : très fréquent à la surface des cellules pulmonaires, les macrophages alvéolaires, les entérocytes de l'intestin grêle, les reins, la peau, les cellules nerveuse, et aussi exprimée par les cellules endothéliales vasculaires du cœur, et intervient dans la régulation de la pression sanguine, ce qui pourrait expliquer le plus haut risque des personnes souffrant de maladies cardio-vasculaires, comme l'hypertension, en cas de COVID-19 (18).

Structurellement, Le RBD se compose de deux sous-domaines : un sous-domaine central et un sous-domaine externe (51, 52). Une boucle étendue (résidus 438-506), qui se trouve sur un bord du sous-domaine central, présente une surface légèrement concave pour soutenir l'hélice N-terminale ( $\alpha 1$ ) de l'ACE2. L'analyse de l'interface entre le SARS-CoV-2 RBD et ACE2 révèle qu'un total de 17 résidus dans RBD sont en contact avec 20 acides aminés dans ACE2, formant un réseau d'interactions hydrophiles. Comme la boucle étendue contient presque tous les acides aminés du SARS-CoV-2 RBD qui entrent en contact avec ACE2, on l'appelle le motif de liaison aux récepteurs (RBM) (48).

### 3.2.Fusion membranaire

Après la liaison de la sous-unité S1 du virion à son récepteur sur la cellule cible ; Deux clivages protéolytiques successifs sont nécessaires pour assurer la fonction biologique de la glycoprotéine S. Le premier clivage appelé priming au niveau de la jonction S1/S2 génère deux sous-unités, où la sous-unité S1 abolit les contacts avec la sous-unité S2. Le second au site S2' libère un peptide, dit de fusion, localisé à l'extrémité N-terminale de la sous-unité S2 (41) (48).

Ces clivages protéolytiques, catalysés respectivement par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) ; par des cathepsines endosomales B et L ; ou par la trypsine ; Notamment, les chercheurs ont découvert que le SARS-CoV-2 a un site de clivage polybasique fonctionnel spécifique de la furine grâce à l'insertion de site appelé (site PPC) PRRAR\*SV (\* indique le site de clivage) à l'interface S1/S2, ce dernier est absent dans le SARS-CoV et d'autres coronavirus liés au SARS ce qui pourrait l'une des raisons pour lesquelles le SARS-CoV-2 est plus contagieux que le SARS-CoV (41) (47) (52).

Ces clivages déstabilisent davantage la glycoprotéine SARS-CoV-2 S et peut initier une cascade de fusion membranaire médiée par la sous-unité S2 qui joue le rôle d'une machinerie de fusion membranaire (48).

La distance entre la membrane virale et la membrane de la cellule hôte est limitée, et le domaine HR1 de la sous-unité S2 est à proximité de la membrane de la cellule hôte, tandis que le domaine HR2 est plus proche du côté de la membrane virale. Ensuite, HR2 se replie rapidement et irréversiblement vers HR1, les deux domaines HR forment un noyau de fusion à six hélices (6-HB ; appelé aussi épingle à cheveux) dans un format antiparallèle, la membrane virale est tirée vers la membrane de la cellule hôte et s'y lie étroitement (52).

Ensemble, ces actions entraînent la fusion de la membrane virale avec la membrane de la cellule hôte, et la libération du génome viral dans le cytoplasme de la cellule hôte (52).

### 3.3.L'échappement à la surveillance immunitaire

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise des domaines mobiles de liaison aux récepteurs (RBD) pour engager le récepteur ACE2 et faciliter l'entrée du virus (endocytose), en même temps les anticorps peuvent engager le RBD pour neutraliser et inhiber l'entrée virale, mais les virus généralement et le SARS-CoV-2 particulièrement évoluent en même temps que leur hôte, pour créer de nouvelles opportunités et stratégies d'échappement telles :

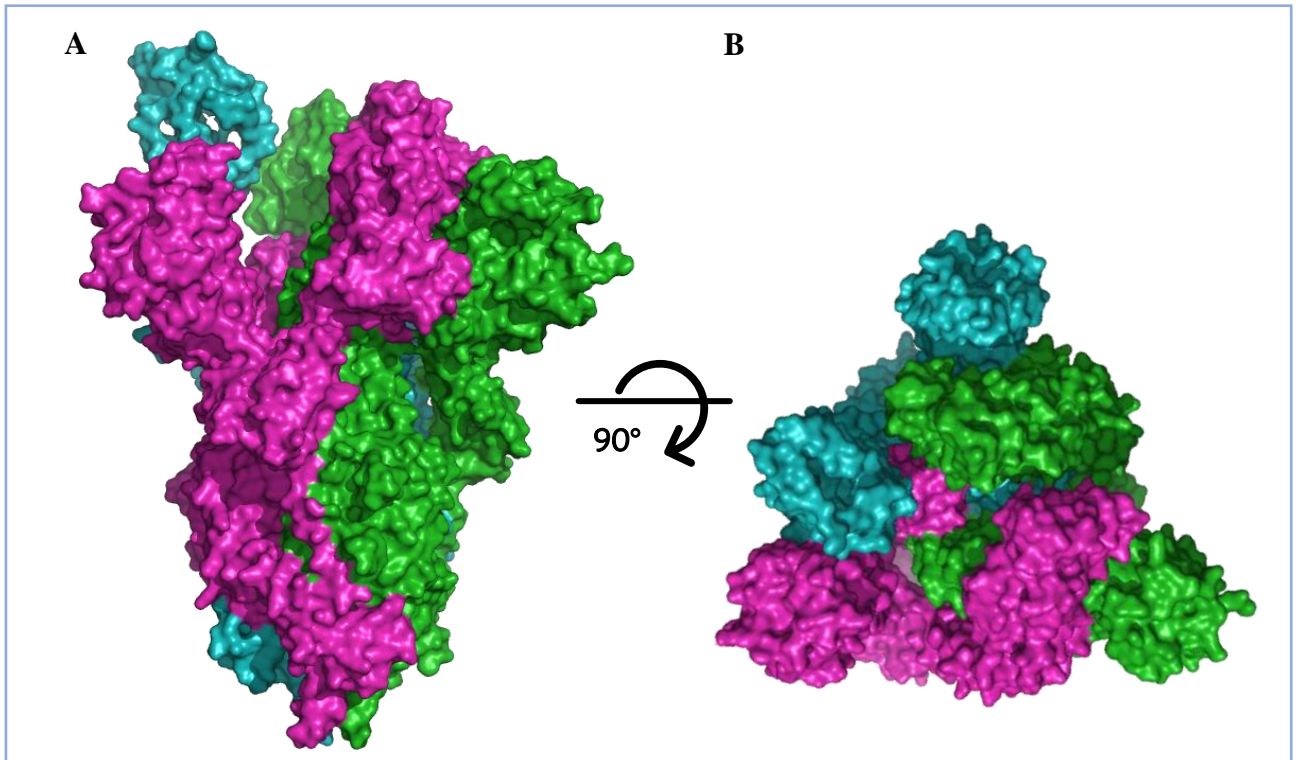
#### A. Masquage conformationnelle dépendent pH

Ce mécanisme d'échappement immunitaire se base sur des réarrangements structuraux spectaculaires au niveau de spike donc aller d'une conformation RBD-up accessible aux anticorps vers une conformation RBD-down inaccessible aux anticorps.

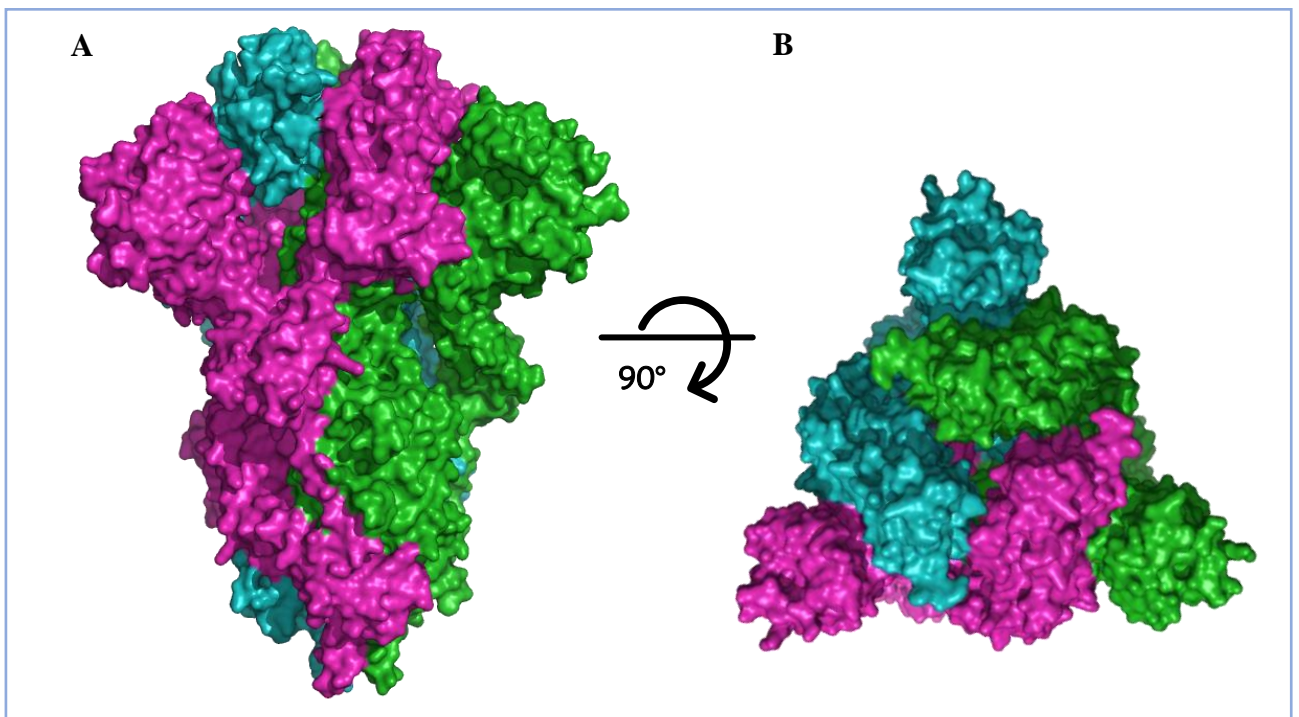
Une étude récente à montrer que le spike du SRAS-CoV-2 a une partie pliante qui a la capacité de se plier tout dépend de pH de milieu (changement conformationnelle).

- Dans un pH physiologique (élevé) : la spike est partiellement pliée (RBD-up), où il est capable de lie à ACE2 et CR3022 (figure 16) ;
- Dans un pH endosomal (<4.5) : la spike est fortement pliée (RBD-down), où il lie toujours à ACE2, et une affinité significativement réduite avec l'anticorps CR3022 (figure 17).

Ce résultat montre que la surveillance immunitaire reconnaît moins bien la RBD cachée que la RBD exposée (53).



**Figure 16 :** Modélisation de la protéine S du SARS-CoV-2 dans un pH physiologique par Pymol (Figure originale).



**Figure 17 :** Modélisation de la protéine S du SARS-CoV-2 dans un pH endosomal par Pymol (Figure originale).



## B. Blindage glycan

Il est important de savoir que les virus cachent généralement leur RBD ou d'autres parties critiques de leurs protéines S afin d'échapper les réponses immunitaires adaptatives de l'hôte, est c'est le cas pour le blindage glycanes, où les virus cachent des parties critiques de leurs protéines de pointe derrière des groupements de glycanes (42).

Chaque protomère de la protéine S du SARS-CoV-2 à 22 sites de N-glycosylation (19 sites de N-glycosylation sont présents sur la tête de la protéine S ; et 3 sites de N-glycosylation (N1158, N1174 et N1194) sont présents sur la tige) ; ensemble forme un bouclier de glycanes. De nombreux virus utilisent ce bouclier pour masquer les épitopes immunogènes ciblés par des anticorps neutralisants (54).

## C. Les mutations

Malgré que les CoV disposent d'un système de correction d'erreurs de réplication unique dans le monde des virus à ARN, assuré par une exonucléase virale pour limiter le taux de mutations ; Cependant, les mutations sont présentes en raison de deux facteurs (55):

- Premièrement ; on sait que les virus à ARN ont des taux de mutation plus élevés que les virus à ADN et le SARS-CoV-2 est un virus à ARN ;
- Deuxièmement ; plus le virus propager au sein d'une population (comme le SARS-CoV-2), plus il y a de réplifications, et plus il y a de chances qu'une mutation intervienne.

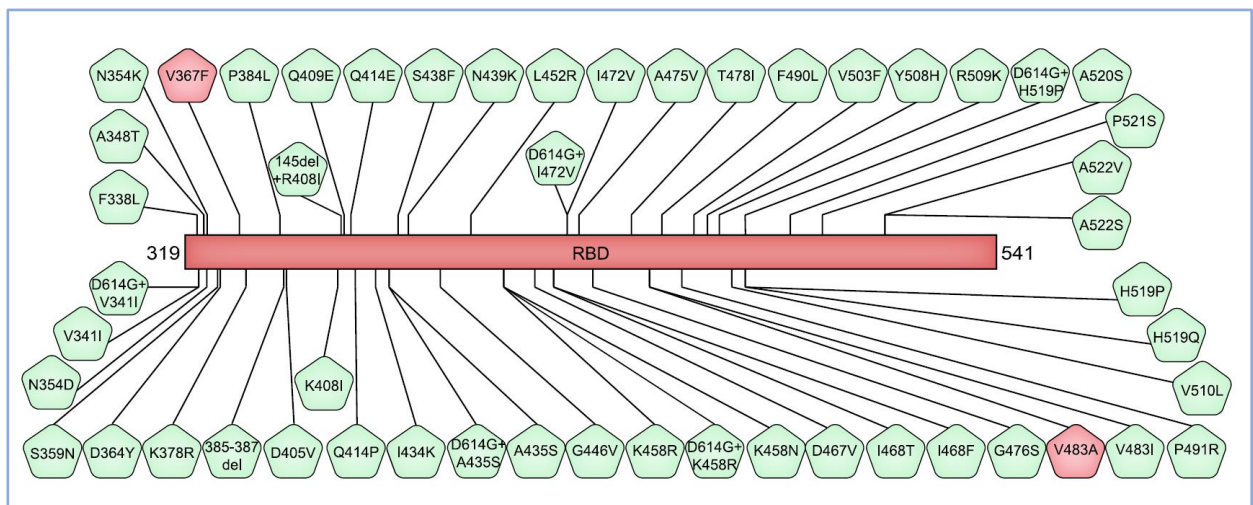
C'est le cas pour le domaine RBD qui assure la reconnaissance du récepteur cellulaire ACE2 par le virus (figure 18). Elle contient également des sites antigéniques pouvant être reconnus par les anticorps produits par les hôtes infectés. Cependant, la séquence génomique codant pour ces séquences peptidiques potentiellement antigéniques a été subie à plusieurs mutations génétiques permettant au virus d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte (41).

Parmi les mutations du SRAS-CoV-2 qui présentent un intérêt et qui ont été associées à une diminution de l'activité neutralisante des anticorps et donc à un échappement immunitaire sont les suivantes :

- K417V : est une mutation caractérisée par le changement de l'Aa Lysine par l'Aa Asparagine ou Thréonine dans la position 417 de gène S du SARS-CoV-2 (46) ;

- L452R : est une mutation caractérisée par le changement de l'Aa Leucine par l'Aa Arginine dans la position 452 de gène S du SARS-CoV-2 (56) ;
- Y453F : est une mutation caractérisée par le changement de l'Aa Tyrosine par l'Aa Phénylalanine dans la position 453 de gène S du SARS-CoV-2 (46) ;
- A475V : est une mutation caractérisée par le changement de l'Aa Alanine par l'Aa Valine dans la position 475 de gène S du SARS-CoV-2 (56) ;
- S477N : est une mutation caractérisée par le changement de l'Aa Sérine par l'Aa Asparagine dans la position 477 de gène S du SARS-CoV-2 (46) ;
- V483A : est une mutation caractérisée par le changement de l'Aa Valine par l'Aa Alanine dans la position 483 de gène S du SARS-CoV-2 (56) ;
- E484K/Q : est une mutation caractérisée par le changement de l'Aa Acide glutamique par l'Aa Lysine ou Glutamine dans la position 484 de gène S du SARS-CoV-2 (46) ;
- F490L : est une mutation caractérisée par le changement de l'Aa Phénylalanine par l'Aa Leucine dans la position 490 de gène S du SARS-CoV-2 (56) ;
- N501Y.T.S : est une mutation caractérisée par le changement de l'Aa Asparagine par l'Aa Tyrosine ou Thréonine ou Sérine dans la position 501 de gène S du SARS-CoV-2 (46).

L'évolution continue de ces virus et leur capacité à muter expliquent à la fois les stratégies d'échappement au système immunitaire qu'ils adoptent et leur faculté à franchir la barrière d'espèce (45).



**Figure 18 :** Les différentes mutations apparues dans le domaine RBD de la protéine S (56).

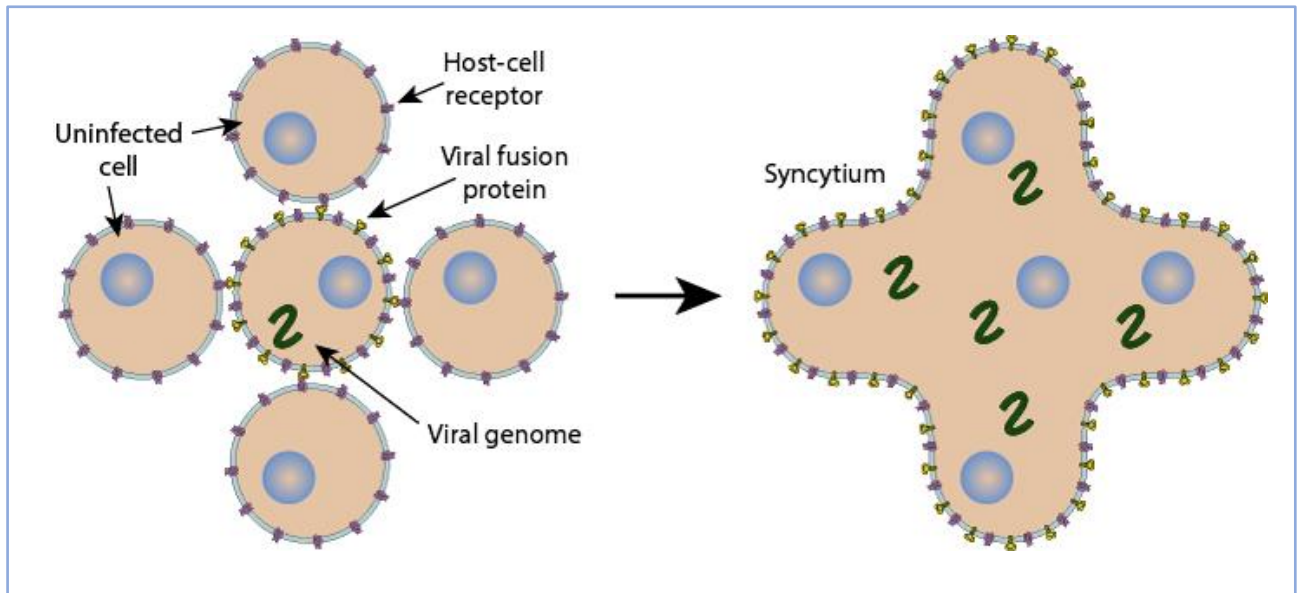
### 3.4. Formation de Syncytia

Dans des organes tels que les poumons, les reins ou le foie, les cellules épithéliales sont étroitement compactées, et l'espace intercellulaire est très limité. Le SARS-CoV-2 y tire un avantage ; pour faire la fusion cellule-cellule sous deux formes (figure 19) (57) :

- La syncytia : les cellules infectées par le SRAS-CoV-2 expriment la protéine Spike (S) nouvellement synthétisée qui s'accumule à leur surface et fusionnent avec les cellules non infectées voisines ACE2-positives ; c'est-à-dire des cellules géantes englobant des dizaines de cellules productrices de virus. Ce processus est médié par la protéine S de la cellule infectée (57).
- FFWO : Signifie (fusion from without) où entraîne une syncytia en l'absence de la protéine de fusion nouvellement exprimée, c'est-à-dire fait le fusionnement par des cellules infectées qui n'ont pas encore répliqué la protéine S (58).

Les protéines transmembranaires induites par l'interféron (IFITM), une famille de facteurs de restriction qui bloquent l'entrée de nombreux virus, inhibent la fusion médiée par S, IFITM1 étant plus actif que IFITM2 et IFITM3. Mais malgré ça les cellules infectées par le SRAS-CoV-2 peuvent fusionner avec les cellules voisines grâce à l'activité de la protéine sérine protéase TMPRSS2 connue pour améliorer l'infectiosité des virions sans cellules, traite à la fois S et ACE2 et augmente la formation de syncytia en accélérant le processus de fusion, qui contrecarre l'effet antiviral des IFITM (57).

Ce mode d'infection permet au SARS-CoV-2 d'infecter vite un grand nombre de cellules avec une faible quantité de protéines S. en plus que L'examen des sérums de patients convalescents atteints de COVID-19 ait révélé une puissante capacité de neutralisation contre la fusion particule-cellule, mais seulement une activité modérée ou faible contre la fusion cellule-cellule (58). C'est pour ça les cas graves de COVID-19 sont associés à des lésions pulmonaires étendues et à la présence de pneumocytes syncytiaux multinucléés infectés (57) (58) (21).



**Figure 19** : Formation de syncytia (59).

#### 4. Des nouvelles thérapies de COVID-19

L'approche la plus simple et la plus directe pour lutter contre le 2019-nCoV pendant l'épidémie serait de neutraliser le virus de l'entrée dans les cellules, la fonction que les anticorps remplissent normalement dans le corps. Il est difficile de valider rapidement un anticorps largement neutralisant, et de s'assurer que le virus à ARN mutant n'échappera pas à sa neutralisation. Cependant, il existe une autre stratégie à poursuivre dans ce scénario qui ne repose pas sur le ciblage direct de la glycoprotéine virale. Dans cette stratégie, un effet neutralisant pourrait être obtenu en ciblant la protéine réceptrice virale à la surface de la cellule, empêchant ainsi le virus de se lier à elle et d'y entrer par deux stratégies (figure 20) (60) :

##### 4.1. Agents bloquants qui se lient au récepteur ACE2

La première stratégie consisterait à administrer aux patients un agent qui se lierait à ACE2. Le principal avantage ici est que la protéine ACE2 de l'hôte ne changera pas, il n'y a donc aucune inquiétude quant à l'évasion de la liaison de l'agent thérapeutique. De plus, le virus n'aura pas la capacité de muter et de se lier à un tout nouveau récepteur hôte au cours de cette éclosion.

Il existe deux options connues pour que les agents se lient à ACE2 (figure 20) :

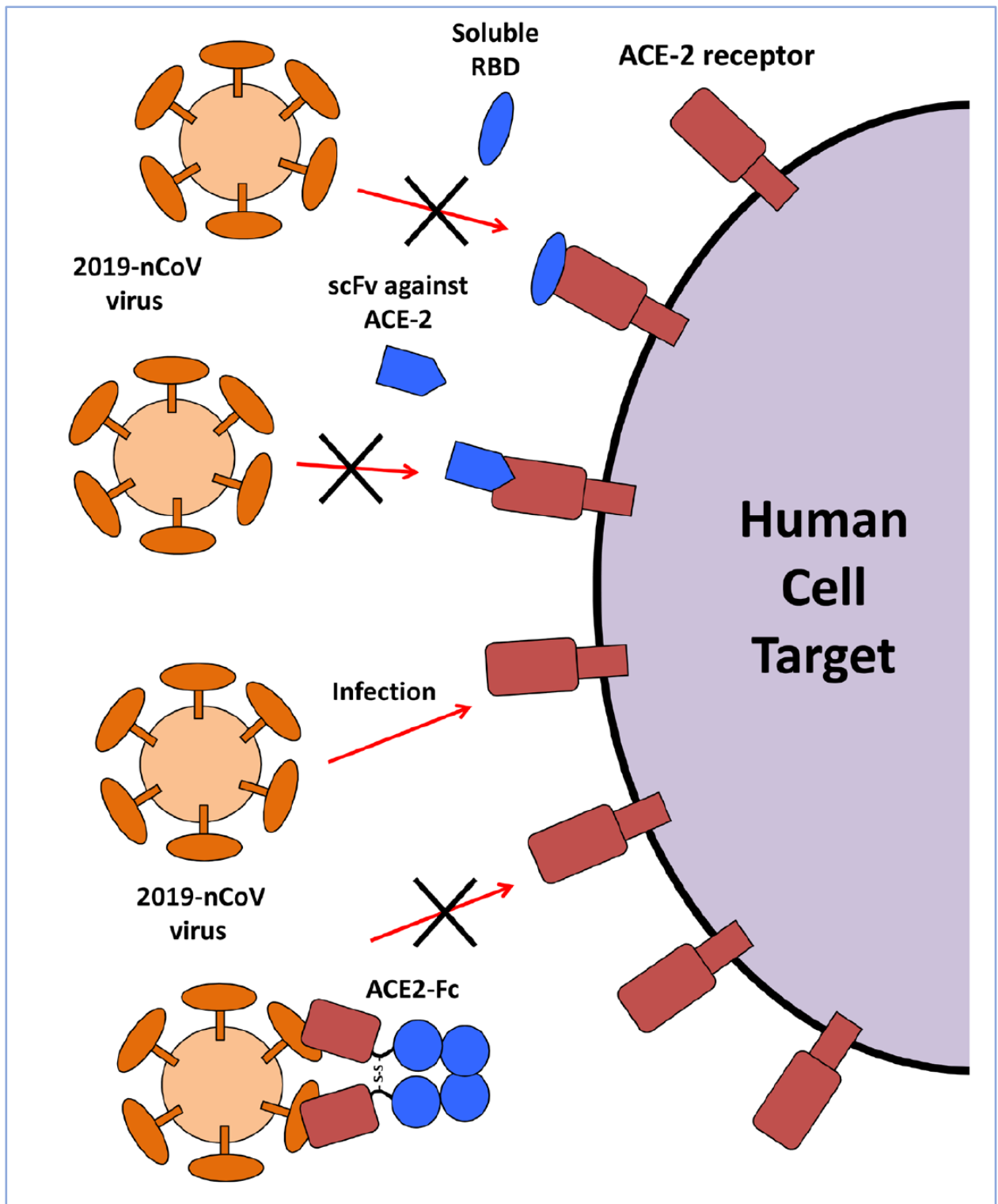
- La première consiste à utiliser le petit domaine de liaison aux récepteurs (RBD) de la protéine S du SRAS qui s'est avéré être le domaine clé qui lie le récepteur ACE2 lors de l'entrée. Il a été démontré que l'administration de ce domaine, bloque efficacement l'entrée du SRAS en culture cellulaire. Il est tout à fait raisonnable que le SRAS RBD puisse être administré aux

patients, liant ainsi leurs protéines ACE2 sur les cellules cibles, prévenant ainsi l'infection. La protéine RBD pourrait être attachée à un fragment Fc pour une circulation étendue.

- Une deuxième stratégie similaire consisterait à administrer un anticorps ou un fragment d'anticorps à chaîne unique (scFv) qui se lierait à la protéine ACE2, prévenant ainsi l'infection par le 2019-nCoV. Il a été démontré que cette stratégie bloque efficacement l'entrée et la réplication du SRAS dans les expériences.

#### **4.2.Stratégie d'immunoadhésine ACE2**

Une stratégie potentiellement plus prometteuse serait de créer une molécule semblable à un anticorps qui se lierait au coronavirus lui-même, plutôt que de protéger les cellules contre l'infection. Pour cette stratégie, il est proposé d'utiliser une version soluble du récepteur ACE2 fusionnée à un domaine Fc d'immunoglobuline (ACE2-Fc), qui se lierait à la protéine S de 2019-nCoV neutralisant ainsi le virus (figure 20). Encore une fois, la recherche sur le virus du SRAS suggère que cette stratégie est potentiellement prometteuse. Il a été démontré que le récepteur ACE2 soluble empêche le virus du SRAS d'infecter les cellules en culture. L'affinité rapportée de l'ACE2 soluble pour la protéine S du SRAS est comparable aux affinités des anticorps, qui aidant à recruter le système immunitaire pour construire une immunité durable.



**Figure 20 :** Agents thérapeutiques pouvant être utilisés pour empêcher le SARS-CoV-2 d'infecter les Cellules humaines (60).

---

# *Conclusion*

---

Depuis décembre 2019, le monde souffre d'une pandémie de COVID-19 qui représente une menace dangereuse et sans précédent en ce qui concerne la santé publique et l'économie mondiale ; l'agent étiologique responsable est un nouveau membre de la famille des Coronaviridae qui appelé SARS-CoV-2. Comme d'autres virus et plus particulièrement d'autres coronavirus, le génome du SRAS-CoV-2 code pour plusieurs protéines, une des protéines importantes est la glycoprotéine de S (Spike), qui dépasse de la surface des virions matures et c'est l'objectif de ce mémoire.

Selon les informations actuelles, la glycoprotéine S joue un rôle essentiel dans la fixation au récepteur, la fusion membranaire, l'entrée du virus dans la cellule hôte, et l'infection d'un grand nombre de cellules avec une faible quantité de protéines S, et finalement la localisation en surface de la glycoprotéine S en fait une cible directe pour les réponses immunitaires de l'hôte (48).

Ce travail est principalement théorique en raison des nombreuses limites que nous avons rencontrées telles que le problème de la nouveauté du sujet qui nous a fait tomber dans le piège de la contradiction des rapports d'études ; mais comme une nouvelle perspective, il serait pertinent de procéder à une étude pratique transdisciplinaire en utilisant les approches de la biologie moléculaire et l'outil bio-informatique en se basant sur les informations théoriques fournies par la virologie.



---

*Références  
bibliographiques*

---

1. Foulongne V. (2015). Le virome humain. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2015(469):59-65.
2. Zerrifi, A., Dellouli, S. (2020), Les virus : Caractéristiques, Classification et multiplication. Mémoire de Master. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université de Mostaganem.
3. Boutouba, A. (2017), Les virus : Caractéristiques, Classification et multiplication. Mémoire de Master. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université de Mostaganem.
4. Lavergne, Didier. Virus et virologie (repères chronologiques), [En ligne]. Adresse URL : VIRUS ET VIROLOGIE - repères chronologiques - Encyclopædia Universalis.
5. Mandal, Ananya. Histoire de virus, [En ligne]. Adresse URL : Histoire de virus (news-medical.net).
6. Belarbi, Amar N. « module de cytologie », le virus, 2020, 1-13.
7. Wikipédia. Virus, [En ligne]. Adresse URL : Virus — Wikipédia (wikipedia.org).
8. Parlons sciences. Les virus, [En ligne]. Adresse URL : Les virus | Parlons sciences.
9. Mezaghcha, Wahiba. « Module de microbiologie », cours de Structure et Classification des virus, 2019.
10. Brossollet, Jacqueline., Gachelin, Gabriel. Lwoff André (1902-1994) Un des fondateurs du renouveau de la génétique, [En ligne]. Adresse URL : ANDRÉ LWOFF, Un des fondateurs du renouveau de la génétique - Encyclopædia Universalis.
11. Wikipédia. Classification de Baltimore, [En ligne]. Adresse URL : Classification Baltimore — Wikipédia (wikipedia.org).
12. Biologie LibreTexts. The Baltimore virus classification, [En ligne]. Adresse URL : 9.3B: The Baltimore Virus Classification - Biology LibreTexts.
13. Wikipédia. Classification des Virus, [En ligne]. Adresse URL : Classification des virus — Wikipédia (wikipedia.org).
14. LinkFang. Classification de Baltimore, [En ligne]. Adresse URL : Classification Baltimore - fr.LinkFang.org.
15. ICTV. Virus Taxonomy, [En ligne]. Adresse URL : <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>.

16. Bonnin, A. (2018), Caractérisation de la protéine S du coronavirus humain 229E. Thèse de Doctorat. Université du Droit et de la Santé-Lille II.
17. Walls AC., Park YJ., Tortorici MA., Wall A., McGuire AT., Velesler D. (2020). Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 181(2) : 281-292.
18. Juckel D., Dubuisson J., Belouzard S. (2020). Les coronavirus, ennemis incertains. *Médecine/sciences*, 36(6-7) : 633-641.
19. Aymen, B., Hichem, B. (2020), Prévalence des mesures de protection personnelle, des problèmes potentiels et des symptômes associés au COVID-19 pendant le confinement en Algérie. Thèse de Doctorat. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Unive.
20. World meters. COVID-19 Coronavirus Pandemic, [En ligne]. Adresse URL : <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
21. Wikipédia. SARS-CoV-2, [En ligne]. Adresse URL : SARS-CoV-2 — Wikipédia (wikipedia.org).
22. Lelièvre JD., Gautheret-Dejean A., Petitprez K., Tchakamian S. (2020), Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. Rapport de recherche. Haute Autorité de Santé (HAS).
23. Khailany RA., Safdar M., Ozaslan M. (2020). Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene reports*, 19, 100682 :1-6 .
24. Santos IDA., Grosche VR., Bergamini FRG., Sabino-Silva R., Jardim ACG. (2020). Antivirals against coronaviruses: candidate drugs for SARS-CoV-2 treatment?. *Frontiers in microbiology*, 11, 1-23.
25. Amir IJ., Lebar Z. (2020). Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio*, 31(619) : 15-20.
26. NCBI. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome, [En ligne]. Adresse URL: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, co - Nucleotide - NCBI (nih.gov).
27. NCBI. sars-cov-2[orgn], [En ligne]. Adresse URL : sars-cov-2[orgn] - Gene - NCBI (nih.gov).

28. Schmidtke, Peter. SARS-CoV-2 - part 2 - From the viral genome to protein structures, [En ligne]. Adresse URL: SARS-CoV-2 - partie 2 - Du génome viral aux structures protéiques — Discngine.
29. polyprotein, NCBI. ORF1ab ORF1a, ORF1ab polyprotein [ Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2], [En ligne]. Adresse URL : ORF1ab ORF1a polyprotein et (nih.gov), ORF1ab polyprotein [Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2] - Gene - NCBI.
30. Fehr AR., Perlman S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses*, 1-23.
31. Gehanno JF., Bonnetterre V., Andujar P., Paireon JC., Paris C., Petit A., Verdun-Esquer C., Durand-Moreau., Brochard P. (2020). Arguments pour une possible transmission par voie aérienne du SARS-CoV-2 dans la crise COVID-19. *Archives des Maladies Profe.*
32. Organisation mondiale de la santé. Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : comment se transmet la COVID-19 ?, [En ligne]. Adresse URL : Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : comment se transmet la COVID-19 ? (who.int).
33. INRS. Covid-19 et prévention en entreprise, [En ligne]. Adresse URL : [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr).
34. Grandbastien B. (2020). Covid-19 nous a changé!. *SF2H risques infectieux et soin*, 28(4) : 1-14.
35. Nahon, Michel. Covid-19 : mise au point, [En ligne]. Adresse URL : COVID-19 : mise au point - Médecine d'urgence - Urgences médicales ([urgences-serveur.fr](http://urgences-serveur.fr)).
36. INSERM. Coronavirus et Covid-19 du simple rhume au syndrome respiratoire aigu sévère, [En ligne]. Adresse URL : Coronavirus et Covid-19 | Inserm - La science pour la santé.
37. Vitalité. Les symptômes, [En ligne]. Adresse URL : Les symptômes | Vitalité ([vitalitenb.ca](http://vitalitenb.ca)).
38. Gouffard, Anne. « Module de virologie », cours de Classification virale - Méthodes de diagnostic en virologie, 2010. [En ligne]. Adresse URL : Classification virale - Méthodes de diagnostic en virologie - Classification virale - Méthodes de diagnosti.
39. Gala JL., Nyabi O., Durant JF., Chibani N., Bentahir M. (2020). Méthodes diagnostiques du COVID-19. *Louvain Medical*, 139 (05-06) : 228-235.

40. Inaba M., Higashimoto Y., Toyama Y., Horiguchi T., Hibino M., Iwata M., Imaizumi M., Doi Y. (2021). Diagnostic accuracy of LAMP versus PCR over the course of SARS-CoV-2 infection. *International Journal of Infectious Diseases*, 107 : 195-200.
41. Sallard E., Halloy J., Casane D., van Helden J., Decroly E. (2020). Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus. *Médecine/sciences*, 36(8-9) : 783-796.
42. Shang J., Wan Y., Luo C., Ye G., Geng Q., Auerbach A., Li F. (2020). Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(21) : 11727-11734.
43. Bonny V., Maillard A., Mousseaux C., Plaçais L., Richier Q. (2020). COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de médecine interne*, 41(6) : 375-389.
44. Martina Z., Christina H., Le L., Jesse DC., Liang YC., Christian SM., Monaghan AG., Kennedy AA., Yesselman JD., Gifford RR., Tai AW., Kutluay SB., Li ML., Brewer G., Tolbert BS., Hargrove AE. (2020). Amilorides inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro by ta.
45. Adnet J., Dina J. (2021). Virus grippaux et Sars-CoV-2, sommes-nous prêts pour le futur ?. *Actualités Pharmaceutiques*, 60(608) : 28-35.
46. Hodcroft EB. Variants, [En ligne]. Adresse URL : <https://covariants.org/>.
47. NCBI. Conserved Protein Domain Family SARS-CoV-like\_Spike\_SD1-2\_S1-S2\_S2, [En ligne]. Adresse URL: CDD Conserved Protein Domain Family: SARS-CoV-like\_Spike\_SD1-2\_S1-S2\_S2 (nih.gov).
48. Duan L., Zheng Q., Zhang H., Niu Y., Lou Y., Wang H. (2020). The SARS-CoV-2 spike glycoprotein biosynthesis, structure, function, and antigenicity: Implications for the design of spike-based vaccine immunogens. *Frontiers in immunology*, 11, 2593 : 1-1.
49. Cai Y., Zhang J., Xiao T., Peng H., Sterling SM., Walsh RM., Rawson S., Rits-Volloch S., Chen B. (2020). Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike protein. *Science*, 369(6511) : 1586-1592.
50. Pillay TS. (2020). Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *Journal of clinical pathology*, 73(7) :366-369.

51. Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S., Zhang Q., Shi X., Wang Q., Zhang L., Wang, X. (2020). Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, 581(7807) : 215-220.
52. Huang Y., Yang C., Xu XF., Xu W., Liu SW. (2020). Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*, 41(9) : 1141-1149.
53. Zhou T., Tsybovsky Y., Gorman J., Rapp M., Cerutti G., Chuang GY., Katsamba PS., Sampson JM., Schön A., Bimela J., Boyington JC., Nazzari A., Olia AS., Shi W., Sastry M., Stephens T., Stuckey J., Teng IT., Wang P., Wang S., Zhang B., Friesner RA., Ho.
54. Casalino L., Gaieb Z., Goldsmith JA., Hjorth CK., Dommer AC., Harbison AM., Fogarty CA., Barros EP., Taylor BC., McLellan JS., Fadda E. (2020). Amaro RE. Beyond Shielding: The Roles of Glycans in SARS-CoV-2 Spike Protein. *ACS Cent Sci*. 6: 1-25.
55. Organisation mondiale de la santé. Variants du virus et leurs effets sur les vaccins contre la COVID-19, [En ligne]. Adresse URL : Variants du virus et leurs effets sur les vaccins contre la COVID-19 (who.int).
56. Li Q., Wu J., Nie J., Zhang L., Hao H., Liu S., Zhao C., Zhang Q., Liu H., Nie L., Qin H., Wang M., Lu Q., Li X., Sun Q., Liu J., Zhang L., Li X., Huang W., Wang, Y. (2020). The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigen.
57. Buchrieser J., Dufloo J., Hubert M., Monel B., Planas D., Rajah, MM., Planchais C., Porrot F., Guivel-Benhassine F., Werf SVd., Casartelli N., Mouquet H., Bruel T., Schwartz O. (2020). Syncytia formation by SARS-CoV-2-infected cells. *The EMBO journal*.
58. Theuerkauf SA., Michels A., Riechert V., Maier TJ., Flory E., Cichutek K., Buchholz CJ. (2021). Quantitative assays reveal cell fusion at minimal levels of SARS-CoV-2 spike protein and fusion from without. *Iscience*, 24(3) : 1-19.
59. Virale zone. Syncytium formation induced by viral infection, [En ligne]. Adresse URL : Syncytium formation induced by viral infection ~ ViralZone (expasy.org).
60. Kruse RL. (2020). Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. *F1000Research*, 9.