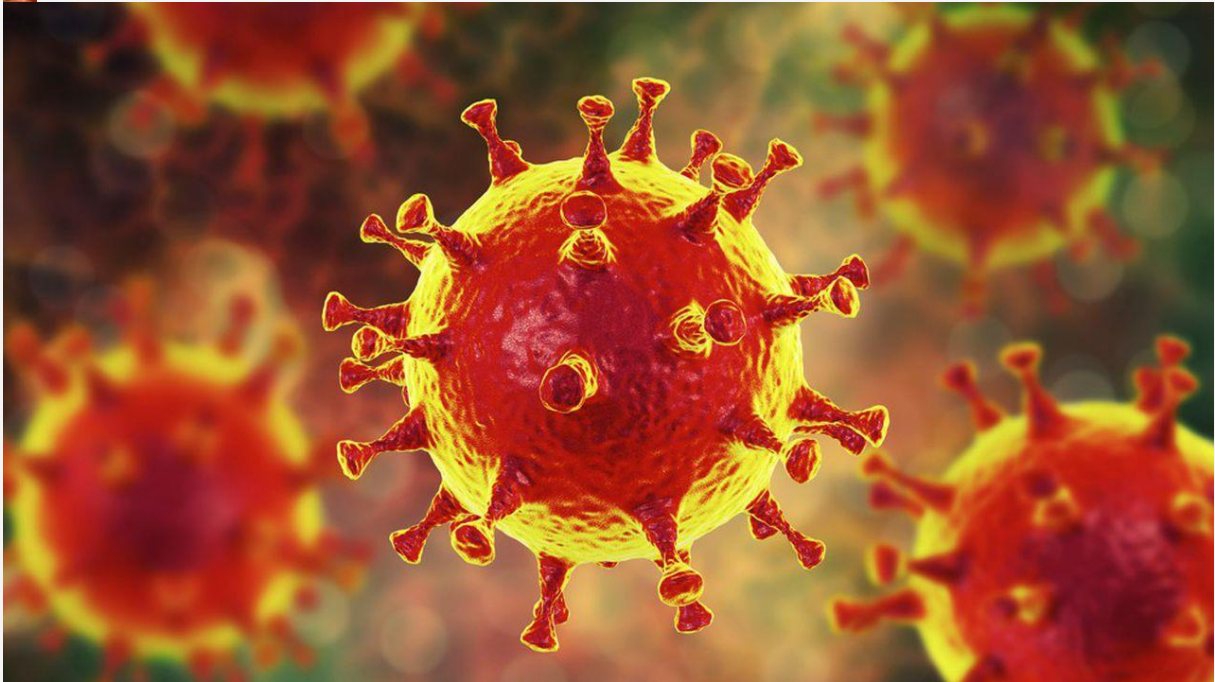


Coronavirus : ce que l'on sait du tueur en 5 questions

Encore inconnu il y a moins de cinq mois, le coronavirus SARS-CoV-2, agent de la maladie Covid-19, a fait depuis l'objet de plusieurs milliers d'études scientifiques. Le point sur ce qu'on sait désormais de lui.



Par Yann Vergo

Il y a moins de cinq mois, le monde ignorait encore tout de son existence. Depuis, le coronavirus SARS-CoV-2 a fait au moins 292.000 morts, dont plus de 80 % en Europe et aux États-Unis.

Parallèlement, la recherche biomédicale s'en est emparée. Quelques 7.000 études scientifiques ont été publiées à son sujet (dans les revues à comité de lecture ou en preprint) et plus de 800 essais cliniques sont en cours dans le monde pour essayer de le contrer. Même s'il subsiste encore des zones d'ombre sur son action dans le corps humain, les chercheurs en savent désormais bien plus long sur son compte. Portrait d'un tueur de masse.

1. Qu'est-ce qu'un coronavirus ?

Comme beaucoup d'autres virus infectieux, tels que les rhinovirus, responsables du rhume, ou les virus de la grippe, dont il existe quatre types (le type A étant le plus dangereux), SARS-CoV-2 est un virus à ARN. Contrairement à un virus à ADN, qui doit d'abord transcrire son ADN en ARN, un virus à ARN peut directement, sitôt qu'il est entré dans une première cellule, utiliser la machinerie de cette dernière pour transformer son ARN en protéines, autrement dit pour fabriquer les éléments de base dont il est constitué et, ainsi, créer par autoréplication plusieurs copies de lui-même.

Parmi ces protéines, l'une intéresse plus particulièrement les chercheurs : la protéine S. Les protéines S ne sont rien d'autre que les spicules qui hérissent l'enveloppe des coronavirus et leur donnent leur apparence de couronne, d'où leur nom. Or cette spicule, ou protéine S, est la clef dont le virus se sert pour entrer à l'intérieur de la cellule.

2. Comment SARS-CoV-2 entre-t-il dans une cellule ?

Qui dit clef dit serrure. La serrure, présente à la surface de la cellule, est double. Il s'agit, d'une part, du récepteur ACE2 et, de l'autre, d'une molécule portant le nom barbare de TMPRSS2. Le premier est une enzyme impliquée dans la constitution d'un des principaux régulateurs de la tension artérielle ; la seconde est une protéase, sorte d'agent nettoyant que le coronavirus SARS-CoV-2 détourne à son profit.

Dans un premier temps, il se sert de sa spicule pour se fixer au récepteur ACE2, TMPRSS2 étant ensuite utilisée pour finaliser et consolider cette fixation. Ainsi solidement arrimé à la surface de la cellule, le coronavirus doit encore en traverser l'enveloppe afin de parvenir à l'intérieur, dans le cytoplasme. Cette traversée se fait par un mécanisme appelé endocytose. Dans l'endocytose, le virus s'entoure d'une petite vésicule, la vacuole, pour passer cette barrière qu'est la membrane cellulaire. « *Comme une toute petite bulle de savon se formant à la surface d'une plus grande et permettant à ce qu'elle enferme de passer à l'intérieur* », compare le chercheur de l'Université Côte-d'Azur Christophe Bécavin, de l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire (IPMC).

Coronavirus : qui sont vraiment les profils risquant des atteintes graves ?

Voilà donc le virus arrivé dans le cytoplasme. Mais il est encore enveloppé dans sa vacuole dont il doit se débarrasser avant de lancer son programme génétique d'auto-réplication. Comment va-t-il procéder ? En provoquant chimiquement une baisse du pH régnant au sein de la vacuole. Cette baisse de pH induit un différentiel avec le pH du cytoplasme, créant ainsi une pression osmotique qui va avoir pour résultat de déchirer la vacuole et permettre au virus d'en sortir. Le tour est joué et, pour l'organisme hôte, les ennuis commencent...

3. Une fois dans la cellule, que fait le coronavirus ?

Il fait ce qu'il est programmé à faire : libérer son matériel génétique, c'est-à-dire son brin d'ARN, afin de s'autorépliquer en de multiples copies qui pourront ensuite

essaimer hors de la première cellule infectée. Chez le coronavirus SARS-CoV-2, contrairement par exemple aux virus de la grippe, l'ARN viral se présente dans le bon sens (il est dit de « sens positif »), ce qui simplifie sa traduction en protéines. « *Ce qui est fabriqué en premier, grâce à la machinerie de la cellule hôte que le virus a détournée à son profit, c'est de l'ARN polymérase* », explique Christophe Bécavin. Cet ARN polymérase, ou RdRp, permettra ensuite au virus de se dispenser d'utiliser la machinerie de sa cellule hôte pour traduire le reste de son génome : il s'est génétiquement affranchi de sa cible.

Dès lors, il peut continuer son travail en toute autonomie, en commençant par fabriquer les protéines de structure, parmi lesquelles la fameuse protéine S, son hameçon à cellule. Ces protéines de structure sont assemblées, plusieurs copies du virus coexistent désormais au sein de la cellule. Elles vont en sortir par un processus inverse de l'endocytose, l'exocytose, et aller infecter, de proche en proche, d'autres cellules de l'organisme.

4. Comment l'infection se généralise-t-elle dans l'organisme ?

Ce n'est pas en vain que les autorités sanitaires nous demandent de porter un masque pour nous protéger la bouche et, surtout, le nez. Dans une étude parue le 23 avril dans la revue « Nature Médecine », les chercheurs de l'IPMC ont montré que c'étaient les cellules de l'épithélium nasal qui étaient en première ligne face à l'agression de Covid-19. Ces cellules cibles sont de deux types : les cellules sécrétrices de mucus et les cellules ciliées dont les cils font circuler ce mucus (chaque jour, un demi-litre de mucus s'écoule depuis notre nez jusqu'au fond de notre gorge !).

Si les cellules de l'épithélium nasal constituent pour le virus sa principale porte d'entrée dans l'organisme, la raison en tient au fait qu'elles sont richement dotées en récepteurs ACE2 et en protéases TMPRSS2, deux protéines qu'elles expriment abondamment : une manne pour le coronavirus, qui trouve dans le nez tout ce qu'il lui faut pour prospérer et s'y installe durablement - d'où le fait que la maladie Covid-19 est particulièrement contagieuse. Mais le nez n'en est pas moins pour lui qu'un point d'entrée.

De là, il part explorer l'ensemble de son domaine, c'est-à-dire les voies respiratoires (et ce, apparemment, sans trop s'arrêter dans la gorge, ce qui explique pourquoi les malades n'ont qu'une toux sèche, venue des profondeurs). Direction les poumons, où ses effets délétères vont être de deux types, directs et indirects. L'effet direct est sur les alvéoles pulmonaires, qui font l'échange entre les gaz inhalés et le sang. Là encore, nul hasard là-dedans : les cellules alvéolaires sont elles aussi très bien dotées en ACE2 et TMPRSS2. Le coronavirus les déforme et les rend non-fonctionnelles, entraînant la redoutée détresse respiratoire qui signe les formes graves de la maladie.

L'effet indirect, c'est la fameuse « tempête cytokinique ». Agressées, les voies respiratoires appellent à l'aide le système immunitaire, qui réagit en y créant de

l'inflammation. Mais il arrive que le système s'emballer et crée de la surinflammation qui, de protectrice, devient à son tour délétère, aggravant les dégâts causés par le virus. Cet emballement est appelé tempête cytokinique du nom des cytokines, ces messagers chimiques que les cellules agressées émettent pour appeler à la rescousse les cellules du système immunitaire. A ce stade, la maladie infectieuse est devenue maladie chronique, et les antiviraux n'y peuvent plus grand-chose.

5. Comment agissent les principaux médicaments testés ?

Si aucun remède pleinement efficace n'a encore été trouvé, les pistes explorées sont nombreuses. L'hydroxychloroquine, dérivé de l'antipaludéen chloroquine, agit en bloquant la baisse du pH de la vacuole, empêchant le virus de passer dans le cytoplasme cellulaire. L'antiviral remdesivir, mais aussi la combinaison d'antirétroviraux lopinavir/ritonavir, et, plus largement, toutes les molécules en «-vir », interviennent à un stade ultérieur du processus d'infection, celui de la réplication. Ils ciblent cet ARN polymérase (RdRp) dont le virus a besoin pour continuer de lire les instructions de son code génétique et fabriquer les protéines qui le composent : le lopinavir/ritonavir, déjà utilisé contre le sida, en empêchant sa création ; le remdesivir, initialement développé contre Ebola, en perturbant son fonctionnement.

Autre molécule en vue (mais qui, contrairement aux précédentes, ne fait pas partie de celles testées dans le cadre de l'essai Discovery), le tocilizumab, entraînant la démission en bloc du comité de surveillance de l'étude jugeant cette communication prématurée. Il s'agit d'un anticorps monoclonal (créé à partir de souris dont le système immunitaire a été « humanisé ») censé apaiser la tempête cytokinique qui se déchaîne au dernier stade de la maladie, quand celle-ci n'est plus essentiellement virale.

Plus précisément, le tocilizumab inhibe l'interleukine 6 (IL6), l'une des cytokines pro inflammatoires en cause dans cet emballement. Jusqu'à présent, ces diverses molécules, et nombre d'autres, n'ont donné que des résultats partiels, pas ou peu significatifs, voire contradictoires d'une étude à l'autre. La belle mécanique de SARS-CoV-2 ne se laisse pas facilement enrayer.

Yann Verdo