

Aide du CNRS pour comprendre l'infection au SARS-CoV-2

Des équipes de recherche CNRS de l'université d'Aix-Marseille et de l'Institut de Microbiologie de la Méditerranée ont produit des capsules vidéo et des fiches sur le thème du SARS-CoV-2. On les trouve sur un site «Diffusions la science, pas le virus», qu'elles ont créé. Ces productions scientifiques et pédagogiques sont destinées au grand public, aux professeurs de SVT et aux élèves. Les capsules vidéo peuvent être utilisées en classe et permettent une meilleure compréhension de l'infection par le SARS-CoV-2. Les fiches scientifiques, téléchargeables, permettent d'approfondir le thème abordé et d'accompagner les adultes et les professeurs dans la lecture et l'utilisation des vidéos.

Voici les deux liens pour accéder aux vidéos et aux fiches

Chaîne YouTube CNRS où visionner les vidéos
<https://www.youtube.com/playlist?list=PL-GL-80g2OIE32SaMjYHHbvZQiiiR7QFKv>



Blog où télécharger les fichiers en pdf et visionner les vidéos
<http://diffusionslascience.fr/>



Une coopération CNRS-APBG

L'APBG est heureuse de cette nouvelle coopération avec le CNRS pour une mise au point des connaissances et une aide à la pratique enseignante, sur un thème d'actualité. Des connaissances qui sont indispensables pour une prévention efficace contre cette pandémie et permettre aux élèves de devenir des acteurs de la lutte contre l'épidémie. Des outils remarquables qui permettent aussi de lutter contre les théories irrationnelles qui fleurissent sur le net à la faveur de la crise sanitaire.

Je remercie vivement Tâm MIGNOT et Yann VACHER, les deux Directeurs de publication, et Mireille ANSALDI, créatrice du blog-Laboratoire de Chimie Bactérienne-CNRS-Aix Marseille Université-Institut de Microbiologie de la Méditerranée.

Mes remerciements s'adressent également au Docteur Daniel SEIFER qui m'a mis en relation avec eux. Je rappelle que j'avais établi avec lui 2 fiches sur les hémochromatoses qui sont disponibles sur le site de l'APBG, dans les ressources santé.

Comment transformer une cellule en usine à virus ?

A retenir : plusieurs étapes sont nécessaires à la transformation de la cellule hôte en usine virale. Il faut que le virus reconnaisse sa cible, puis y pénètre et s'y multiplie de nombreuses fois à l'identique avant de ressortir pour infecter de nouvelles cellules. Toutes ces étapes constituent le cycle viral qui est à l'origine de la maladie.

Les coronavirus sont étudiés depuis plusieurs décennies et leur cycle viral comporte des caractéristiques communes¹. Bien que les spécificités du nouveau SARS-CoV-2 n'aient pas toutes été étudiées en profondeur, il est possible néanmoins à partir des connaissances déjà acquises sur ce type de virus d'extrapoler son cycle viral car nous connaissons bien des virus très homologues. Ce texte décrit dans ses grandes lignes chronologiques, ce cycle chez les coronavirus, dont certaines étapes ont déjà été décryptées chez le SARS-CoV-2, notamment celles nécessaires à la reconnaissance des cellules humaines.

Comment le virus reconnaît-il sa cible ? Le modèle clé-serrure

Afin de pouvoir se reproduire et se propager, les virus doivent absolument infecter des cellules hôtes qu'ils transforment en véritables usines de production de virus. Mais, avant de pouvoir se répliquer, les virus doivent reconnaître des types cellulaires spécifiques qui permettront leur multiplication. En effet, les virus n'infectent pas n'importe quelles cellules du corps. Pour reconnaître leurs cibles, ils possèdent à leur surface des protéines qui vont "s'emboîter" à la manière d'une clé sur des récepteurs présents à la surface de leurs cibles et qui agissent comme des serrures. Dans le cas du SARS-CoV-2, c'est la protéine S ou spicule présente à la surface de l'enveloppe du virus qui va jouer le rôle de clé et reconnaître spécifiquement un récepteur particulier : le récepteur ACE2 (pour Angiotensin-Converting Enzyme 2) qui servira de serrure et permettra au virus d'entrer dans la cellule cible.

Quelles sont les cellules et organes ciblés par le SARS-CoV-2 ?

Comme nous l'avons dit dans une de nos capsules, les cellules majoritairement

► Collectif « Diffusons la science, pas le virus » : <http://diffusonslascience.fr/>

Équipe « Biologie de l'infection, mécanismes de virulence »

► Mireille Ansaldi, Julián Bulsico, Raphaël Rachedi, Benjamin Rémy

► Relecture : Étienne Decroly

► Directeurs de publication : Tâm Mignot & Yann Vacher

ciblées par le SARS-CoV-2 sont celles de l'épithélium pulmonaire. Cette spécificité s'explique par la présence abondante à leur surface du récepteur ACE2. Cependant, les cellules pulmonaires ne sont pas les seules à présenter ce récepteur à leur surface. On le retrouve en effet en abondance à la surface de certaines cellules intestinales (principalement les entérocytes) mais également, en abondance variable, à la surface de nombreux autres types cellulaires tels que certaines cellules des vaisseaux sanguins (cellules endothéliales et cellules musculaires lisses), certaines cellules de la peau (lame basale de l'épiderme et follicules pileux) et certaines cellules rénales². On trouve également le récepteur ACE2 sur des cellules du cœur³ et des testicules (cellules de Leydig⁴) ou encore sur les cellules nerveuses⁵.

Cette distribution large du récepteur ACE2 dans le corps pourrait en partie expliquer la multitude de symptômes possibles parfois qualifiés "d'atypiques". Cependant il faut garder en tête que malgré le fait que la présence du récepteur ait été confirmée à la surface de différents types cellulaires, la réplication du virus n'a pas forcément été constatée dans tous les types cellulaires portant le récepteur car les cellules ont des mécanismes naturels pour se défendre des attaques virales (immunité innée, restriction). À ce jour, on ne connaît pas précisément toutes les cellules cibles du SARS-CoV-2. Ceci étant dit, des analyses de cas cliniques récents suggèrent une réplication virale dans le tractus intestinal (*Wong 2020*) et la présence du génome du SARS-CoV-2 a également été détectée dans le liquide cérébro-spinal d'un patient atteint de méningite sévère⁶ indiquant que le virus pourrait également s'attaquer au système nerveux⁵, ce qui permettrait peut être d'expliquer la perte d'odorat chez certains patients.

Comment le virus rentre-t-il dans la cellule ?

Nous l'avons vu précédemment, les coronavirus sont des virus enveloppés par une membrane, par conséquent la fusion avec la membrane de l'hôte est une étape essentielle et critique pour la livraison de l'ARN viral.

Comme le cheval de Troie, le virus trompe son hôte et entre inaperçu. Une fois à l'intérieur, le virus en profite pour libérer son génome et commencer à se répliquer (Figure 1).

Le processus d'entrée se déroule en quatre étapes⁷ :

1. l'adhérence à la surface de la cellule hôte, grâce à l'interaction avec le récepteur ACE2 ;
2. l'internalisation du virus dans une vésicule ;
3. la fusion de l'enveloppe du virus avec la membrane de la vésicule. Toutefois il semble que le virus pénètre dans certaines cellules en fusionnant directement avec la membrane externe de la cellule ;
4. la libération du génome viral à l'intérieur de la cellule hôte.

Le rôle des spicules est très important et va être décrit plus en détail. Dans le cas du coronavirus, la protéine S qui forme les spicules du virus orchestre le processus d'entrée du virus dans les cellules.

Ce processus implique deux clivages de la protéine S par des protéases cellulaires et des changements dans sa structure au cours des différentes étapes.

Plus précisément, la protéine S est composée de deux parties : S1 qui permet la reconnaissance du récepteur et S2 qui est enchâssée dans la membrane du virus et qui induit la fusion avec la membrane de l'hôte pour relarguer le matériel génétique⁸. La protéine S à la surface du virus est inactive et elle est rendue active par une première coupure en S1 et S2 à la surface cellulaire. Dans des conditions standards, le virus est adressé dans des vésicules intracellulaires et ces vésicules fusionnent avec une autre (b), appelé lysosome, qui contient des enzymes dont le rôle est de "digérer" le contenu de la première vésicule. C'est à cette étape que pourrait intervenir la chloroquine.

Dans le cas du coronavirus, les enzymes de l'hôte sectionnent la protéine spicule au niveau d'un second site particulier dans le domaine S2 (c). Cette coupure permet le rapprochement de la membrane du virus et de la membrane de la vésicule de l'hôte (e)⁹. En raison de la proximité entre les deux membranes, la fusion se produit (f). En conséquence, l'ARN est libéré à l'intérieur de la cellule.

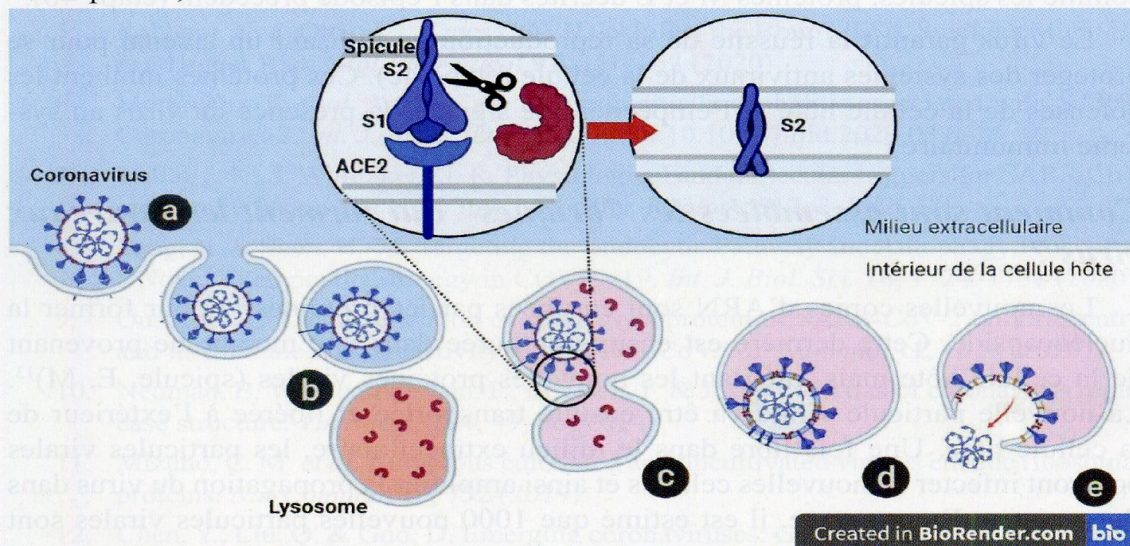


Figure 1 : schéma détaillé de l'étape d'entrée des coronavirus dans la cellule

Usine virale et blocage des défenses

Une fois à l'intérieur de la cellule, une véritable course commence entre le virus et son hôte. Le virus va devoir produire ses protéines, répliquer son matériel génétique et se protéger des attaques de la cellule. Le virus va alors pirater son hôte et le transformer en une usine à virus qui comme son nom l'indique va consister à produire à la chaîne de nouvelles particules virales¹⁰.

Pour cela, après libération du matériel génétique du virus (une molécule d'ARN) dans la cellule, les coronavirus vont exploiter la machinerie de production des protéines de la cellule hôte constituée de gros complexes moléculaires appelés ribosomes (étape 3). Ceux-ci sont capables de lire l'information contenue dans l'ARN pour les convertir en protéines : c'est la traduction. A l'heure actuelle, aucun virus identifié n'est capable de produire un ribosome entier ce qui les rend dépendant de leur hôte pour cette étape¹¹. Pour rendre ce détournement encore plus efficace, les coronavirus n'hésitent pas à empêcher directement la traduction des ARN de l'hôte et ainsi réduire la production de ses protéines (étape 4c)¹²⁻¹⁴.

Les étapes suivantes permettent de fabriquer les nouveaux virions et de recopier le matériel génétique.

Pour répliquer son génome, le virus va produire et utiliser une protéine nommée ARN polymérase¹⁵. Cette dernière est un véritable photocopieur qui va reproduire à la chaîne de nouvelles copies de l'ARN viral (étape 4a). C'est cette protéine qui est ciblée par certains traitements comme le *Remdesivir* ou le *Flavpiravir*. Pour l'aider dans le processus de réplication, une autre protéine vérifie la qualité des nouvelles copies de l'ARN viral produites par la polymérase et corrige les erreurs éventuelles de cette dernière¹⁵. Pour mémoire, les coronavirus ont environ 30000 nucléotides (alors que la grippe en a environ 10 000), la faculté à corriger les éventuelles erreurs de la polymérase d'un si grand génome est une clé essentielle de stabilité¹⁶.

En parallèle, il y a une production massive des protéines de la particule virale comme les spicules, protéines M et E décrites dans l'épisode précédent (étape 4b).

Le virus garantit la réussite de sa reproduction en utilisant un arsenal pour se protéger des systèmes antiviraux de la cellule (étape 4c). Ces protéines inhibent les défenses de la cellule hôte et l'empêchent de signaler la présence du virus au système immunitaire¹²⁻¹⁴.

Comment sont assemblées les "briques" qui forment les nouveaux virus ?

Les nouvelles copies d'ARN sont enrobées par les protéines N pour former la nucléocapside. Cette dernière est ensuite entourée dans une membrane provenant de la cellule hôte mais intégrant les nouvelles protéines virales (spicule, E, M)¹³. La nouvelle particule virale va être ensuite transportée et libérée à l'extérieur de la cellule hôte. Une fois libre dans le milieu extracellulaire, les particules virales pourront infecter de nouvelles cellules et ainsi amplifier la propagation du virus dans l'organisme. En moyenne, il est estimé que 1000 nouvelles particules virales sont produites par cellule.

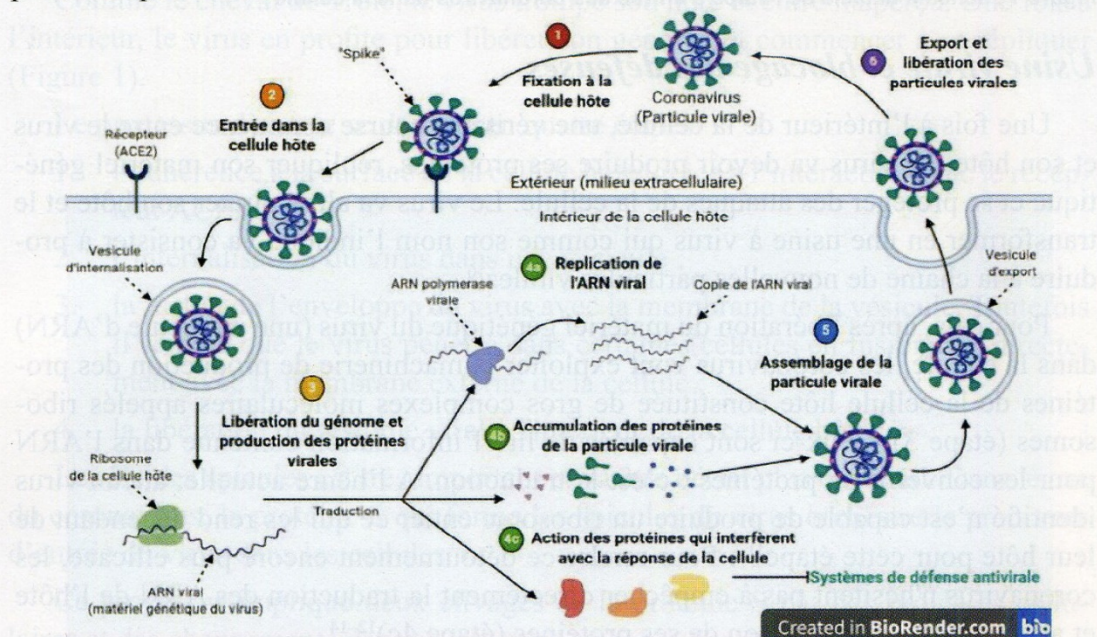


Figure 2 : schéma récapitulatif du cycle d'un coronavirus