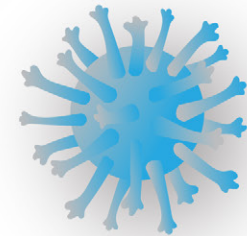
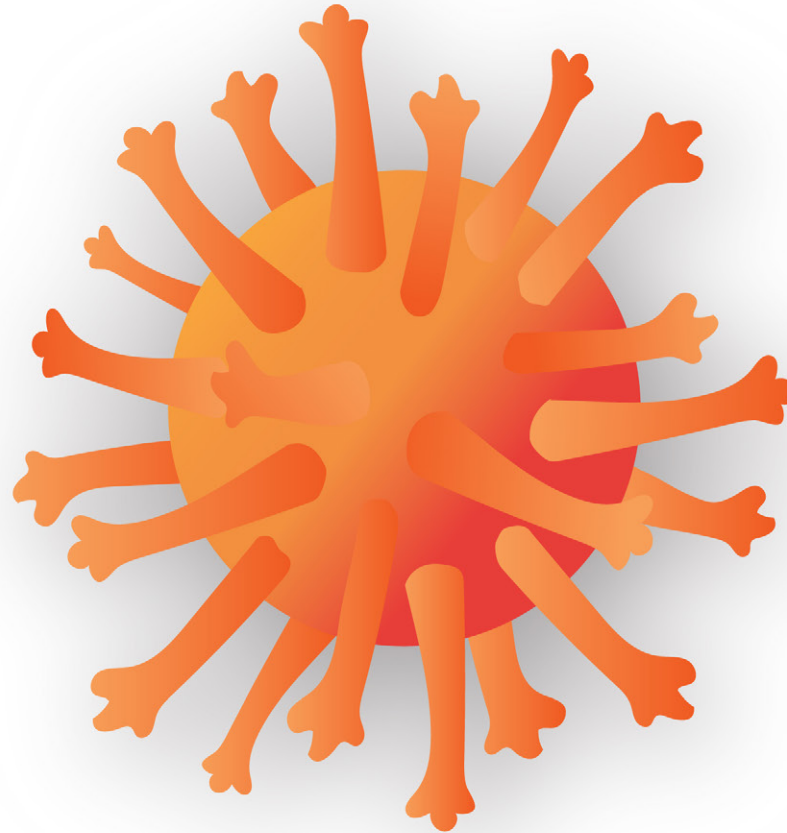
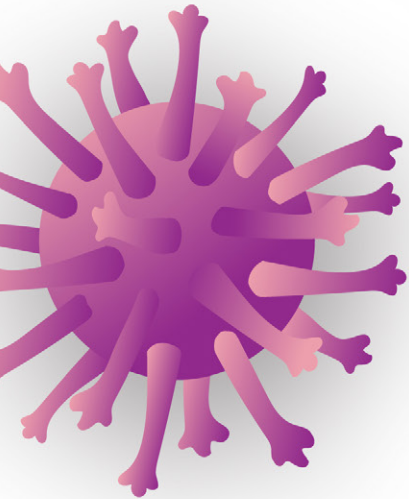


# CORONAVIRUS

## animaux et humains



ÉVOLUTION ET PATHOGÉNÉCITÉ DU VIRUS ET PRÉVENTION DES MALADIES

Coordination de l'édition: Margarida Duarte et Teresa Nogueira

## FICHE DE DONNÉES:

Publié à l'origine sous le titre "Coronavírus dos animais e do Homem: evolução e patogénia do vírus e prevenção de doença, 2020".

Publié avec l'aide de l'APBE - Associação Portuguesa de Biologia Evolutiva, Íngreme Post Production, Lda et INIAV – Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária, I.P.

<https://projects.iniaiv.pt/coronavirus/>

Traduction et adaptation du portugais : Teresa Nogueira (INIAV I.P., cE3c-FCUL, Portugal)

Relecture : KennisTranslations

Révision scientifique de la version française : Graça Belo (CHUV - Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse)

## COORDINATION DE L'ÉDITION:

Margarida Duarte (INIAV – Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária, I.P.; Centro de Investigação Interdisciplinar em Sanidade Animal (CIISA-FMV), Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Portugal);  
Teresa Nogueira (INIAV – Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária, I.P.; ce3c - Centro de Ecologia, Evolução e Alterações Ambientais, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Portugal).

## AUTEURS:

Margarida Duarte (INIAV I.P., CIISA-FMV, Portugal); Teresa Nogueira (INIAV I.P., cE3c-FCUL, Portugal); Ana Botelho, Sandra Cavaco (INIAV I.P., Portugal); Ana Duarte (FMV, ULisboa, CIISA-FMV, Portugal); Patrícia T. Santos (DGAV, Portugal); Rita de Sousa (INSA, Portugal); Sara Portela (Harrogate and District NHS Foundation Trust, Royaume-Uni)

## CONCEPTION GRAPHIQUE ET ILLUSTRATION:

Celina Botelho

# AVANT-PROPOS

*C'est un très beau livre! Il est bien écrit, d'une grande précision scientifique, bien organisé et son graphisme est élégant. Mais le plus impressionnant, c'est la vision holistique de la pathogenèse et de l'écologie des coronavirus que ces vétérinaires, ces biologistes et ces médecins pratiquent si bien dans leur métier : comprendre une maladie infectieuse chez plusieurs animaux et sa relation dynamique avec les humains.*

*Les virus sont des parasites intracellulaires obligatoires, ce qui signifie qu'ils ont besoin d'un hôte pour se répliquer et se disséminer. Cela signifie également que les virus ont coévolué avec d'autres formes vivantes depuis les origines de la vie, et que lorsqu'ils apparaissent chez un nouvel hôte, ce n'est pas dû à une génération spontanée, mais au fait qu'ils ont franchi la barrière d'espèce d'un autre hôte. C'est précisément ce qui s'est passé avec la pandémie actuelle de SARS-CoV-2. Le virus a franchi la barrière d'espèce d'un animal, probablement une espèce de chauve-souris encore non identifiée, et a acquis la capacité d'infecter les humains. Il est à présent passé des humains aux visons, et chez ces derniers, le SARS-CoV-2 est plus virulent que chez les premiers. Cela ne s'arrête pas là, car depuis les visons, il a de nouveau infecté les humains et nous ne savons pas si les visons transmettront le virus à un autre animal. Cette succession d'événements n'est rien d'autre que la nature qui suit son cours, tout est directement ou indirectement lié et constitue l'une des plus grandes leçons de cette pandémie : l'être humain doit respecter la nature.*

*Pour revenir à ce livre, si je me transporte dans le temps, je m'imagine aisément enchanté par sa lecture au lycée ou à l'université, tout comme je le suis aujourd'hui, en tant que scientifique et universitaire expérimenté. C'est un livre pour tous les âges, pour tous les gens qui s'intéressent à la question des maladies infectieuses. Des professeurs et des universitaires s'empresseront certainement de le recommander avec autant d'enthousiasme que je le fais maintenant.*

*Pedro Simas*

# REMERCIEMENTS

Nous remercions ces entités d'avoir financé l'édition originale de ce livre:

APBE - Associação Portuguesa de Biologia Evolutiva; INGREME Post Production, Lda.; INIAV - Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária, I.P.



*This publication is based upon work from COST Action EuroScitizen - Building on scientific literacy in Evolution towards scientifically responsible Europeans, supported by COST (European Cooperation in Science and Technology).*

*COST (European Cooperation in Science and Technology) is a funding agency for research and innovation networks. Our Actions help connect research initiatives across Europe and enable scientists to grow their ideas by sharing them with their peers. This boosts their research, career and innovation.*

[www.cost.eu](http://www.cost.eu)



Funded by the Horizon 2020 Framework Programme of the European Union



*This work is shared under the Creative Commons license CC BY-NC-ND 4.0*  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

# PRÉFACE

Le coronavirus humain le plus récemment découvert – le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (Severe Acute Respiratory Syndrome - SARS-CoV-2) – est certainement le coronavirus le plus célèbre actuellement, car c’est un envahisseur qui a réussi. Identifié pour la première fois fin 2019, il a donné lieu à l’actuelle pandémie de maladie à coronavirus de 2019 (COVID-19) en se propageant sur la planète en quelques mois. Comme certains membres de sa famille, le SARS-CoV-2 peut infecter différents types de cellules humaines, mais les épithéliums des poumons et du larynx sont ses principales cibles : il provoque donc préférentiellement des infections respiratoires. La mortalité associée à la COVID-19 et les impacts sur la santé, l’éducation, l’économie et le bien-être individuel et social, découlant des mesures imposées de contrôle de la pandémie, à savoir le confinement obligatoire, inquiètent actuellement le monde entier, qui tente encore de s’adapter à ce nouveau mode de vie et à la coexistence avec un nouveau virus jusqu’alors inconnu. Pourtant, l’homme et les différentes espèces animales vivent depuis longtemps avec d’autres coronavirus, peut-être inconnus de la plupart des gens, certains tout à fait inoffensifs, d’autres potentiellement mortels.

Cet ouvrage a pour but de rassembler et de diffuser des informations sur l’origine, l’évolution et la pathogenèse des coronavirus des animaux et de l’homme, d’une manière simple et accessible, qui permette de dissiper les doutes et les craintes, et de comprendre les raisons qui sous-tendent les actions visant à prévenir la transmission de ces agents.

Le texte de base du livre est accompagné de deux autres types d’informations dont la consultation est facultative : des informations plus approfondies sur certains des concepts mentionnés (« En savoir plus ») et une liste de questions-réponses, offrant au lecteur la possibilité de clarifier des doutes liés au contenu de chaque section. Cet ouvrage a été réalisé en collaboration avec des techniciens, des chercheurs et des universitaires dans les domaines de la microbiologie, de l’épidémiologie, de la santé animale et de la santé publique.

Au cours de la production et de l’édition de ce livre, un jeu de société composé d’un plateau et de cartes (Beat Corona) a également été créé. Il explore certains des concepts abordés dans ce livre, ainsi que les comportements relatifs à la vie en société et leurs implications dans la transmission des maladies causées par les coronavirus, dont la COVID-19. Ce jeu peut être utilisé comme ressource pédagogique en classe ou comme une simple activité récréative et éducative.

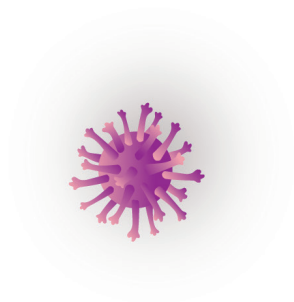
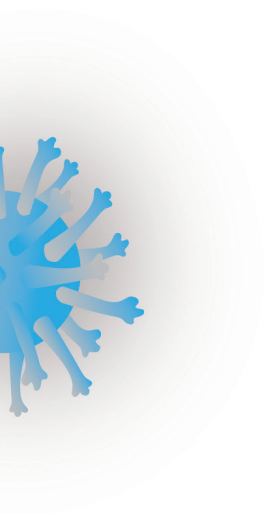
## PUBLIC CIBLE

Ce livre peut être employé comme support pour l'enseignement formel ou non formel, du collège au lycée, dans les domaines des sciences naturelles et de la biologie. Il couvre les sujets suivants: biologie cellulaire, génétique, évolution, microbiologie, pathogènes, principes d'immunologie, transmission des maladies et contrôle des infections.

Il peut également être utilisé dans l'enseignement supérieur en médecine humaine et vétérinaire, biologie, dentisterie, soins infirmiers, biologie, physiothérapie, sciences animales, éducation, sciences biomédicales, pharmacie, etc.

# SOMMAIRE

1. LES CORONAVIRUS.....	07
1.1 DÉCOUVERTE DES CORONAVIRUS.....	07
1.2. POURQUOI LES A-T-ON APPELÉS CORONAVIRUS? MORPHOLOGIE ET CLASSIFICATION TAXONOMIQUE DES CORONAVIRUS.....	07
1.3. CONSTITUTION DES CORONAVIRUS.....	09
1.4. OÙ ET COMMENT LES CORONAVIRUS SE MULTIPLIENT-ILS?.....	11
2. INFECTION À CORONAVIRUS.....	13
2.1. CAPACITÉ D'ÉVOLUTION DES CORONAVIRUS.....	13
2.2. CAPACITÉ DE CERTAINS CORONAVIRUS À INFECTER UNE NOUVELLE ESPÈCE – FRANCHISSEMENT DE LA BARRIÈRE D'ESPÈCE...16	
2.3. MALADIES ANIMALES ET HUMAINES ASSOCIÉES AUX CORONAVIRUS.....	19
2.4. CORONAVIRUS ET APPROCHE « UNE SEULE SANTÉ » (ONE HEALTH).....	27
2.5 TRANSMISSION DU SARS-COV-2.....	27
2.6. SIGNES ET SYMPTÔMES CLINIQUES DE L'INFECTION PAR SARS-COV-2.....	30
2.7. IMPACT DE LA COVID-19 SUR LA SANTÉ PUBLIQUE.....	31
3. DIAGNOSTIC ET MESURES DE PRÉVENTION DES MALADIES À CORONAVIRUS.....	34
3.1. DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE DES INFECTIONS À CORONAVIRUS.....	35
3.2. TESTS SÉROLOGIQUES POUR LES CORONAVIRUS.....	36
3.3. MESURES DE PRÉVENTION DES MALADIES CAUSÉES PAR LES CORONAVIRUS.....	40
3.3.1 Étiquette sociale, distanciation et quarantaine.....	40
3.3.2 Vaccins.....	44
4. LES CORONAVIRUS DANS LE MONDE.....	47
5. ET MAINTENANT?.....	48
6. GLOSSAIRE.....	51
7. RÉFÉRENCES (TEXTE PRINCIPAL).....	53
8. BIBLIOGRAPHIE RECOMMANDÉE.....	57





# 1. LES CORONAVIRUS

## 1.1. DÉCOUVERTE DES CORONAVIRUS

D'après de récentes études sur l'évolution moléculaire, on estime que l'ancêtre commun à tous les coronavirus actuels est apparu il y a environ 293 millions d'années<sup>1</sup>. Cependant, c'est seulement au XXe siècle que le premier cas clinique d'infection à coronavirus a été signalé par des vétérinaires. Il s'agissait d'un chat présentant de la fièvre et une énorme distension abdominale dont on n'a compris que bien plus tard qu'elle était due à un coronavirus félin. Le lien entre certaines maladies enzootiques (maladies qui surviennent avec une certaine fréquence parmi une population animale d'une région géographique donnée) et les coronavirus n'a été établi que dans les années 1930, avec l'identification d'une infection respiratoire chez les poulets, appelée « bronchite aviaire »<sup>2</sup>.

Ainsi, les coronavirus ont d'abord été associés à des infections enzootiques, limitées uniquement à leurs hôtes animaux naturels (ex. : la gastro-entérite transmissible chez le porc ou la péritonite infectieuse chez le chat). Les coronavirus qui n'infectent que des espèces animales circulent dans leurs populations domestiques ou sauvages, se transmettant des animaux infectés aux animaux sensibles. De nombreux coronavirus ne représentent aucune menace pour l'homme. En fait, bien que les coronavirus aient toujours coexisté avec les animaux et les humains, ce n'est que dans les années 60 du siècle dernier qu'ils ont été associés aux rhumes et aux diarrhées légères qui touchent des milliers de personnes chaque année et qui circulent en permanence au sein de la population mondiale. À l'époque, ils ont été reconnus et caractérisés par microscopie électronique<sup>3,4</sup>.

## 1.2. POURQUOI LES A-T-ON APPELÉS CORONAVIRUS ? MORPHOLOGIE ET CLASSIFICATION TAXONOMIQUE DES CORONAVIRUS

Il faut attendre 1965 pour assister au développement et à l'utilisation des techniques de microscopie électronique qui ont permis, pour la première fois, d'observer la structure des coronavirus et donc de les classer scientifiquement. Les images ont révélé une morphologie très spéciale, semblable à une couronne (corona en latin), c'est pourquoi on a commencé à les appeler « coronavirus ». Les pointes qui donnent cet aspect caractéristique sont formées par des protéines virales appelées protéines S (de l'anglais spikes, ou spicules) qui, comme nous le verrons plus tard, jouent un rôle essentiel dans la reconnaissance par le virus des cellules hôtes (animales ou humaines) et dans sa liaison à celles-ci. La taille des différents coronavirus varie entre 80 et 220 nm (nanomètres), ce qui en fait l'un des plus grands virus enveloppés connus. Ils sont cependant environ mille fois plus petits que l'épaisseur d'un cheveu.

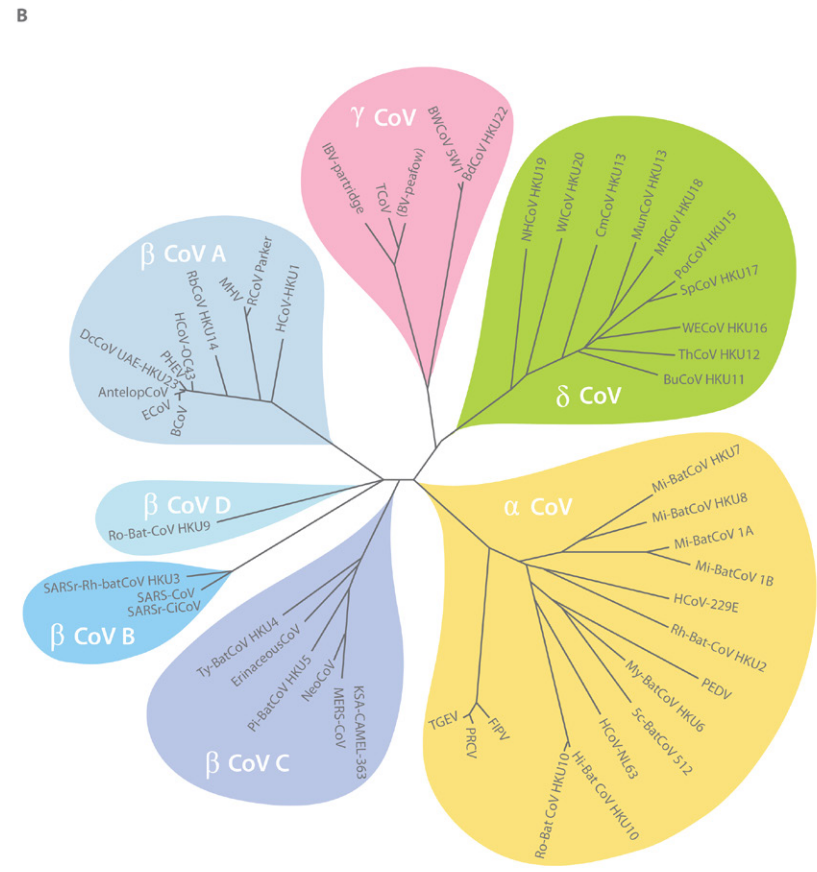
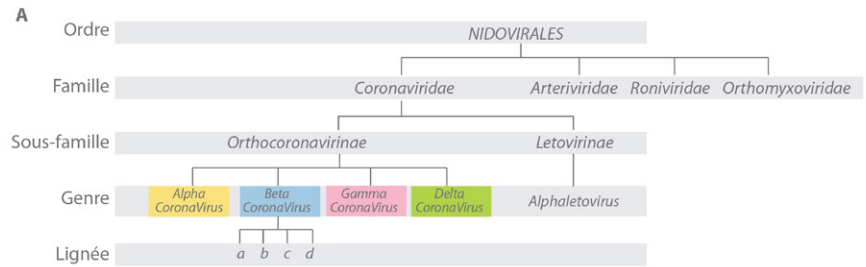


Fig. 1 - Classification phylogénétique des coronavirus (arbre phylogénétique basé sur les séquences partielles du gène de l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) de 50 coronavirus. Adapté de Fenner et White's 2012<sup>6</sup> .



La famille des *Coronaviridae*, appartenant à l'ordre des *Nidovirales* et au sous-ordre des *Cornidovirineae*, est l'une des quelque 170 familles de virus actuellement reconnues par le Comité international de taxonomie des virus (édition 2019). Elle comprend, outre la sous-famille des *Orthocoronavirinae* qui nous occupe dans cet ouvrage, la sous-famille des *Letovirinae*<sup>1</sup>, qui n'est constituée que du genre *Alphaletovirus*<sup>1</sup>.



Le matériel génétique des coronavirus est l'acide ribonucléique (ARN), non segmenté (c'est-à-dire constitué d'une seule molécule d'ARN par particule virale). L'ARN viral est monocaténaire à polarité positive, ce qui signifie qu'il est de lui-même potentiellement infectieux. L'ARN possède une coiffe à l'extrémité 5' et une queue poly-A à l'extrémité 3', qui lui confèrent une stabilité et prolongent sa durée de vie. Les coronavirus présentent l'un des plus grands génomes d'ARN viraux connus, d'une longueur de 27 000 à 32 000 nucléotides<sup>2</sup>. Ce génome est trois fois plus grand que les génomes du virus du syndrome d'immunodéficience humaine (SIDA) et du virus de l'hépatite C, et deux fois plus grand que le génome du virus de la grippe.

En raison de leur exposition à l'extérieur de la particule virale, les protéines S et HE sont les principales cibles du système immunitaire de l'hôte. En fait, ces protéines sont immunogènes, c'est-à-dire qu'elles induisent une réponse immunitaire de la part de l'hôte, la protéine S étant l'antigène dominant et le principal inducteur de la production d'anticorps neutralisants (qui inactivent le virus).



### Comment voit-on et mesure-t-on les virus?

La plupart des virus, comme les coronavirus, ne peuvent être vus qu'au microscope électronique avec un grossissement x 10 000 000. Les virus sont mesurés en nanomètres (nm), où 1 nm est égal à 0,00000001 mètre (m). Le SARS-CoV-2 a un diamètre d'environ 100 nm (0,0000001 m).

### Qu'est-ce que l'ARN et l'ADN?

L'acide ribonucléique (ARN) et l'acide désoxyribonucléique (ADN) sont des macromolécules qui contiennent des instructions génétiques. Tous les êtres vivants possèdent du matériel génétique où sont stockées les informations qui les caractérisent.

Ces informations sont transmises à la descendance dans leur totalité dans le cas des bactéries et des virus, ou en partie dans le cas des organismes à reproduction sexuée. Contrairement aux animaux et aux plantes, dont le matériel génétique est constitué d'une macromolécule à double brin d'acide désoxyribonucléique (ADN double brin ou ADNds), le matériel génétique des virus peut également comprendre de l'acide ribonucléique (ARN). Il existe une grande variété de génomes viraux, certains constitués d'ADN double brin (ADNds) ou simple brin (ADNs), linéaire ou circulaire, et d'autres d'ARN, double brin (ARNdb) ou simple brin (ARNs), à génome unique ou segmenté.

Selon les règles de la taxonomie (domaine scientifique qui hiérarchise, organise et classe les organismes vivants), la famille des *Coronaviridae* a été créée et incluse dans l'ordre déjà existant des *Nidovirales*<sup>5</sup>.

La famille des *Coronaviridae* comprend les sous-familles *Letovirinae* et *Orthocoronavirinae* et, dans cette dernière, les genres *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* et *Gammacoronavirus*, identifiés par des critères génétiques et antigéniques, dont sept seulement infectent l'homme. La figure 1 illustre les relations phylogénétiques entre les alphacoronavirus, les betacoronavirus, les gammacoronavirus et les deltacoronavirus.

## 1.3. CONSTITUTION DES CORONAVIRUS

Les virus sont essentiellement composés de matériel génétique : de l'acide nucléique qui peut être de l'ADN (acide désoxyribonucléique) ou de l'ARN (acide ribonucléique). Ce matériel génétique contient toutes les informations permettant de former de nouveaux virus et est entouré d'un bouclier protecteur de nature protéique, très résistant, appelé « capsid ». Chez les coronavirus, le matériel génétique (le génome viral) est composé d'ARN simple brin (ARNs).

L'acide nucléique et la capside forment la nucléocapside. Les virus qui sont considérés comme des virus nus ne possèdent que ces deux composants et peuvent donc demeurer intacts (infectieux) dans l'environnement pendant de longues périodes, en raison de la résistance de la capside aux agressions. Ce n'est toutefois pas le cas des virus qui, comme les coronavirus, possèdent une structure extérieure supplémentaire, appelée « enveloppe », principalement constituée de lipides (contrairement aux virus nus) et plus vulnérable aux facteurs environnementaux externes. Cette enveloppe provient de la cellule hôte où le virus se réplique (figure 2).

Plusieurs protéines virales sont incorporées à la surface de l'enveloppe. Chez les coronavirus, il y a les protéines S (spicules), qui forment des protubérances à la surface, et les protéines M (matrice) et E (enveloppe), impliquées dans les différentes étapes du cycle réplcatif du virus, à savoir dans l'assemblage des virions (particules virales libres), la formation de l'enveloppe et la pathogenèse virale<sup>7</sup>.

Certains coronavirus, comme le HCoV-HKU19 et le HCoV-OC43, dont nous parlerons plus loin, possèdent également une protéine HE (hémagglutinine estérase) qui n'est pas présente dans le SARS-

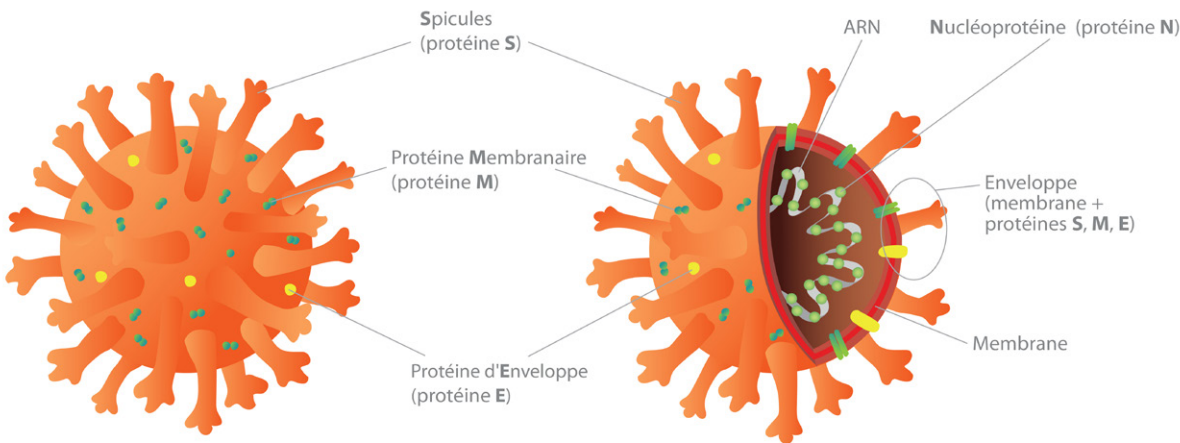


Fig. 2 - Représentation schématique d'un coronavirus.



*Une fois à l'intérieur de la cellule, le génome viral est répliqué et les gènes viraux sont exprimés (transcrits et traduits) à l'aide de la machinerie de la cellule vivante, de sorte que les processus biologiques nécessaires à la production de la progéniture virale sont initiés. Dans le cas des coronavirus, la synthèse de nouveaux virions (ou particules virales) a lieu à l'intérieur du système membranaire de la cellule – le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi – et sont ensuite acheminés vers l'extérieur de la cellule (figure 2)<sup>3</sup>.*



*L'ARN viral du coronavirus est monocaténaire à polarité positive (c'est-à-dire codant). Par conséquent, si, par des procédés physiques ou chimiques artificiels (appelés « transfection »), l'acide nucléique viral est placé à l'intérieur d'une cellule sensible, un cycle réplcatif commence et des virus infectieux sont produits<sup>2</sup>.*



*Les protéines S s'assemblent en trimères, formant une structure qui ressemble à une tulipe, où la base de la tige est insérée dans l'enveloppe et la fleur fait saillie vers l'extérieur. On a récemment découvert qu'il existe 3 zones d'articulation le long du trimère (pied, genou et hanche) qui confèrent une grande flexibilité à la protéine S, favorisant la reconnaissance du récepteur cellulaire<sup>4</sup>.*

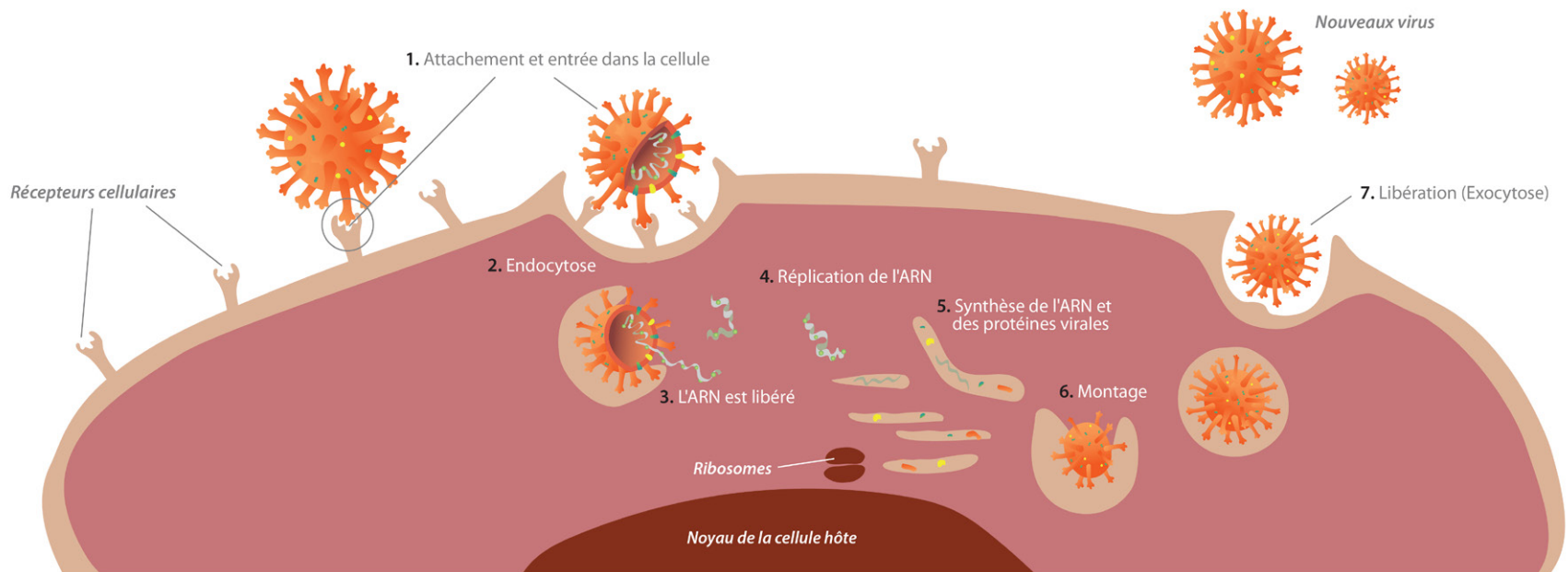
CoV-2, agent de la COVID-19. La protéine S et, le cas échéant, la protéine HE, sont essentielles à la liaison du virus à la cellule cible de l'hôte (figure 3), étape indispensable à l'infection. En raison de la fragilité de l'enveloppe virale, lorsqu'elle est endommagée par l'action de détergents ou de solutions alcooliques qui dissolvent les graisses, les coronavirus ne sont plus reconnus par les récepteurs des cellules cibles et ne parviennent pas à fusionner avec la membrane cellulaire, de sorte que le processus d'infection n'est pas initié. Afin de prévenir et d'éviter les infections, il faut viser ce point faible des coronavirus, et des virus enveloppés en général, en utilisant régulièrement des solutions à base d'alcool à 70 % comme antiseptique cutané et désinfectant des surfaces inertes, comme nous le verrons plus loin.

#### 1.4. OÙ ET COMMENT LES CORONAVIRUS SE MULTIPLIENT-ILS ?

Comme tout autre virus, les coronavirus sont des parasites intracellulaires obligatoires qui maintiennent une association avec leurs hôtes et en dépendent biochimiquement et énergétiquement pour se répliquer. En pénétrant dans une cellule cible de l'hôte sensible, elles mettent à profit sa machinerie cellulaire pour produire de nouvelles particules virales. Ces dernières sont ensuite libérées à l'extérieur et sont capables, à leur tour, d'infecter d'autres cellules encore saines, initiant ainsi un nouveau cycle de réplication. En général, l'hôte ne tire aucun bénéfice de cette infection et peut même être lésé lorsque la maladie infectieuse se développe. L'évolution de l'infection et l'apparition de symptômes et de signes de maladie plus ou moins évidents dépendent de plusieurs autres facteurs, dont la capacité de l'hôte à réagir à l'invasion. La continuité des virus, qui implique leur réplication, dépend également de la survie de l'hôte. Ainsi, le potentiel de transmission des coronavirus est presque toujours associé à une faible virulence virale, c'est-à-dire au fait qu'ils soient peu létaux et provoquent des infections légères ou inapparentes (sans symptômes ou asymptomatiques), comme c'est le cas du rhume. La faible virulence est en soi un avantage adaptatif des coronavirus : le parasite « ne sacrifie pas » son hôte, ce qui favorise la réplication et la propagation à grande échelle. Cependant, le nouveau coronavirus SARS-CoV-2, « tout juste arrivé » chez l'humain, s'est révélé plus agressif que les autres coronavirus connus, probablement parce qu'il n'est pas encore adapté à ce nouvel hôte. La même chose s'est produite avec le SARS-CoV (coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère) et avec le MERS-CoV (coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient) dont nous parlerons plus tard.

Le cycle de vie du virus, ou cycle de réplication virale, commence lorsque le coronavirus, par l'intermédiaire de ses protéines S et HE (si ces dernières sont présentes, comme dans le cas de certains betacoronavirus, mais pas dans le cas du SARS-CoV-2), est reconnu par des récepteurs spécifiques à la surface de la cellule hôte (figure 3).

Le virus du SARS-CoV-2, par exemple, utilise un récepteur cellulaire compatible, appelé ACE2, se trouvant à la surface des cellules des poumons, des vaisseaux sanguins, du cœur et des reins humains, et que l'on peut considérer métaphoriquement comme la « serrure » de la porte reconnue par la « clé » – la protéine S du virus. Comme en réalité il n'y a pas de « porte » pour que le virus entre, après s'être lié au récepteur, le virus pousse



**Fig. 3 - Phases du cycle de réplication des coronavirus :** 1 - Fixation du virus au récepteur cellulaire. 2 - Endocytose. 3 - Digestion des protéines virales et libération de l'ARN viral. 4 - Réplication de l'ARN. 5 - Synthèse des protéines virales. 6 - Assemblage des virions. 7 - Sortie du virus par exocytose.

la membrane externe de la cellule vers l'intérieur, qui l'enveloppe et l'entoure progressivement, l'« avalant » dans une vésicule (endocytose). À l'intérieur, l'enveloppe virale et la nucléocapside sont dissociées et le matériel génétique – l'ARN viral – est libéré directement dans la cellule. L'ARN viral servira ensuite de modèle dans deux processus biochimiques différents pour la synthèse des composants de la nouvelle descendance viral: la synthèse de nouvelles protéines virales et la synthèse de nouvelles molécules d'ARN<sup>8</sup>. Ces deux processus sont appelés respectivement transcription/traduction des protéines virales et réplication de l'ARN viral.

La synthèse des protéines a lieu grâce aux ribosomes de la cellule, de petites structures subcellulaires dont sont dépourvus les virus, où la fabrication des peptides se fait à partir des informations contenues dans le génome viral.



**Combien de particules virales sont-elles produites dans une cellule ?**

Comme pour d'autres coronavirus tels que le virus de l'hépatite de la souris (MHV), on estime que la « taille de la rafale » (le nombre moyen de particules virales nouvellement synthétisées libérées par une seule cellule infectée) est de l'ordre de 10 000 virions par cellule infectée<sup>1</sup>.



La protéine enzymatique ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) est homologue de l'ACE, qui est responsable de la régulation de la pression artérielle par le système rénine-angiotensine. Outre les cellules épithéliales des poumons, des intestins, des reins et des vaisseaux sanguins, l'ACE2 existe également à la surface des cellules des tubes séminifères des testicules, ce qui peut endommager le tissu testiculaire et compromettre la fertilité. Le SARS-CoV-2 utilise ce récepteur cellulaire pour infecter les cellules hôtes, mais d'autres coronavirus se servent de récepteurs différents, par exemple : le MERS-CoV utilise la DPP4 (dipeptidyl-peptidase 4) et les HCoV-229E, TGEV, PEDV, CCoV utilisent l'APN (aminopeptidase N)<sup>5</sup>. La liaison de la protéine S au récepteur est pilotée par des interactions électrostatiques.

## 2. INFECTION À CORONAVIRUS

### 2.1. CAPACITÉ D'ÉVOLUTION DES CORONAVIRUS

Comme nous l'avons vu, l'infection par la plupart des coronavirus dépend de leur reconnaissance spécifique par les récepteurs des cellules cibles d'une espèce hôte donnée (animale ou humaine) (figure 4). Les coronavirus sont donc considérés comme spécifiques de leur hôte.



#### Quelles sont les cellules infectées par les coronavirus?

Les différents coronavirus sont capables d'infecter différentes cellules, généralement des cellules des voies respiratoires ou digestives. Dans le cas de la COVID-19, le SARS-CoV-2 infecte les cellules possédant des récepteurs pour l'enzyme ACE2 compatibles avec la protéine S virale, notamment les cellules épithéliales intestinales et respiratoires, les cellules endothéliales des vaisseaux et du cœur, ainsi que les cellules du rein et du testicule. Le récepteur de l'ACE2 est présent dans la membrane plasmique de toutes ces cellules, et dans le poumon, sa concentration augmente avec l'âge, ce qui contribue à une évolution généralement plus sévère de la maladie chez les personnes âgées.

#### Qu'est-ce qui détermine le tropisme cellulaire et le spectre d'hôtes?

La variation du tropisme cellulaire et la gamme d'hôtes que le virus peut infecter sont principalement attribuées aux caractéristiques de la protéine S, dont dépend l'adhésion à la cellule hôte.

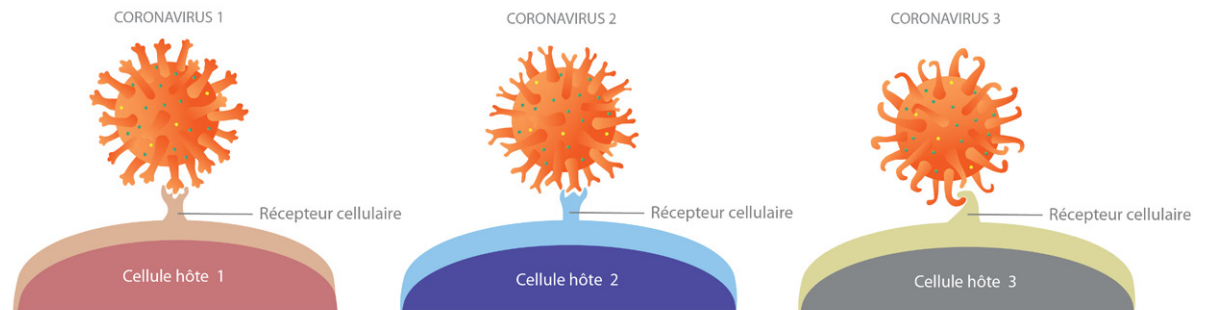


Fig. 4 - Spécificité de la liaison entre la protéine S d'un coronavirus et le récepteur de la cellule hôte.





### Quel est le taux de mutation et d'évolution du SARS-COV-2?

Le taux d'évolution estimé pour le SARS-CoV-2 est de 0,001 nucléotide par an, et le taux de mutation est de 0,000001 nucléotide par cycle de réplication/cycle de réplication virale.

### Pourquoi de nouveaux coronavirus apparaissent-ils périodiquement et qu'est-ce qui favorise ces apparitions?

Les coronavirus, comme les autres virus, évoluent rapidement. C'est un processus inévitable qui ne peut être contrôlé par l'homme. La proximité de l'homme avec des espèces animales dont les habitats naturels sont éloignés, la rencontre artificielle d'espèces animales, la consommation d'espèces exotiques et l'inexistence de pratiques de contrôle sanitaire favorisent les contacts entre les animaux et entre ces derniers et l'homme, ce qui peut entraîner l'émergence de nouveaux virus potentiellement pathogènes.

La réplication du matériel génétique viral est l'une des premières tâches effectuées par les protéines virales nouvellement synthétisées – les ARN polymérases ARN-dépendantes (RdRp) – capables de promouvoir la synthèse de l'ARN à partir d'une matrice d'ARN viral, produisant ainsi de nombreuses copies. La synthèse de molécules d'ARN à partir d'un moule d'ARN est un processus exclusif de certains virus, car il ne suit pas la logique du principe fondamental de la biologie moléculaire, selon lequel le flux d'informations génétiques va de l'ADN à l'ARN et de l'ARN aux protéines.

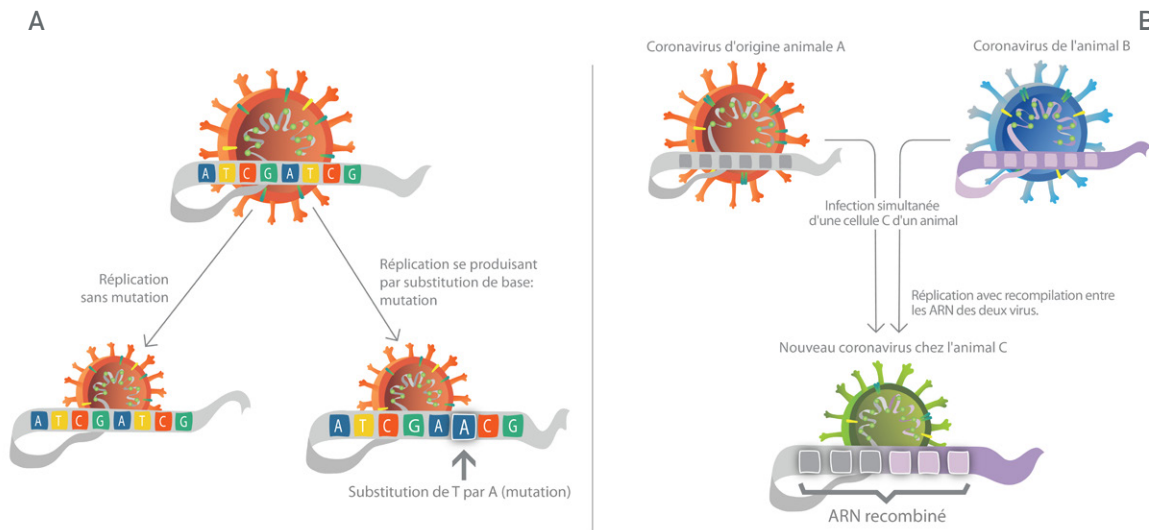


Fig. 5 - Variabilité génétique dans la réplication du génome viral (A - mutation génétique par substitution d'une base ; B - recombinaison par échange de fragments d'ARN de deux virus différents dans la même cellule).



L'enzyme ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) virale est responsable de la synthèse de nouvelles molécules d'ARN et, contrairement à l'enzyme homologue des cellules animales et végétales (ADN polymérase), elle est moins fidèle dans la fabrication de copies du génome viral. En effet, elle ne dispose pas d'une capacité efficace de révision et de correction des erreurs d'incorporation des nucléotides complémentaires dans la molécule matrice, ce qui permet l'apparition de mutations génétiques à un taux très élevé. Le faible taux de correction d'erreurs des coronavirus est le résultat d'un long processus évolutif qui favorise la diversification du génome viral, essentielle à son adaptation et son évolution. Comme il s'agit d'un virus au long génome, l'accumulation d'erreurs conduit à une augmentation de la diversité des protéines qu'il code, et par conséquent, à une évolution accélérée<sup>6,7</sup>.

Pendant la synthèse d'une nouvelle molécule d'ARN à partir d'une molécule matrice, il peut y avoir dissociation du complexe ARN-ARN, suivie d'une réassociation à la molécule matrice homologue du génome de l'autre coronavirus, poursuivant sa synthèse et générant ainsi une molécule recombinante si deux coronavirus différents sont simultanément présents dans la cellule.



Les protéines virales qui formeront la capside (protéines structurales) entourent la nouvelle molécule d'ARN viral formant la nucléocapside de la nouvelle particule virale (noyau). L'assemblage et la maturation des particules virales ont lieu dans le système membranaire de la cellule qui formera l'enveloppe virale et où sont ancrées les protéines transmembranaires virales (S et HE).

Les particules virales sont ensuite transportées vers la surface de la cellule à l'intérieur des vésicules et éjectées vers l'extérieur par un processus d'exocytose. Un très grand nombre de nouveaux virus avec enveloppe est fabriqué. En raison de cette dépendance vis-à-vis du système cellulaire, les virus sont qualifiés de « parasites intracellulaires obligatoires » au sens écologique du terme, car ils mobilisent la cellule qu'ils infectent, la transformant en une usine de production massive de nouveaux virus et en perturbant le fonctionnement normal. Un unique virus peut mettre 10 heures à infecter une cellule et produire des milliers de nouveaux virions en seulement 24 heures. D'où l'expression « devenir viral », couramment utilisée pour désigner une chose, une idée ou une coutume, qui se répand rapidement partout.

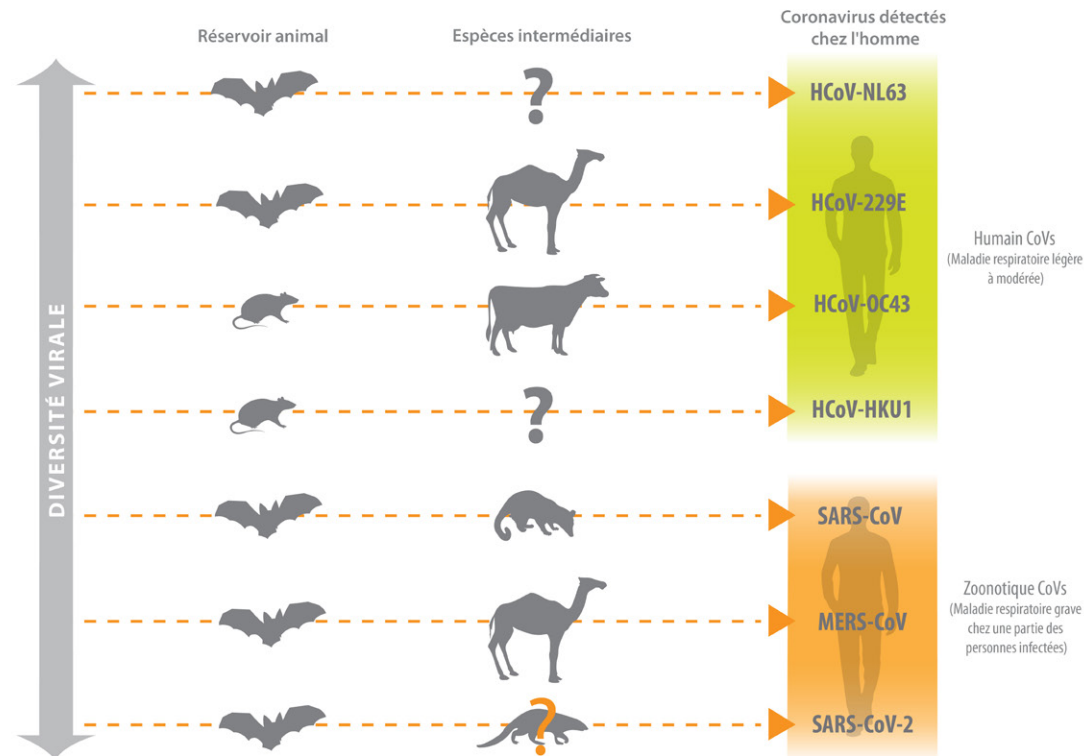


Fig. 6 - Transmission des coronavirus entre les espèces animales et l'homme. La plupart des coronavirus humains sont issus des coronavirus de chauve-souris.

La longue chaîne d'ARN des coronavirus, associée à une capacité réduite à corriger les erreurs de synthèse de nouvelles chaînes d'ARN (mutations génétiques), contribue à la diversification et à l'évolution de leurs génomes au fil du temps. Ainsi, au cours de la réplication de l'ARN pour la production de nouveaux coronavirus, des erreurs aléatoires se produisent souvent et, parmi les virus nouvellement générés, certains diffèrent du virus original qui a servi de modèle (figure 5A). Les virus présentant des mutations défavorables sont désavantagés sur le plan adaptatif et tendent à disparaître de la population virale, mais ceux qui acquièrent des mutations qui les rendent plus adaptés auront tendance à augmenter en nombre et à s'établir dans les populations de leurs hôtes, par sélection naturelle, se perpétuant au fil des générations, favorisant et entraînant l'évolution des coronavirus.

D'autre part, des coronavirus génétiquement différents peuvent également apparaître par un processus appelé « recombinaison », qui se produit lorsqu'une cellule est simultanément infectée par deux coronavirus différents et que ceux-ci mélangent leur matériel génétique. Ainsi, de nouvelles séquences d'ARN viral combinant des segments de matériel génétique provenant de différents coronavirus apparaissent (figure 5B). Le processus de recombinaison moléculaire peut conduire à la production de nouveaux virus ayant la capacité d'infecter de nouveaux hôtes. L'acquisition de cette capacité se produit lorsque des modifications structurelles de la protéine S (la clé) permettent aux coronavirus de s'adapter et de reconnaître de nouveaux récepteurs (serrures), présents dans les cellules des nouveaux hôtes avec lesquels ils entrent en contact.

Lorsque le virus acquiert la capacité d'infecter une espèce différente de celle qu'il parasite normalement, on parle de « franchissement de la barrière d'espèce ». Chez certaines espèces hôtes réservoirs (espèces animales qui hébergent le virus sans qu'il cause de maladie), comme les chauves-souris, la recombinaison entre différents coronavirus se produit à une fréquence élevée<sup>9</sup> et peut éventuellement conduire à la genèse d'une nouvelle version du virus, capable d'infecter de nouveaux hôtes, dont l'homme.

Ainsi, l'association d'une fréquence élevée de mutation et de recombinaison confère aux coronavirus un fort potentiel de variabilité génétique et, par conséquent, une évolution rapide (figure 5). Une fois que le nouveau virus a acquis la capacité d'infecter des espèces différentes, il peut rester en circulation dans les populations d'hôtes sensibles (figure 6) et, en fonction du degré de contagiosité, de la capacité à détecter l'infection et de la mobilité des populations, il peut très rapidement se propager dans différentes régions géographiques.

## **2.2. CAPACITÉ DE CERTAINS CORONAVIRUS À INFECTER UNE NOUVELLE ESPÈCE – FRANCHISSEMENT DE LA BARRIÈRE D'ESPÈCE**

Les animaux jouent un rôle essentiel dans la transmission des maladies infectieuses à l'homme. Ces zoonoses représentent environ 60 % des maladies infectieuses humaines signalées dans le monde et peuvent être causées par des bactéries, des parasites, des champignons ou des virus.

L'émergence d'un nombre croissant de zoonoses dénonce l'existence de pratiques à risque qui favorisent une grande proximité entre les animaux et l'homme. Dans la nature, le passage de la barrière d'espèce est un événement rare, car il nécessite le contact étroit et parfois continu d'une espèce animale infectée avec des individus d'une seconde espèce sensible. Dans le cas des virus, le passage à l'espèce hôte humaine semble souvent impliquer une troisième espèce hôte, appelée «espèce intermédiaire», dans laquelle le virus acquiert éventuellement les «nouvelles capacités» lui permettant de franchir la barrière des espèces. Néanmoins, dans de nombreux cas, le véritable lien entre un animal et l'homme n'est jamais vraiment découvert.

Une chose est sûre, c'est que l'augmentation des interactions entre l'homme et les animaux sauvages accroît de manière exponentielle le risque de nouvelles zoonoses. Ces interactions résultent de l'empiètement de l'homme sur des niches écologiques auparavant inexplorées et préservées, ou du rapprochement forcé entre différentes espèces animales sauvages et/ou entre celles-ci et l'homme par la perte de leur habitat naturel. Les scientifiques estiment qu'il pourrait y avoir environ 800 000 espèces inconnues de virus dans les forêts, les marais, les grottes et autres zones inexplorées du monde et que, en cas de perturbation des écosystèmes où un équilibre existe avec leurs hôtes, ils ont le potentiel de se propager et d'infecter les humains.

Le contact artificiel de différentes espèces animales, très courant sur les marchés d'animaux vivants («marché humides»), et la consommation



#### **Que sont les espèces intermédiaires ?**

Ce sont des espèces qui permettent l'adaptation d'un virus d'un organisme hôte à un autre. Les espèces intermédiaires sont des espèces où se produit une recombinaison de génomes viraux d'origines différentes. Ces nouveaux virus sont ensuite transmis à l'homme par contact ou par ingestion.

#### **Quelles sont les sources d'infection aux coronavirus ?**

Le pouvoir infectieux des coronavirus présents dans l'environnement est très faible en raison de la fragilité des particules virales, en particulier de leur enveloppe externe, qui est principalement constituée de lipides. C'est pourquoi les sources d'infection sont les animaux ou les humains infectés.

#### **Où le SARS-CoV-2 est-il apparu ?**

Les premiers cas cliniques d'infection par le SARS-CoV-2 ont été signalés en décembre 2019 chez des résidents de la province de Wuhan, en Chine. Cependant, des études sérologiques rétrospectives suggèrent que le virus circulait déjà avant<sup>2</sup>.

#### **Quelle est l'origine du SARS-CoV-2 ?**

L'origine du SARS-CoV-2 n'est pas encore totalement élucidée. Bien que le virus ait montré une grande similitude génomique (96,3 %) avec un coronavirus provenant de chauves-souris fer à cheval (*Rhinolophus affinis*) vivant dans le sud-ouest de la Chine, ce virus (Bat-CoV-RaTG13) ne possède pas le même ligand (protéine d'enveloppe) que le SARS-CoV-2. Les recherches menées depuis l'émergence de cette pandémie ont permis d'identifier un coronavirus du pangolin malais (*Manis javanica*) dont la protéine est très similaire à celle du SARS-CoV-2. Le génome du coronavirus du pangolin n'est pas aussi proche du génome du SARS-CoV-2 (91,02 %). On pense donc que les pangolins pourraient être une espèce intermédiaire (où une recombinaison génétique naturelle entre les coronavirus des chauves-souris et des pangolins s'est produite) où le coronavirus a développé la capacité d'infecter les cellules humaines et est entré en contact avec l'homme par la consommation. Il se peut aussi qu'il ait eu lieu une infection de l'homme par un variant viral du coronavirus de chauve-souris qui ne persistait pas dans la nature, qu'il ait été d'abord inoffensif, puis qu'il ait eu transmission interhumaine et augmentation progressive de la virulence du virus.



### Quelle est l'importance des chauves-souris dans la transmission du SARS-CoV-2 par rapport aux autres espèces?

Les chauves-souris ne possèdent aucune particularité liée à leur comportement naturel qui les rendrait plus enclines que d'autres espèces à transmettre des agents pathogènes à l'homme. Cependant, les rongeurs, à l'ordre desquels appartiennent les chauves-souris, constituent le deuxième ordre de mammifères le plus riche en espèces. Environ 1 400 espèces de chauves-souris, toutes susceptibles de transmettre des virus, ont été identifiées dans le monde entier (à l'exception de l'Antarctique), occupant à la fois des zones urbaines et naturelles. En effet, sur Terre, environ une espèce de mammifère sur cinq est une chauve-souris ; certaines ne se trouvent que dans certains endroits, tandis que d'autres sont réparties sur de vastes zones géographiques. Les chauves-souris étant des mammifères, comme les humains, elles ont une relation évolutive plus étroite avec ces derniers, ce qui les rend plus susceptibles d'être des hôtes d'agents zoonotiques que les oiseaux ou les reptiles. L'ordre des rongeurs étant l'un des plus riches en espèces, ils ont tendance à avoir une plus grande variété de virus qui, par conséquent, peuvent atteindre les gens. La diversité et la large répartition géographique des chauves-souris rendent difficile l'identification du groupe de chauves-souris d'où le SARS-CoV-2 pourrait provenir.

### Pourquoi tant de maladies de chauves-souris apparaissent-elles?

Les chauves-souris sont des hôtes/réservoirs, non seulement des coronavirus, mais aussi de nombreux autres virus, comme le virus Ébola, le virus de la rage et le virus de la fièvre hémorragique de Marburg. Tous ces virus, y compris les coronavirus, affrontent les chauves-souris dans une course évolutive, où les virus évoluent continuellement pour échapper au système immunitaire des chauves-souris, et les chauves-souris évoluent pour résister aux infections causées par les virus. Dans le cas des coronavirus, cette course aux armements se traduit par la production d'une panoplie de virus distincts, augmentant ainsi la probabilité que l'un d'entre eux soit capable d'infecter une autre espèce, par exemple l'homme. Les chauves-souris sont également les seuls mammifères capables de voler, ce qui facilite la dissémination des maladies par leurs excréments, où la plupart des virus sont excrétés. La tolérance des chauves-souris aux virus dépasse largement celle des autres mammifères, ce qui en fait des hôtes réservoirs pour de nombreux virus. Bien que les chauves-souris ne développent pas d'infections symptomatiques, elles transmettent des infections. On pense que la résistance naturelle des chauves-souris à l'infection est liée à la libération de grandes quantités d'énergie pendant le vol, qui porte la température du corps à 38-41 °C, soit une température supérieure à celle de la plupart des mammifères. Les agents pathogènes qui ont évolué chez les chauves-souris sont donc capables de supporter ces températures élevées, résistant ainsi facilement à l'augmentation de la température corporelle que notre système immunitaire utilise comme mécanisme pour désactiver les agents pathogènes, et que nous appelons «fièvre».

de viande provenant d'animaux exotiques ou d'animaux domestiques dont l'état de santé est inconnu, permettent le rapprochement d'espèces animales qui, dans des conditions naturelles, n'entreraient jamais en contact les unes avec les autres, favorisant les événements de recombinaison entre les différents virus qui les infectent et la transmission émergente entre espèces. Parmi les animaux commercialisés dans ces lieux figurent souvent des espèces de chauves-souris<sup>10</sup> sur lesquelles sont détectés des coronavirus présentant une remarquable diversité génétique. Ceci augmente considérablement le risque de recombinaison génétique réussie dans la genèse de nouveaux virus, favorisant leur émergence et la possibilité d'une transmission interspécifique.

L'identification des coronavirus capables de provoquer des infections graves chez l'homme n'a eu lieu qu'en 2003, lorsque l'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS ou SARS en anglais) est apparue en Asie et a été attribuée au SARS-CoV. L'adaptation du virus SARS-CoV (originaire des chauves-souris du genre *Rhinolophus*) à l'homme a nécessité le passage par une espèce intermédiaire, la civette (*Paradoxurus hermaphroditus*). La même chose s'est produite en 2012 avec l'émergence d'un autre syndrome respiratoire, le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS), cette fois-ci causé par le coronavirus appelé MERS-CoV, qui provient également des coronavirus des chauves-souris (genre *Pipistrellus*). Dans ce cas, l'espèce intermédiaire identifiée était le dromadaire (*Camelus dromedarius*). L'espèce intermédiaire du SARS-CoV-2, l'agent responsable de la pandémie actuelle de COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) détecté pour la première fois en novembre 2019, n'a pas encore été clairement identifiée. Parmi les différentes possibilités actuellement envisagées figure le pangolin malais (*Manis javanica*), un mammifère appartenant à la famille des Manidae de l'ordre des Pholidota<sup>11</sup>.



L'évolution rapide du génome viral des coronavirus peut entraîner des modifications structurales et de spécificité de la protéine S qui permettent au nouveau virus d'infecter une troisième espèce hôte. Dans le cas du SARS-CoV-2, un coronavirus a été découvert chez le pangolin malais, un petit mammifère appartenant à l'ordre des Pholidota, qui vit dans les zones tropicales d'Asie, dont la protéine S présente une grande similitude avec la protéine S du SARS-CoV-2, bien que le reste du matériel génétique présente une similitude plus faible de seulement 90 %. D'autre part, l'ARN du virus SARS-CoV-2 présente 96 % de similitude avec l'ARN du virus provenant d'une chauve-souris (*Rhinolophus*) habitant les grottes du Yunnan, en Chine. Cependant, la région de la protéine S (clé) du virus de la chauve-souris n'est pas compatible avec le récepteur (serrure) des cellules humaines, de sorte que ce virus n'est pas en mesure d'infecter directement les humains<sup>9</sup>.



Le développement de la péritonite infectieuse féline (PIF) semble être directement lié à la modification du tropisme cellulaire du FCoV, qui passe des entérocytes aux monocytes/macrophages. Les monocytes infectés présentent une affinité particulière pour les endothéliums veineux des différentes séreuses (épiploon, plèvre, méninges). Bien que la réponse immunitaire mise en place dans les infections à FCoV soit préférentiellement cellulaire, le déclenchement d'une réponse humorale intense favorise la dissémination virale et déclenche un processus d'hy-persensibilité de type III, avec formation de complexes antigène-anticorps qui s'accumulent dans les endothéliums vasculaires, provoquant une réaction inflammatoire exagérée et la formation d'œdèmes (forme effusive de la PIF). L'œdème de la cavité abdominale est caractéristique de la PIF. Cependant, les chats capables de développer une réponse immunitaire à prédominance cellulaire résistent davantage au développement de la forme effusive de la PIF. Dans cette forme « sèche » de PIF, les animaux mettent en place une réponse cellulaire qui est partiellement efficace pour contenir la propagation organique du virus et sont donc en mesure de limiter la réplication virale à certains organes<sup>10,11</sup>.

En général, la virulence initiale des agents pathogènes émergents tend à diminuer avec le temps, en raison de la réponse immunitaire de l'hôte et de la sélection de souches moins agressives.

Étant donné la grande variabilité génétique des coronavirus respiratoires, qui est un avantage adaptatif qui leur permet d'échapper au système immunitaire de l'hôte, l'immunité acquise par des contacts antérieurs ne protège pas les hôtes contre les nouveaux coronavirus, ce qui assure la disponibilité permanente d'hôtes susceptibles d'être infectés et la perpétuation du virus dans la population.

Ce mécanisme est un exemple de coévolution entre le virus et l'hôte. La sélection naturelle favorise les virus (parasites) possédant différents antigènes de surface (protéines S et HE), tandis que le système immunitaire de l'hôte subit une pression sélective pour produire une réponse immunitaire protectrice spécifique du virus présent lors de l'infection. L'accumulation de mutations et de variabilité génétique de part et d'autre nourrit cette course aux armements évolutive.

### 2.3. MALADIES ANIMALES ET HUMAINES ASSOCIÉES AUX CORONAVIRUS

Les coronavirus infectent principalement les oiseaux et les mammifères et provoquent diverses maladies graves dont l'impact économique sur les élevages de bovins, porcs, équidés, lapins, poulets, canards et dindes peut se révéler considérable. Ils affectent également les animaux de compagnie tels que les chiens et les chats, et plusieurs espèces sauvages, comme les furets et les visons, entre autres.

Les alphacoronavirus et les betacoronavirus se retrouvent principalement chez les mammifères tels que les chauves-souris, les rongeurs, les civettes et les humains, tandis que les gammacoronavirus et les deltacoronavirus infectent principalement les oiseaux, bien que certains d'entre eux puissent également infecter les mammifères.

Le bétail et les animaux de compagnie sont les hôtes naturels de nombreux coronavirus. Il y a notamment des coronavirus présents chez les chiens, les chats, les furets, les bovins, les porcs, les poulets et les dindes.

Les chiens sont infectés par deux coronavirus distincts. Un coronavirus entérique canin (CCoV), génétiquement apparenté au coronavirus félin (FCoV) et à un coronavirus porcine (TGEV), infecte chaque année des chiens (*Canis lupus familiaris*) dans le monde entier. Il provoque généralement une gastro-entérite légère caractérisée par une diarrhée, touchant principalement les chiots de moins de 1 mois et demi. Ce coronavirus infecte également les renards (*Vulpes vulpes*), les chiens viverrins (*Nyctereutes procyonoides*) et les chats sauvages (*Felis silvestris silvestris*)<sup>9</sup>. Il existe deux génotypes de CCoV (type I et II). Le CCoV-II est né de différents épisodes de recombinaison entre des coronavirus encore non identifiés et le virus de la gastro-entérite transmissible du porc (TGEV)<sup>12</sup>. La taxonomie du variant actuel du CCoV-II distingue le CCoV-IIa et le CCoV-IIb sur la base de la participation génétique du TGEV dans le génome du virus. Le CCoV-IIa est également appelé CCoV pantropic en raison de sa capacité à induire chez le chien une maladie systémique qui ne se limite pas à l'appareil digestif.

L'utilité de la vaccination contre le CCoV est controversée car la maladie est généralement bénigne et survient avant la période recommandée pour la vaccination.

L'autre coronavirus canin (CRCoV) a un tropisme respiratoire et, lorsqu'il est associé à d'autres agents viraux ou bactériens, il induit une maladie infectieuse très contagieuse chez le chien, connue sous le nom de « toux du chenil »<sup>13</sup>. Cette maladie est présente en Europe, en Amérique du Nord et en Asie. Le CRCoV est étroitement lié au coronavirus bovin (BCoV) et au HCoV-OC43 humain. Il n'existe pas de vaccin contre le CRCoV, mais son utilité est controversée car la maladie est généralement bénigne et survient avant la période recommandée pour la vaccination.

Les chats sont susceptibles d'être infectés par plusieurs coronavirus autres que les coronavirus félines, notamment les coronavirus canins, les coronavirus porcins (TGEV) et les coronavirus humains (HCoV-229E et SARS-CoV-2). Le coronavirus félin (FCoV) est très contagieux et sa prévalence est très élevée dans les populations à forte densité, par exemple, dans les chatteries et les refuges pour chats. Il existe deux sérotypes, le type I et le type II. Ce dernier résulte d'une recombinaison entre le FCoV sérotype I et le CCoV, et diffère par le gène codant pour la protéine S. La grande majorité des infections à coronavirus félines (FCoV) chez le chat sont bénignes et donnent lieu à des formes cliniques qui ne sont pas détectées ou qui provoquent une diarrhée légère résultant d'une entérite bénigne. Cependant, environ 5 à 10 % des chats infectés par les FCoV développent des infections plus graves, en raison du déplacement du tropisme viral de l'épithélium intestinal vers les macrophages (cellules différenciées des monocytes, une sous-population de globules blancs). Il en résulte une maladie systémique pouvant être fatale, caractérisée par une péritonite, qu'on appelle péritonite infectieuse féline (PIF). La gravité de la PIF est due à une réponse immunitaire excessive, car les anticorps produits, au lieu d'être protecteurs, compliquent l'état de l'animal infecté. Des facteurs viraux, tels que des mutations génétiques, et des facteurs liés à l'hôte, tels que son incapacité à mettre en place une réponse immunitaire cellulaire adéquate, sont à l'origine de la modification du tropisme cellulaire du FCoV. Ces deux pathotypes diffèrent par leur tropisme cellulaire, définissant deux tableaux cliniques profondément distincts avec des pronostics différents<sup>14</sup>. Les vaccins induisant des anticorps étant contre-productifs

pour la PIF, un vaccin nasal a été produit pour stimuler les immunoglobulines A (IgA) des muqueuses. Ce vaccin ne s'est avéré protecteur que lorsqu'il était administré avant le contact avec le FCoV, ce qui est extrêmement compliqué dans les régions où la maladie est endémique.

Le coronavirus du vison (MCoV-1) et le coronavirus du furet (FRCoV) sont génétiquement apparentés. Le MCoV-1 est responsable d'une gastro-entérite catarrhale des jeunes visons, causant une morbidité élevée mais une faible mortalité. Le FRCoV est l'agent étiologique de l'entérite épizootique catarrhale présentant, comme le FeCoV, deux biotypes : (i) le coronavirus entérique du furet (FRECV), associé à une maladie diarrhéique contagieuse et (ii) le coronavirus systémique du furet (FRSCV) responsable d'une maladie systémique du furet similaire à la PIF chez le chat.

Le coronavirus bovin (BCoV) a été identifié en 1973 aux États-Unis et est responsable de trois syndromes cliniques de gravité différente chez les bovins : deux maladies digestives (diarrhée du veau et dysenterie hivernale) et une maladie respiratoire associée ou non à d'autres agents infectieux bactériens et viraux. Comme l'infection des veaux survient au cours des premiers jours de vie, la protection des animaux est obtenue par le biais de la vaccination des mères pendant la gestation, par immunité passive, à travers le colostrum, ou de la vaccination intranasale des veaux le premier jour de vie avec des vaccins atténués.

Le BCoV est donc un exemple paradigmatique de la capacité des coronavirus à infecter différents hôtes. La grande similarité génomique (96 %) du BCoV avec le coronavirus humain HCoV-OC43 suggère un épisode lointain de transmission zoonotique du BCoV à l'homme. Grâce à l'analyse de l'horloge moléculaire de ces deux virus, on estime que le virus ancestral commun le plus récent est apparu vers 1890<sup>15</sup>, année où une pandémie de maladie respiratoire s'est effectivement déclarée chez l'homme.

Le BCoV est non seulement apparenté au HCoV-OC43, qui provoque des maladies digestives et respiratoires chez l'homme, mais aussi au PHEV (virus de l'encéphalomyélite hémagglutinante porcine), au coronavirus du cheval (ECoV) et au coronavirus respiratoire du chien (CRCoV).

Les porcs sont des hôtes sensibles à six coronavirus différents qui provoquent des maladies intestinales et respiratoires. Parmi ceux-ci, le virus de la gastro-entérite transmissible (TGEV), le virus de la diarrhée épidémique porcine (PEDV), le virus du syndrome de la diarrhée aiguë porcine (SADSV) et le deltacoronavirus porcin (PDCoV) induisent chez les porcs des maladies digestives de différentes gravités. La détection d'anticorps contre le TGEV chez plusieurs espèces de carnivores sauvages et domestiques, y compris les chiens et les chats, suggère qu'ils pourraient être sensibles à l'infection par ce coronavirus. Le PEDV provoque une diarrhée aqueuse, des vomissements, de l'anorexie et de la déshydratation chez les porcelets âgés de moins de 2 semaines. C'est pourquoi la vaccination est généralement pratiquée chez les truies gestantes pour immuniser les porcelets via le colostrum. Le coronavirus respiratoire porcin (PRCoV) est apparu après le TGEV par le biais de délétions génétiques du virus entérique dans le gène codant pour la protéine S, ce qui a permis au virus de passer d'un tropisme entérique

à un tropisme et un mode de transmission presque exclusivement respiratoire<sup>16</sup>. Le PRCoV présente également une grande similitude génétique avec le CCoV et le FCoV<sup>17</sup>. Le deltacoronavirus porcin (PDCoV), comme le PEDV et le SADS, sont des agents pathogènes émergents. Le virus de l'encéphalomyélite hémagglutinante porcine (PHEV) provoque généralement des vomissements et une maladie débilitante et/ou une encéphalite chez les nouveau-nés.

Bien que d'autres oiseaux sauvages puissent contribuer au maintien du virus dans l'environnement, l'hôte naturel du virus de la bronchite infectieuse (VBI, le premier coronavirus animal à avoir été identifié) est le poulet. La bronchite infectieuse est considérée comme l'une des maladies aviaires les plus préoccupantes en raison de ses implications sur la mortalité, la croissance des animaux et le commerce national et international. Ce coronavirus provoque des maladies respiratoires et rénales, mais il peut également affecter le système reproducteur des poulets. Comme les autres coronavirus, le VBI présente une capacité de dissémination et de changement génétique rapide, en raison de fréquents épisodes de mutation et de recombinaison. Des vaccins inactivés, atténués et recombinants contre le VBI sont actuellement disponibles. Les vaccins inactivés, comme dans de nombreuses autres maladies, induisent une réponse immunitaire faible par l'intermédiaire des anticorps, ce qui nécessite l'administration de plusieurs doses de vaccin. Les vaccins vivants modifiés contenant les souches les plus courantes sont administrés dans l'eau ou par pulvérisation. Dans ce cas, l'ingestion a lieu pendant le brossage des plumes (toilette), et le premier jour de vie ou au cours de la première semaine. La revaccination dépend de la durée de vie moyenne des animaux. Le coronavirus de la dinde (TCoV) est génétiquement très similaire à l'IBV bien qu'il soit considéré comme une nouvelle espèce virale<sup>18</sup>.

VIRUS	Sigle	Groupe	Type de maladie
<b>VIRUS ANIMAUX DOMESTIQUES</b>			
Virus de la gastro-entérite transmissible	TGEV	$\alpha$ -CoV	Entérique
Coronavirus respiratoire porcin	PRCoV	$\alpha$ -CoV	Respiratoire
Virus de la diarrhée épidémique porcine	PEDV	$\alpha$ -CoV	Entérique
Virus de l'encéphalomyélite hémagglutinante porcine	HEV	$\beta$ -CoV	Entérique et neurologique
Coronavirus bovin	BCoV	$\beta$ -CoV	Entérique et respiratoire
Coronavirus équin	ECoV	$\beta$ -CoV	Entérique
Virus de la bronchite infectieuse	IBV	$\gamma$ -CoV	Respiratoire
Coronavirus de la Turquie	TCoV	$\gamma$ -CoV	Entérique
Coronavirus porcin HKU15	PorCoV HKU15	$\delta$ -CoV	Entérique



Coronavirus canin	CCoV	$\delta$ -CoV	Entérique
Coronavirus respiratoire canin	CRCoV	$\beta$ -CoV	Respiratoire
Coronavirus félin	FeCoV	$\alpha$ -CoV	Entérique et systémique (péritonite)
<b>VIRUS ANIMAUX SAUVAGES</b>			
Coronavirus de la chauve-souris Grand rhinolophe HKU10	Hi-BatCoV HKU10	$\alpha$ -CoV	Asymptomatique
Coronavirus de la chauve-souris Miniopterus 1A	Mi-BatCoV 1A	$\alpha$ -CoV	Asymptomatique
Coronavirus de la chauve-souris Miniopterus 1B	Mi-BatCoV 1B	$\alpha$ -CoV	Asymptomatique
Coronavirus de la chauve-souris Miniopterus HKU	Mi-BatCoV HK	$\alpha$ -CoV	Asymptomatique
Coronavirus de la chauve-souris Miniopterus HKU8	Mi-BatCoV HKU8	$\alpha$ -CoV	Asymptomatique
Coronavirus de la chauve-souris Myotis HKU6	My-BatCoV HKU6	$\alpha$ -CoV	Asymptomatique
Coronavirus de la chauve-souris Rhinolophus HKU2	Rh-BatCoV HKU2	$\alpha$ -CoV	Asymptomatique
Coronavirus de la chauve-souris Rousettus HKU10	Ro-BatCoV HKU10	$\alpha$ -CoV	Asymptomatique
Coronavirus 512 de la chauve-souris Scotophilus	Sc-BatCoV 512	$\alpha$ -CoV	Asymptomatique
Coronavirus de la chauve-souris Rousettus HKU9	Ro-BatCoV HKU9	$\beta$ -CoV	Asymptomatique
Virus de l'hépatite murine	MHV	$\beta$ -CoV	Hépatique; Entérique; rénal; CNS
Coronavirus de la civette des palmiers lié au SARS	SARSr-CiCoV	$\beta$ -CoV	Inconnu
Coronavirus de la chauve-souris Rhinolophus lié au SARS	SARSr-Rh-BatCoV HKU3	$\beta$ -CoV	Asymptomatique
Coronavirus de l'antilope des sables	Antelope CoV	$\beta$ -CoV	Inconnu
Néoromiciecoronavirus de la chauve-souris Capensis	NeoCoV	$\beta$ -CoV	Inconnu
Coronavirus du dromadaire EAU - HKU23	DcCoV UAE-HKU23	$\beta$ -CoV	Inconnu
Coronavirus hérisson européen	ErinaceousCoV	$\beta$ -CoV	Inconnu
Coronavirus du vison 1	MCoV-1	$\alpha$ -CoV	Entérique
Coronavirus du furet *	FRCoV	$\alpha$ -CoV	Entérique
Coronavirus du grand dauphin (BdCoV) HKU22	BdCoV HKU22	$\gamma$ -CoV	Inconnu

Coronavirus du béluga SW1	BWCoV SW1	$\gamma$ -CoV	Inconnu
Coronavirus du bulbul HKU11	BuCoV HKU11	$\delta$ -CoV	Inconnu
Coronavirus commun des landes HKU21	CMCoV HKU21	$\delta$ -CoV	Inconnu
Coronavirus du shama HKU18	MRCoV HKU18	$\delta$ -CoV	Inconnu
Coronavirus du capucin HKU13	MuCoV HKU13	$\delta$ -CoV	Inconnu
Coronavirus du héron nocturne	NH HKU19	$\delta$ -CoV	Inconnu
Coronavirus du moineau HKU17	SpCoV HKU17	$\delta$ -CoV	Inconnu
Coronavirus de la grive KHU12	ThCoV HKU12	$\delta$ -CoV	Inconnu
Coronavirus du zosterops du Japon HKU16			
Coronavirus du canard siffleur HKU20	WiCoV HKU20	$\delta$ -CoV	Inconnu
VIRUS HUMAINS	HCoV-229E	$\alpha$ -CoVs	Mild respiratory disease of the upper respiratory tract. In the elderly and immunocompromised pneumonia may occur
Coronavirus humain NL63	HCoV-NL63	$\alpha$ -CoV	Maladie respiratoire légère des voies respiratoires supérieures. Chez les personnes âgées et immunodéprimées, une pneumonie peut survenir.
Coronavirus humain 229E	HCoV-229E	$\alpha$ -CoV	Maladie respiratoire légère des voies respiratoires supérieures. Chez les personnes âgées et immunodéprimées, une pneumonie peut survenir.
Coronavirus entérique humain 4408	HCoV-4408	$\beta$ -CoV	Maladie entérique légère à modérée chez la plupart des personnes infectées.
Coronavirus humain OC43	HCoV-OC43	$\beta$ -CoV	Maladie respiratoire légère des voies respiratoires supérieures. Chez les personnes âgées et immunodéprimées, une pneumonie peut survenir.
Coronavirus humain HKU1	HCoV-HKU1	$\beta$ -CoV	Maladie respiratoire légère des voies respiratoires supérieures. Chez les personnes âgées et immunodéprimées, une pneumonie peut survenir.
Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère	SARS-CoV	$\beta$ -CoV	Maladie respiratoire aiguë chez une partie des personnes infectées.
Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient	MERS-CoV	$\beta$ -CoV	Maladie respiratoire aiguë chez une partie des personnes infectées.
Syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2	SARS-CoV-2	$\beta$ -CoV	Maladie respiratoire aiguë chez une partie des personnes infectées.

$\alpha$ -CoVs - *alfacoronavirus* ;  $\beta$ -CoVs - *betacoronavirus* ;  $\delta$ -CoVs - *deltacoronavirus* ;  $\gamma$ -CoVs - *gammacoronavirus*

\* Également considéré comme un animal domestique

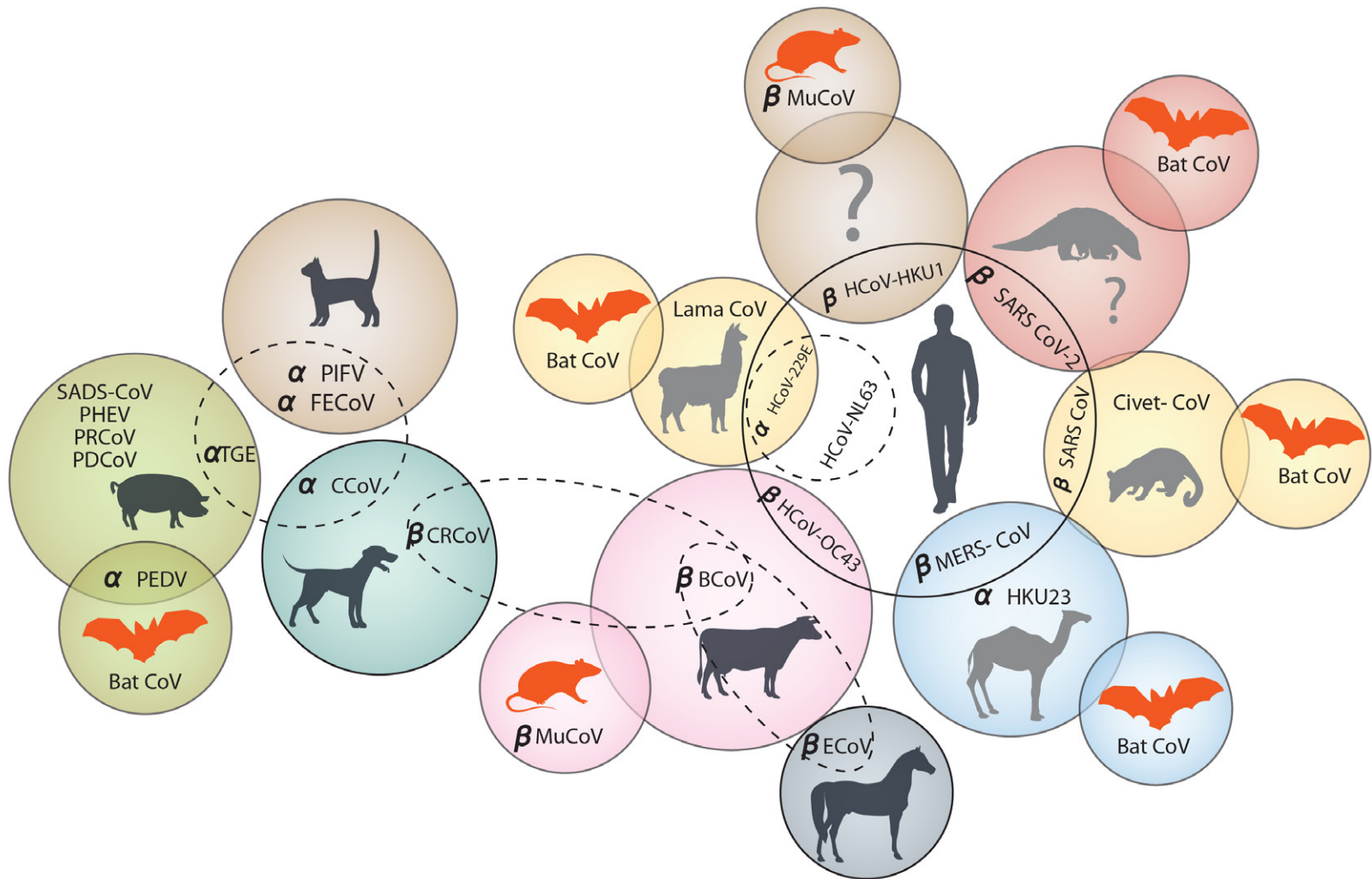


Fig.7 - Diagramme illustrant les chaînes de transmission des coronavirus des chauves-souris et des rongeurs (hôtes réservoirs, représentés en orange) aux hôtes sensibles (représentés en noir), en passant ou pas par des espèces intermédiaires (représentées en gris). Les cercles en pointillés regroupent les coronavirus de différentes espèces animales présentant des relations génétiques étroites. Adapté de Duarte et al. 2020 <sup>24</sup>.

L'étroite relation génétique entre les coronavirus de différentes espèces animales permet non seulement de retracer leur histoire évolutive (ex. : découvrir que le BCoV a évolué à partir d'un coronavirus de souris), mais aussi de comprendre la capacité de certains coronavirus à infecter plusieurs espèces (exemple du TGEV), et à franchir la barrière des espèces (figure 7). Cela est dû à l'interaction dynamique et efficace des coronavirus avec leurs hôtes.

L'identification des espèces animales réservoirs de coronavirus s'est activement développée depuis l'identification du SARS-CoV et du MERS-CoV<sup>19</sup>, avec une attention particulière portée aux différentes espèces de chauves-souris. Très récemment, en 2020, six autres nouveaux coronavirus ont été identifiés chez des chauves-souris capturées au Myanmar (Asie du Sud-Est), mais sans lien avec le SARS, le MERS ou la COVID-19.

Bien que de nombreux coronavirus soient reconnus chez les espèces animales domestiques et sauvages, nombre de ces infections sont toutefois sous cliniques, se manifestant sans l'apparition de symptômes ou de signes de maladie et passant donc inaperçues.

Bien qu'apparemment sains, les animaux ou les personnes asymptomatiques peuvent excréter des coronavirus, devenant ainsi des agents actifs de la propagation et de la dissémination de la maladie. La dynamique et l'efficacité des coronavirus en tant que parasites permettent à certains d'entre eux de provoquer des infections chez plus d'une espèce hôte.

La plus fréquente des maladies humaines causées par les coronavirus est le rhume<sup>20</sup>. Plusieurs coronavirus circulent dans la population mondiale et provoquent de légères infections des voies respiratoires supérieures (HCoV-229E<sup>21</sup>, HCoV-HKU1<sup>22</sup>, HCoV-NL63 et HCoV-OC43<sup>23</sup>). Moins souvent, ces mêmes coronavirus peuvent également infecter les voies respiratoires inférieures et provoquer des bronchopneumonies et des pneumonies.

En revanche, d'autres coronavirus comme le SARS, le MERS et la COVID-19 provoquent des syndromes respiratoires aigus chez l'homme.

Comme mentionné ci-dessus, les maladies animales les plus fréquemment associées aux infections à coronavirus touchent les voies respiratoires et l'appareil digestif. Cependant, certains coronavirus



*Dans le cas de la COVID-19, l'infection pulmonaire peut évoluer vers une pneumonie interstitielle. Dans ces cas, le tissu et l'espace entourant les alvéoles pulmonaires (appelé « interstitium », qui comprend l'épithélium alvéolaire, l'endothélium capillaire pulmonaire, la membrane basale et les tissus périvasculaires et périlymphatiques) sont infectés par le SARS-CoV-2. Une réponse immunitaire disproportionnée de l'hôte compromet la quantité de tissu que l'organisme produit pour réparer les dommages causés par l'infection dans le poumon, ce qui entraîne un épaississement du tissu autour des alvéoles et nuit à l'efficacité des échanges gazeux et à son élasticité<sup>12</sup>.*



*La production dérégulée de cytokines (tempête de cytokines) explique pourquoi certains patients atteints de COVID-19 tombent soudainement gravement malades après une guérison manifeste de la maladie. Cette inversion de la récupération favorable de l'infection se produit entre le 7e et le 10e jour, lorsque la réponse immunitaire à l'infection est excessive<sup>13,14</sup>.*

peuvent également provoquer des maladies de la reproduction, des polysérosites (inflammation des séreuses), des sialodacryoadénites (inflammation des glandes salivaires et lacrymales), des hépatites, des encéphalomyélites et des néphrites, tant chez l'homme que chez l'animal.

## 2.4. CORONAVIRUS ET APPROCHE « UNE SEULE SANTÉ » (*ONE HEALTH*)

Le concept « Une Seule Santé » reconnaît l'existence d'un lien étroit entre la santé des animaux, des humains et de l'environnement. Elle repose sur une collaboration multisectorielle et transdisciplinaire entre des professionnels issus de domaines de connaissances différents mais complémentaires liés à la santé humaine, animale et environnementale, visant le contrôle et la prévention des maladies infectieuses zoonotiques. La nécessité d'assimiler cette approche a été largement mise en avant dans le contexte de la pandémie de COVID-19 et des défis qu'elle a posés à l'humanité, pour faire face à l'impact énorme que l'infection par le SARS-CoV-2 a eu sur la santé publique, les pertes de vies humaines et l'économie mondiale. La situation, dont on pense qu'elle est née sur le marché de Wuhan en Chine à la fin de l'année 2019, est paradigmatique de la façon dont les zoonoses peuvent facilement émerger et se propager très rapidement. Comme mentionné ci-dessus, les contacts étroits entre les humains et les espèces animales exotiques sont propices à des événements de transmission interspécifique dont les conséquences peuvent être potentiellement catastrophiques, comme nous le vivons depuis novembre 2019. Il s'agit d'une réelle occasion de changer la relation de l'homme et de la nature et d'atténuer le risque de futures pandémies. L'évaluation du potentiel de transmission interspécifique (risque zoonotique) et le développement de modèles prédictifs de l'émergence de maladies virales, ainsi que la mise en œuvre de programmes spécifiques de surveillance et de contrôle, pourraient permettre d'anticiper l'apparition de nouvelles épidémies, de mettre en application rapidement des mesures préventives et de déclencher des plans d'urgence.

## 2.5. TRANSMISSION DU SARS-COV-2

La transmission du SARS-CoV-2 se fait par la propagation de gouttelettes respiratoires contenant le virus, produites lorsqu'une personne infectée tousse, éternue ou parle. Ces gouttelettes peuvent être inhalées ou atterrir dans la bouche, le nez ou les yeux des personnes se trouvant à proximité et infecter ces dernières<sup>25</sup>. Cependant, elles peuvent également contaminer (fomites) des surfaces inertes proches, bien que l'on ignore exactement combien de temps le virus y reste actif. Compte tenu de leur taille, ces gouttelettes subissent l'action rapide de la gravité et leur portée est donc relativement limitée (2 mètres). Toutefois, dans des conditions particulières de pression ou de température élevée et de faible humidité, les gouttelettes peuvent se briser en particules beaucoup plus petites, appelées « aérosols ». En raison de leur petite taille, la force de propulsion est supérieure à la force de gravité, ce qui permet aux aérosols de rester en suspension dans l'air plus longtemps et de parcourir de plus grandes distances. Dans les milieux hospitaliers où les professionnels de la santé peuvent être en contact étroit et prolongé avec une source génératrice d'aérosols (ex.:



### Quel est le taux de transmission de la COVID-19?

Le taux de transmission d'un virus est mesuré par le « R0 » ou nombre de reproduction de base, qui correspond simplement au nombre moyen de personnes qui sont infectées pour chaque personne infectée par le virus, dans un scénario où tout le monde est sensible au virus et où aucune mesure de contrôle n'a été mise en œuvre. En termes mathématiques,  $R_0 = 1$  signifie que chaque personne infectée peut en infecter une autre. Un  $R_0$  supérieur à 1 ( $R_0 > 1$ ) entraînera une croissance exponentielle du nombre de personnes infectées, conduisant ainsi à une épidémie.

Cependant, au cours d'une épidémie, il est plus important de comprendre comment  $R_0$  se comporte dans le temps et comment il oscille en fonction des mesures de prévention adoptées que de connaître  $R_0$  en tant que mesure statique. Cette mesure de  $R_0$  dans le temps est appelée  $R_t$  ( $R_0$  dans le temps, ou vitesse de contagion dans le temps). Dans le cas de la COVID-19, les organismes nationaux de santé cherchent à savoir comment cette vitesse peut être modifiée chaque semaine, car l'effet des mesures adoptées peut prendre au moins deux semaines<sup>3,4</sup> pour que l'on observe un changement de la valeur  $R_t$ .

### Quels sont les signes et symptômes les plus fréquents de la COVID-19?

La fièvre, la toux et la fatigue sont les symptômes les plus fréquents. Toutefois, la présence de ces symptômes varie considérablement d'un individu à l'autre et d'un pays à l'autre. Par exemple, une méta-analyse de 148 études provenant de 9 pays a montré que si la fièvre était le symptôme le plus répandu, décrit chez 78 % de tous les patients infectés par la COVID-19 inclus dans cette étude, elle n'était observée que chez 32 % des patients en Corée, mais chez 83 % des patients à Singapour. Cette variation se reflète dans l'ensemble des « principaux » symptômes de la COVID-19 dans les différents pays. Par exemple, le Portugal identifie actuellement la fièvre, la toux et les difficultés respiratoires comme des symptômes d'alerte pour une suspicion de COVID-19, tandis que le Royaume-Uni considère la fièvre, la toux et l'altération de l'odorat et du goût comme les principaux signes d'alerte.

On s'attend également à ce que les signes et symptômes les plus fréquents changent au fur et à mesure que le virus infecte les différentes classes d'âge des populations et que celles-ci développent une certaine immunité. Cette immunité de groupe exercera une pression de sélection sur le virus, entraînant l'émergence de souches aux caractéristiques différentes.

### La COVID-19 affecte-t-elle les différents groupes d'âge de la même manière?

Les enfants semblent moins affectés que les adultes. Ils développent généralement des tableaux cliniques légers et souvent sans aucun symptôme (tableaux subcliniques). Les personnes âgées sont particulièrement sensibles et développent avec une certaine fréquence des tableaux cliniques plus sévères, attribués au nombre plus élevé de récepteurs du virus qui augmente avec l'âge, à la présence plus fréquente de comorbidités et à l'affaiblissement du système immunitaire. Le taux de mortalité est également directement proportionnel à l'âge.

Cependant, un syndrome inflammatoire multisystémique (MIS-C)<sup>5</sup> a été identifié chez des enfants infectés par le SARS-CoV2 ou ayant été en contact avec une personne atteinte de COVID-19. Potentiellement mortel, ce syndrome se caractérise par une inflammation généralisée de plusieurs organes (dont le cœur, les poumons, les reins, le cerveau, la peau, les yeux ou les organes gastro-intestinaux) et partage certains symptômes avec d'autres maladies infantiles rares, comme la maladie de Kawasaki et le syndrome de choc septique<sup>6</sup>.

### Pourquoi la maladie est-elle grave chez certaines personnes et légère chez d'autres ?

Plusieurs facteurs contribuent à la gravité du tableau clinique développé. Outre l'âge, l'existence d'une pathologie pulmonaire qui fragilise les poumons et favorise la progression de l'infection (bronchopneumopathie chronique obstructive, asthme ou emphysème), le diabète, une pathologie cardiovasculaire, l'hypertension, l'obésité et d'autres comorbidités sont également des facteurs de risque. Il existe toutefois d'autres facteurs individuels que l'on commence seulement à identifier et qui peuvent être à l'origine de la mortalité chez des jeunes apparemment en bonne santé. D'autres facteurs individuels ont été repérés, comme les variations des gènes ACE2, TMPRSS2, HLA, CD147, MIF, IFNG, IL6, qui semblent être responsables de la mortalité de jeunes apparemment en bonne santé et de la résistance manifeste à la maladie de certains individus âgés<sup>7</sup>.



*Les signes d'alarme du syndrome inflammatoire multisystémique (SIM-C) sont les suivants : fièvre ( $> 38^\circ\text{C}$ ) pendant 24 heures ou plus, douleurs abdominales, diarrhée ou vomissements, douleur au cou, éruption cutanée ou changement de couleur de la peau, rougeur des yeux, fatigue, difficulté à respirer, douleur ou pression dans la poitrine, confusion, incapacité à rester éveillé ou à se réveiller, cyanose des lèvres ou du visage<sup>15</sup>.*



*Très récemment, une étude menée au Royaume-Uni a comparé le génome de plus de deux mille personnes ayant développé des formes sévères de COVID-19 avec insuffisance respiratoire avec le génome de personnes ayant présenté une maladie légère. Cette étude a permis d'identifier des variantes génétiques associées à des formes sévères de la maladie dans la population. Ces variantes génétiques ont été cartographiées sur les chromosomes 12, 19 et 21, affectant l'expression des gènes codant pour les enzymes de restriction activateurs antiviraux (OAS1, OAS2, OAS3), le gène de la tyrosine kinase 2 (TYK2), le gène de la dipeptidyl-peptidase 9 (DPP9) et le gène IFNAR2 codant pour le récepteur de l'interféron. Un lien de causalité a été trouvé entre une faible expression de l'IFNAR2, et une forte expression de TYK2, avec le développement d'une pathologie pulmonaire grave et potentiellement mortelle chez les patients atteints de COVID-19. Ces résultats ouvrent de nouvelles possibilités pour le développement de traitements adaptés aux spécificités du génome de chaque patient, qui pourraient être modulés en fonction de la façon dont le système immunitaire de chaque patient réagit à l'infection, afin de prévenir l'aggravation de la maladie<sup>12</sup>.*

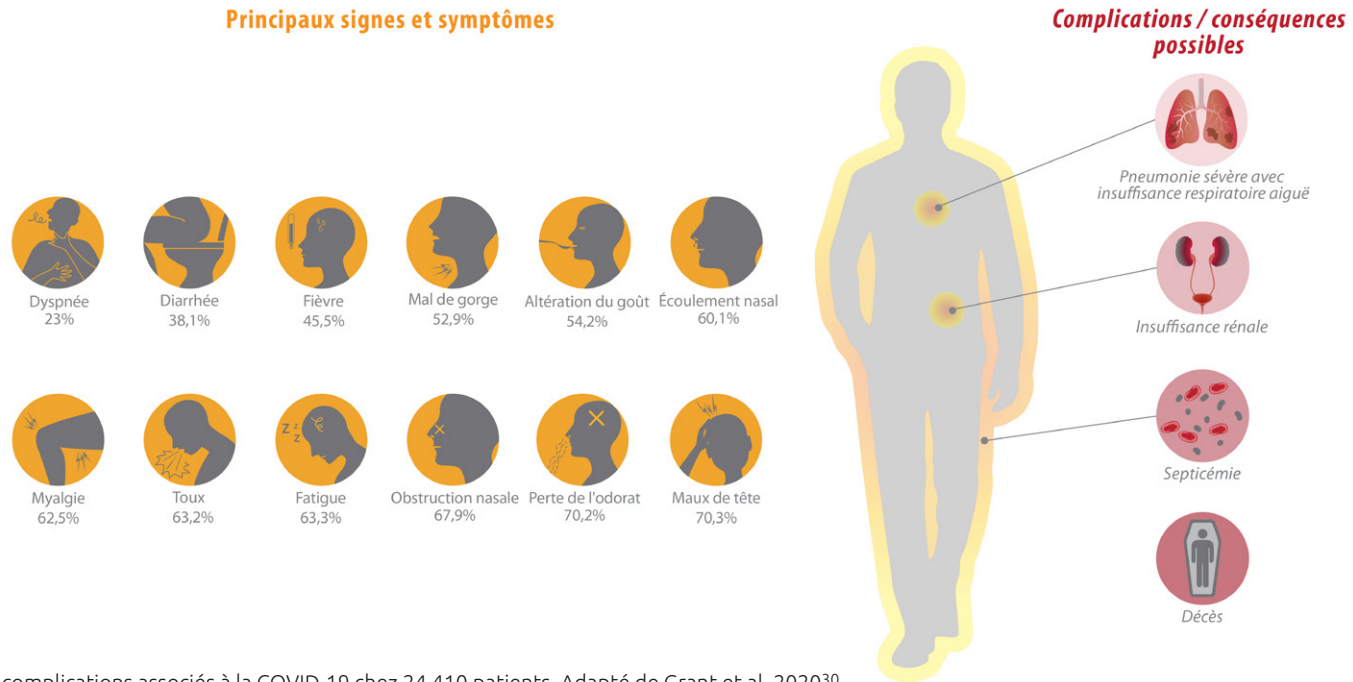


Fig. 8 -Symptômes et complications associés à la COVID-19 chez 24 410 patients. Adapté de Grant et al. 2020<sup>30</sup>



#### Quelle est la période d'incubation (entre l'infection et l'apparition des symptômes) de la COVID-19?

Le délai moyen entre l'exposition au virus et l'apparition des symptômes est de 5 à 14 jours<sup>8</sup>. C'est pourquoi la période de quarantaine et d'isolement prophylactique est actuellement de 14 jours (le temps nécessaire à la période d'incubation et à la phase symptomatique de la maladie). Cependant, des études ont décrit des périodes d'incubation beaucoup plus longues chez certaines personnes.

#### À quel stade de l'infection par le SARS-CoV-2 l'infection est-elle transmise à d'autres personnes ?

La transmission a lieu avant même l'apparition des symptômes, ce qui justifie la majorité (60 %) des contagions<sup>9</sup>, et se poursuit au cours de la maladie, dans sa phase symptomatique. La présence d'ARN viral a été observée plus de 20 jours après l'apparition des symptômes, en particulier dans le tractus intestinal, ce qui peut indiquer une transmission possible même après la disparition des symptômes. Cependant, il n'est pas certain que la présence d'ARN soit corrélée à l'infectiosité<sup>10</sup> étant donné les limitations mentionnées dans la section 2.2.

#### Quelle est l'agressivité de la COVID-19 pour la population ?

Les données suggèrent que 80 % des infections au SARS-CoV-2 sont asymptomatiques ou légères (pouvant être traitées à domicile), 15 % sont des infections graves (nécessitant une hospitalisation pour recevoir de l'oxygène) et 5 % sont des infections critiques (nécessitant une ventilation mécanique).

#### Comment les variants du SARS-CoV-2 apparaissent-ils?

Certaines mutations peuvent altérer la capacité de répllication et/ou la capacité à passer d'un hôte à l'autre, et les variants viraux présentant ces types de mutations délétères sont rapidement éliminés de la population virale. Cependant, il arrive que des mutations avantageuses se produisent et confèrent au nouveau variant une meilleure capacité à se répliquer, à se transmettre et à échapper au système immunitaire de l'hôte. Ces variants subissent une sélection positive et deviennent donc dominants par rapport aux autres variants.



les ventilateurs invasifs et non invasifs, ou pendant les bronchoscopies), le risque de transmission et d'infection est particulièrement élevé.

À l'instar de la grippe, la propagation du SARS-CoV2 de personne à personne se produit souvent avant l'apparition des symptômes. Cette période est toutefois plus courte pour la grippe, avec 1 ou 2 jours. On estime actuellement que la période d'incubation moyenne du SARS-CoV-2 est d'environ 5 à 6 jours<sup>26</sup>.

Cependant, on ne sait pas encore très bien quand survient le pic d'infectiosité au cours de l'infection, car la plupart des études mesurent les charges virales (quantité de virus présente dans les tissus) après l'apparition des symptômes et estiment le pic d'infectiosité (c'est-à-dire la transmission maximale) à l'aide de modèles mathématiques. On sait en revanche que l'infection en phase pré-symptomatique, lorsque la personne infectée ne sait pas encore qu'elle est malade, est à l'origine d'une grande partie des infections. Cette situation est encore aggravée par le fait qu'une grande partie des infections sont asymptomatiques, aucun symptôme notable n'apparaissant jamais.

## 2.6. SIGNES ET SYMPTÔMES CLINIQUES DE L'INFECTION PAR SARS-COV-2

Le SARS-CoV-2 peut infecter non seulement les cellules des voies respiratoires supérieures et inférieures, mais aussi d'autres cellules, ce qui entraîne le développement de différents tableaux cliniques.

L'évolution clinique de la COVID-19 dépend de divers facteurs, notamment de la quantité de particules virales inhalées, c'est-à-dire de la dose infectieuse à laquelle une personne est exposée. Si l'hôte est exposé à peu de particules virales (c'est-à-dire à une faible dose infectieuse), les cils des cellules des fosses nasales et du larynx peuvent éventuellement les « balayer » et les envelopper dans du mucus qui les inactive et les élimine sous forme d'expectorations, ce qui permet de garder l'infection localisée et contrôlée. Dans ces cas, on observe uniquement une toux et des troubles de l'odorat et du goût, sans dissémination de l'infection aux voies respiratoires inférieures. Toutefois, si la dose infectieuse est élevée<sup>27</sup> ou si l'infection se propage, le virus peut atteindre les poumons, provoquant de graves pneumonies interstitielles avec une altération de la fonction respiratoire et la possibilité d'une défaillance de plusieurs organes due à une infection systémique (infection généralisée).

Outre la dose infectieuse à laquelle l'individu est exposé, la capacité de réaction du système immunitaire, qui décroît avec l'âge et les comorbidités, ainsi que le contact antérieur avec d'autres agents infectieux qui ont pu renforcer les défenses non spécifiques de l'hôte, expliquent en partie pourquoi des individus peuvent développer des symptômes et des tableaux cliniques si différents quand ils font face à une infection au SARS-CoV-2<sup>28</sup> (figure 8).

De nombreux signes et symptômes sont associés à la COVID-19, notamment la fièvre, la toux, la détresse respiratoire (dyspnée), les maux de tête



(céphalées), les douleurs musculaires (myalgies) ou les courbatures, les frissons, l'altération ou la perte de l'odorat (anosmie) et du goût (agueusie), les maux de gorge, la congestion nasale, les nausées ou vomissements, la diarrhée, l'enrouement et les complications neurologiques.

Une réponse immunitaire excessive est associée aux cas graves de SARS-CoV-2. La tempête de cytokines déclenchée par l'infection induit une inflammation grave qui peut entraîner un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une coagulation et un dysfonctionnement de plusieurs organes. Elle a également été associée à des fibroses, entraînant des troubles pulmonaires à long terme.

Les enfants sont généralement plus résistants à la maladie que les adultes, et développent souvent des infections asymptomatiques. Cependant, un syndrome multisystémique chez l'enfant (MIS-C) a été identifié en association avec le SARS-CoV-2<sup>29</sup>.

## 2.7. IMPACT DE LA COVID-19 SUR LA SANTÉ PUBLIQUE

L'impact de la COVID-19 est attesté par les plus de 4 millions de décès signalés dans le monde<sup>31,32</sup>. (décembre 2019 à décembre 2020). À ces morts, il faut ajouter les quelque 107 millions estimés d'individus qui ont guéri de l'infection mais qui souffrent de divers types de séquelles (ex.: neurologiques, pulmonaires, endocriniennes) que l'on découvre progressivement.

La rapidité avec laquelle le SARS-CoV-2 s'est propagé dans 213 pays et territoires reflète la mondialisation et l'intensité du trafic international au XXI<sup>e</sup> siècle.

Toutefois, dans un passé récent, d'autres épidémies ont éclaté. Le virus de la grippe H1N1, qui est apparu en 2009 aux États-Unis, a causé, au cours de la première année de sa circulation, la mort de 151 700 à 575 400 personnes dans le monde, selon les estimations des CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), et a touché plus de 60 millions de personnes uniquement aux États-Unis.

Bien que l'on ignore encore l'impact qu'auront les deuxième et troisième vagues de COVID-19 sur l'immunisation naturelle de la population mondiale, la faible proportion de personnes séropositives (2-6 %) trouvée lors de la première vague de la maladie<sup>33,34</sup> a fortement contredit les attentes initiales selon lesquelles l'immunité de groupe pourrait être atteinte plus rapidement, ce qui aurait entraîné la réduction progressive de la circulation du virus et par conséquent son élimination. Compte tenu de la faible proportion de personnes séropositives après la première vague, de la durée inconnue de l'immunité acquise et du nombre très élevé de victimes qui résulterait d'une infection massive, les efforts se concentrent désormais sur les programmes de vaccination pour contrôler l'épidémie.

La protéine virale S, la plus immunogène parce qu'elle est exposée au niveau de l'enveloppe virale, est l'une des protéines candidates pour la pro-



### **Qu'ont en commun les variants du SARS-CoV-2 provenant du Royaume-Uni, de l'Afrique du Sud et du Brésil?**

Ils partagent une mutation conduisant à la substitution de l'acide aminé D (acide aspartique) par un G (glycine) en position 614 dans la protéine Spike (D614G). Cette mutation attribue aux variants la capacité de se propager plus rapidement que les virus précédemment prédominants en augmentant la force de liaison au récepteur ACE2 humain, en favorisant la réplication dans des cultures primaires de cellules épithéliales bronchiques et nasales humaines et en augmentant considérablement la réplication et la transmissibilité dans des modèles d'infection par le SARS-CoV-2 chez le hamster et le furet.

### **Quelles sont les conséquences de l'émergence d'un nouveau variant sur l'efficacité des vaccins?**

Les fabricants de vaccins évaluent actuellement l'efficacité de leurs vaccins contre les nouveaux variants du SARS-CoV-2. Les vaccins actuellement autorisés et approuvés semblent offrir une protection relativement bonne contre le variant Alpha. Cependant, les vaccins Novavax, Johnson & Johnson et Oxford/AstraZeneca confèrent une protection réduite contre le variant Beta<sup>12, 13</sup>.

### **Dans quelle mesure est-il important de surveiller l'émergence de nouveaux variants?**

La détection des variants du SARS-CoV-2 qui continueront à apparaître à l'avenir et le séquençage complet de leur génome sont essentiels pour surveiller leur impact, évaluer leur propagation, mettre à jour les techniques de diagnostic, adapter les vaccins et développer des médicaments antiviraux efficaces.

### **Comment l'immunité de groupe contre le SARS-CoV-2 évolue-t-elle dans le monde?**

Très lentement, comme l'indiquent les résultats d'études sérologiques menées dans plusieurs pays. Au Portugal, la présence d'anticorps a été trouvée chez environ 3 % des 2 302 individus de l'échantillon représentatif de la population, dans une étude menée par l'Institut national de la santé entre le 21 mai et le 8 juillet 2020. En Espagne, 9,3 % des 578 professionnels de santé testés entre le 28 mars et le 9 avril 2020 étaient séropositifs. 4,8 % des 2 766 participants de Genève, testés entre le 6 et le 9 mai 2020, avaient des anticorps. 3,8 % des 2 857 donneurs de sang au Brésil, testés entre le 14 et le 27 avril 2020, étaient séropositifs. L'évaluation continue ou périodique de l'immunité de la population est fondamentale. Cependant, on ignore toujours combien de temps dure cette immunité et si elle sera efficace contre les nouveaux variants du virus.

duction d'un vaccin capable d'induire une immunité spécifique contre le SARS-CoV-2. Cependant, en raison de la variation à laquelle cette protéine est soumise<sup>35</sup>, il peut être nécessaire de fabriquer régulièrement des vaccins adaptés aux différents variants en circulation, comme c'est le cas pour les vaccins contre la grippe saisonnière.

En effet, depuis son émergence fin 2019, un nombre croissant de variants du SARS-CoV-2 ont été identifiés dans le monde. Certains ont remplacé très rapidement les variants initiaux, démontrant ainsi leur net avantage en matière de taux de transmission. Ces nouveaux variants ont également contribué à la gravité de la pandémie de COVID-19, car, en se propageant plus facilement, ils provoquent davantage d'infections et donc plus de décès. On ignore encore si ces variants sont associés à une maladie plus grave.

Le variant Alpha B.1.1.7 (anciennement variant « anglais », également connu sous le nom de 20I/501Y.V1 et VOC 202012/01) a été détecté pour la première fois au Royaume-Uni à la fin de l'année 2020. Il est porteur d'un grand nombre de mutations, dont beaucoup se produisent dans le gène codant pour la protéine Spike. Ce variant est nettement plus infectieux que les autres variants (avec un taux de transmissibilité supérieur de 50 %<sup>30,31</sup>), probablement en raison d'une mutation appelée N501Y (qui signifie que l'acide aminé N (asparagine) en position 501 a été remplacé par un Y (tyrosine)). Le remplacement de cet acide aminé augmente la force de liaison du virus au récepteur ACE2 humain. En se liant plus facilement et plus fortement, le nombre de particules virales nécessaires pour infecter une nouvelle personne est beaucoup plus faible. Les autres mutations com-

prennent la délétion H69/V7036, la délétion 144Y et les substitutions d'acides aminés N501Y, A570D, D614G et P681H. Bien que ce variant n'ait pas été initialement associé à des symptômes de COVID-19 plus graves, des données récentes ont envisagé la possibilité que l'infection par le variant B.1.1.7 soit associée à un risque accru de décès par rapport aux autres variants<sup>37,38</sup>. Le variant B.1.1.7 s'est rapidement répandu au Royaume-Uni, où il est apparu, et à la mi-février 2021, il avait été détecté dans 70 pays.

Le variant Beta B.1.351 (anciennement variant « sud-africain », également connu sous le nom de 20H/501Y.V2 ou B.1.351) a été détecté pour la première fois dans la municipalité de Nelson Mandela Bay, en Afrique du Sud, en octobre 2020, et est apparu indépendamment du variant B.1.1.7. Il a depuis été découvert dans plus de 30 pays. Comme le variant Alpha, le variant B.1.351 a rapidement remplacé les autres variants du SARS-CoV-2 en Afrique du Sud. Ce variant partage certaines mutations avec le variant B.1.1.7<sup>39</sup>, notamment la mutation N501Y dans la protéine Spike, mais aussi E484K et K417N, qui peuvent réduire la liaison des anticorps au virus. Des données préliminaires suggèrent que le vaccin Moderna mRNA-1273 pourrait être moins efficace contre ce variant<sup>40</sup>. Rien ne prouve cependant que le variant Beta soit plus mortel que les variants originaux.

Le variant Gamma (anciennement variant « brésilien », également connu sous le nom de P.1) a été détecté pour la première fois au Japon chez un groupe de voyageurs brésiliens, en janvier 2021. Ce variant présente 17 mutations uniques, dont trois dans le domaine de liaison au récepteur de la protéine S (N501Y, E484K et K417N)<sup>41,42</sup>. Il est maintenant très répandu dans l'État brésilien de l'Amazonas. Certaines données suggèrent que certaines des mutations du variant P.1 pourraient affecter la capacité des anticorps (issus de l'infection naturelle ou de la vaccination) à reconnaître et à neutraliser le virus<sup>43</sup>, mais des études complémentaires sont nécessaires.

Le variant Delta (B.1.617.2), également connue sous le nom de variante indienne, a été identifiée pour la première fois dans l'État du Maharashtra en Inde, en octobre 2020. Ce variant s'est depuis répandu dans toute l'Inde et dans plus de 96 autres pays. Comme les variants alpha, bêta et gamma, il est considéré comme une variante préoccupante (VOC) par l'OMS. Le variant delta présente de multiples mutations associées à l'amélioration de la capacité du virus à se lier aux cellules humaines et à échapper à certaines réponses immunitaires. Plus récemment, une mutation de ce variant est apparue, appelée "delta plus", qui commence à inquiéter les experts mondiaux.

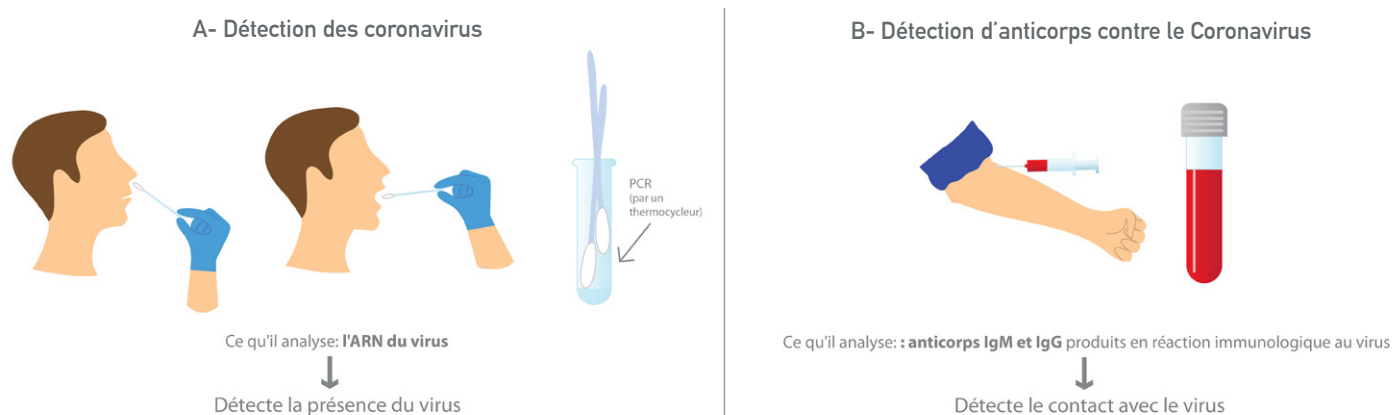
Plusieurs autres variants ont été détectés, comme les variants Kappa (de l'Inde) et Eta (du Royaume-Uni), entre autres. On s'attend à ce que le SARS-CoV-2 continue d'évoluer rapidement, par la sélection naturelle de variants qui échappent à la réponse immunitaire induite par le contact avec les variants et les vaccins précédents.

# 3. DIAGNOSTIC ET MESURES DE PRÉVENTION DES MALADIES À CORONAVIRUS

Comme dans la plupart des infections à coronavirus chez les animaux, caractérisées par des entérites et des infections respiratoires, tous les symptômes cliniques et les signes de maladie induits au cours de la COVID-19 sont non spécifiques et demandent donc une confirmation du diagnostic clinique par des techniques de laboratoire.

Le diagnostic de laboratoire peut être effectué de différentes manières, à savoir par des méthodes directes et indirectes. Les méthodes directes sont fondées sur la détection de certains des composants du virus, comme l'ARN viral. Dans ce cas, on utilise des méthodes moléculaires de transcription inverse (RT - Reverse Transcription) suivie d'une réaction en chaîne par polymérase de l'ADN (PCR - Polymerase Chain Reaction) (figure 9A), ou d'autres méthodologies moléculaires comme les puces à ADN (microarrays), les techniques LAMP et CRISPR.

Pour la détection des protéines virales, les techniques ELISA et d'immunofluorescence peuvent également être employées. Des tests rapides (dispositif à flux latéral) pour la détection de l'antigène du SARS-CoV2 sont également disponibles sur le marché. Des essais menés dans plusieurs pays ont montré qu'il existe certaines différences entre ces tests, notamment en termes de sensibilité et de spécificité. L'observation directe des



**Fig. 9** A - La détection du génome viral se fait par RT-PCR (souvent appelée PCR uniquement) puisqu'il s'agit d'un virus à ARN. La détection de l'ARN viral, l'un des composants du virus, indique que l'infection par le SARS-CoV-2 est en cours ou a eu lieu. B - La détection des anticorps peut être réalisée par des méthodes rapides ou par des tests immunologiques (ELISA, CLIA). La détection d'anticorps indique un contact antérieur avec le virus.

particules virales par microscopie électronique, ou l'observation de l'impact du virus sur la morphologie normale des cellules sensibles (effet dit « cytopathogène ») lorsqu'elles sont infectées par le virus présent dans l'échantillon (isolement du virus) sont des techniques auxquelles on peut également avoir recours. Cependant, elles sont extrêmement laborieuses, coûteuses et lentes, et nécessitent des laboratoires spécialisés (avec des niveaux de biosécurité BSL-3).

Les méthodes indirectes sont fondées sur la détection d'anticorps produits spécifiquement en réponse à l'infection. Cette branche de la réponse immunitaire est appelée immunité humorale (figure 9B).

L'utilisation de tests moléculaires et/ou sérologiques dépend du stade de progression de la maladie et du statut vaccinal. Par exemple, les tests sérologiques ne sont pas recommandés pour le diagnostic des infections aiguës.

### 3.1. DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE DES INFECTIONS À CORONAVIRUS

Les méthodes moléculaires, et en particulier celles fondées sur la RT-PCR en temps réel (RT-qPCR), sont des méthodes hautement spécifiques (c'est-à-dire qu'elles ne détectent que l'agent pathogène pour lequel elles ont été développées) et sensibles, qui peuvent également être facilement automatisées, simplifiant ainsi l'analyse simultanée de nombreux échantillons. La grande sensibilité des méthodes moléculaires permet de détecter de petites quantités de virus dans l'échantillon (1 à 10 copies d'ARN viral), comme aux premiers stades de l'infection, qui seraient indétectables avec d'autres méthodes. L'amplification dans le tube de réaction d'une seule molécule cible, initialement présente dans l'échantillon, en milliers de copies identiques, permet sa détection spécifique, sensible et rapide en quelques heures.



#### Quelle est la différence entre la PCR et la RT-PCR?

La PCR (*Polymerase Chain Reaction* - Réaction de polymérisation en chaîne) permet l'amplification d'une cible génomique à partir d'une molécule d'ADN, tandis que la RT-PCR est réalisée à partir d'une molécule d'ARN. Dans ce dernier cas, il est d'abord nécessaire d'effectuer sa conversion en ADN, par un processus appelé transcription inverse (RT - *Reverse Transcription*).

#### Que signifie un test RT-PCR positif pour le SARS-CoV-2?

Cela signifie que la personne est, ou a été récemment, infectée par le SARS-CoV-2. La RT-PCR détecte l'ARN viral qui peut représenter un virus infectieux (dont la détection nécessiterait des tests d'isolement du virus sur culture cellulaire, longs et non automatisables) ou des composants viraux déjà inactifs. Bien que le test ne permette pas cette distinction, puisqu'il s'agit d'un test quantitatif, ses valeurs peuvent être indicatives de ces situations.

#### Un test RT-PCR négatif est-il sûr?

On estime que jusqu'à 20 % des patients sont faussement négatifs<sup>14</sup>. Le moment du prélèvement (c'est-à-dire le stade de la maladie), la qualité du prélèvement et la sensibilité et la spécificité du test sont fondamentaux pour obtenir un résultat fiable, sans oublier une évaluation clinique et épidémiologique correcte. Des résultats négatifs, même avec un test très sensible, ne peuvent pas exclure la possibilité d'une infection si la probabilité que la personne soit infectée est élevée (parce qu'elle présente des symptômes compatibles et a des antécédents d'exposition). Dans ce cas, le test doit être renouvelé.

Pour le test moléculaire, des échantillons biologiques sont prélevés en fonction du tropisme du virus pour les différents tissus de l'hôte. Dans le cas des infections à coronavirus caractérisées par une entérite (FCoV, SuCoV, CCoV, BCoV), les selles sont le matériel de choix pour le diagnostic de laboratoire. De même, dans les formes respiratoires telles que le PRCoV, le TCoV et le SARS-CoV-2, les exsudats de l'arrière de la cavité nasale (nasopharynx) et de la gorge (oropharynx) recueillis à l'aide d'un écouvillon (sorte de long coton-tige) constituent le matériel privilégié pour l'analyse. Ces fluides contiennent de nombreuses cellules de l'hôte et, comme l'infection se produit par les voies nasales et la gorge, si l'individu est infecté, les cellules recueillies contiendront également des particules virales. Le matériel génétique (hôte et virus) présent dans ces cellules est ensuite extrait pour être testé par RT-qPCR. Cette extraction peut être manuelle ou automatisée.

Un résultat positif de RT-qPCR pour les coronavirus indique la présence de l'ARN viral du SARS-CoV-2, mais ne permet pas de distinguer les particules infectieuses (présentes dans les infections actives) des particules inactives (lorsque le virus a déjà été neutralisé par les anticorps de l'hôte). Cependant, comme cette méthode est quantitative, l'évaluation longitudinale des charges virales, déterminées par des tests séquentiels, permet d'obtenir des conclusions concernant l'éventuelle progression de la maladie.

## 3.2. TESTS SÉROLOGIQUES POUR LES CORONAVIRUS

Les tests sérologiques détectent des anticorps spécifiques (immunoglobulines) dirigés contre les coronavirus présents dans les échantillons de sang. Des tests ELISA pour la détection d'immunoglobulines (ou anticorps) contre les coronavirus provenant de chats, de chiens, de porcs, de bovins et d'oiseaux sont actuellement disponibles sur le marché.



### **Que signifie un test sérologique positif?**

Cela signifie que la personne a été en contact avec le virus et a développé une immunité humorale (c'est-à-dire qu'elle a produit des anticorps). La plupart des personnes infectées par le SARS-CoV-2, qu'elles soient symptomatiques ou asymptomatiques, produisent des anticorps entre le 10<sup>e</sup> et le 21<sup>e</sup> jour suivant l'infection. Toutefois, dans certains cas, les anticorps mettent plus de temps à être détectés ou ne sont pas produits du tout.

### **Le fait qu'une personne ait des anticorps signifie-t-il qu'elle est protégée contre des infections ultérieures?**

La capacité de protection conférée par les anticorps dépend de leur capacité de neutralisation et de leur concentration (c'est-à-dire du titre que les anticorps atteignent dans le sang). Cependant, il a été rapporté que certaines personnes, ayant guéri de la COVID-19 et développé des anticorps, ont contracté une seconde infection après quelques mois, ce qui soulève des questions quant à la protection offerte par l'immunité développée. Le taux de mutation élevé du virus peut être à l'origine de ces réinfections.

### **Combien de temps les anticorps restent-ils dans le sang?**

La longévité de la réponse humorale fait encore l'objet de recherches. Une étude canadienne indique que les anticorps IgA et IgM sont rapidement dégradés, tandis que les anticorps IgG restent relativement stables dans le sang et la salive jusqu'à 150 jours après les symptômes, ce qui suggère la possibilité de réinfections par le même virus.

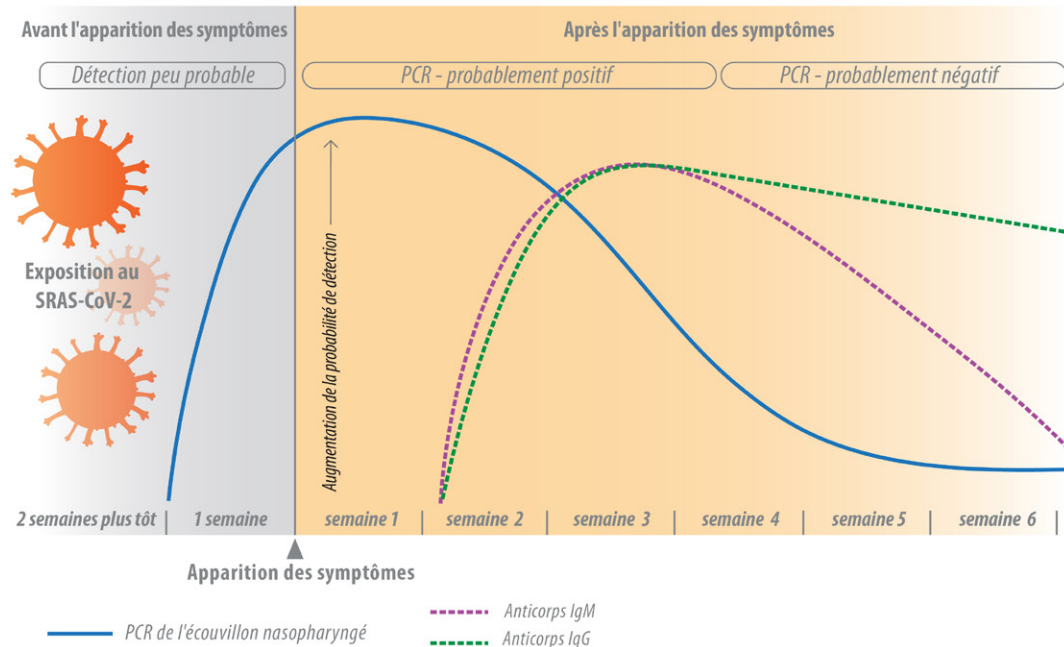


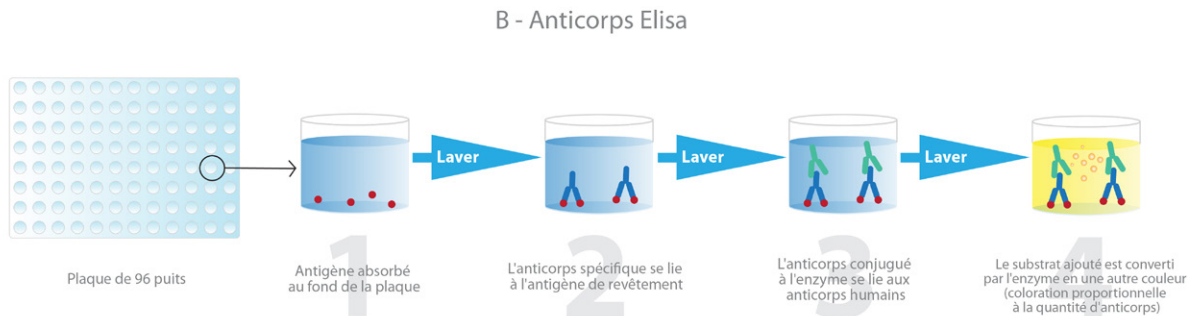
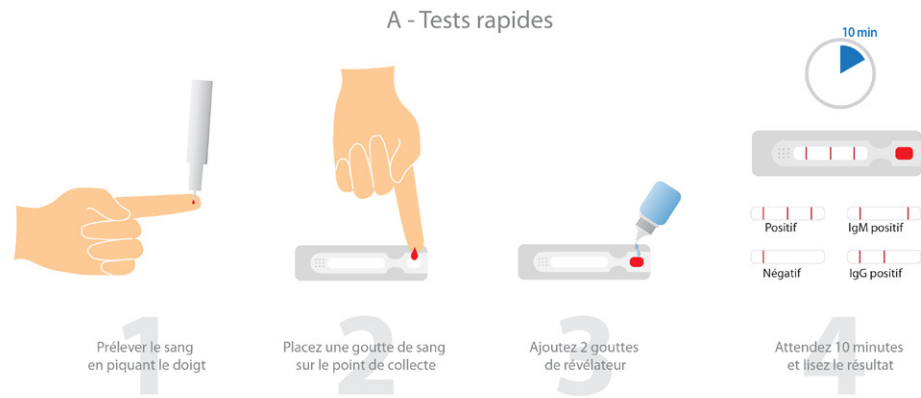
Fig. 10 - Efficacité des méthodes de diagnostic dans la détection de l'infection par le SARS-CoV-2 depuis le contact jusqu'à l'apparition et la progression des symptômes. Les courbes représentent la probabilité de détection de l'ARN viral (par RT-PCR) et des anticorps (IgM et IgG, par ELISA) au cours du temps. Adapté de Sethuraman et al. 2020<sup>44</sup>.

Pour le SARS-CoV-2, différents tests se fondant sur différentes méthodologies ont été développés (figure 10), et de nouveaux tests continuent d'apparaître pour répondre à la demande mondiale.

Chez les individus immunologiquement compétents, l'exposition au virus entraîne la stimulation d'une réponse immunitaire, qui comprend la production d'anticorps spécifiques dirigés contre les antigènes présents à la surface du virus, en particulier la protéine S.

Le premier type d'immunoglobulines (Ig) à être produit lors du premier contact avec l'infection sont les IgM (figure 10), qui peuvent persister pendant plus d'un mois. La présence d'IgM indique une infection récente.

Les IgG contre le SARS-CoV-2 apparaissent généralement 6 à 15 jours après le début de la maladie. Leur taux sérique atteint un pic environ 1 à 2 semaines après la détection, puis diminue lentement. La production d'immunoglobulines IgG est généralement repérée plus tard et plus longtemps



**Fig. 11** - Exemple de tests pour la détermination des anticorps contre le SARS-CoV-2. A - Test rapide ne nécessitant que le prélèvement et le dépôt d'une goutte de sang dans l'appareil. B - ELISA, un test enzymo-immunologique réalisé en laboratoire, nécessitant un équipement spécifique (four, laveur de plaques, spectrophotomètre).



#### L'immunité développée contre les autres coronavirus humains est-elle courte elle aussi?

L'immunité conférée par l'infection est variable. Il a été démontré qu'environ 90 % des patients infectés par le SARS-CoV conservent des anticorps IgG pendant deux ans et qu'environ 50 % les conservent pendant trois ans<sup>16</sup>, mais l'immunité due au MERS-CoV est plus courte. Dans le cas de l'infection par le coronavirus saisonnier HCoV-229E, la détection des anticorps IgA nasaux a été confirmée jusqu'à un an après l'infection<sup>17</sup>, bien que les taux sériques de ces anticorps n'aient pas augmenté après l'infection<sup>17</sup>. Les anticorps IgA sont importants car ils participent à l'immunité locale des muqueuses qui sont le point d'entrée du virus<sup>17</sup>.



La réponse immunitaire élaborée par le système immunitaire contre l'invasion d'un agent pathogène est caractérisée par une composante humorale et une composante cellulaire.

La réponse humorale implique la production d'immunoglobulines (anticorps) de différentes classes (IgM, IgG, IgA, IgD et IgE, qui diffèrent par le type de chaîne lourde présente dans la molécule), dont la fonction est de signaler, protéger et prévenir l'infection.

Les différences dans les polypeptides de la chaîne lourde permettent à ces immunoglobulines de fonctionner dans divers types de réponses immunitaires et à des étapes spécifiques de la réponse immunitaire. Les IgM, IgG et IgA sont particulièrement importantes dans la lutte contre les infections virales et bactériennes. Les IgM sont produites au début d'une infection et sont très efficaces dans l'inactivation initiale de l'agent infectieux ; les IgG sont produites après la production des IgM et sont les immunoglobulines qui restent en circulation dans le sang le plus longtemps et en plus grande concentration.

Les IgA sont impliquées dans la protection locale des muqueuses de l'hôte, qui constituent le principal point d'entrée de nombreux agents infectieux, dont le SARS-CoV-2 est un exemple. L'immunité cellulaire est liée à l'activation de cellules spécifiques (lymphocytes T) du système immunitaire, ayant la capacité d'identifier et d'éliminer les cellules hôtes infectées par l'agent pathogène. Les deux réponses (cellulaire et humorale) ne sont pas indissociables et travaillent ensemble pour éliminer l'infection, parfois de manière exagérée, ce qui conduit à une exacerbation du processus infectieux qui peut être extrêmement dommageable pour l'hôte<sup>16</sup>. Cela se produit dans la péritonite infectieuse des chats et dans le COVID-19.



chez les personnes infectées. On sait également, grâce à d'autres infections comme le MERS, que les taux d'anticorps sont également liés à la gravité de la maladie. Le taux d'anticorps peut être plus faible et disparaître plus rapidement chez les personnes asymptomatiques. On ignore toujours combien de temps cette immunité est protectrice, mais on estime qu'elle dure environ 6 à 12 mois<sup>39</sup>. Cependant, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) souligne qu'il n'y a toujours pas de preuve évidente que les personnes guéries de la COVID-19 soient immunisées et protégées contre une réinfection. Lors d'un second contact avec le SARS-CoV-2, les titres d'IgG peuvent augmenter considérablement.

Les anticorps (immunoglobulines totales ou classes d'IgG, d'IgM et d'IgA) développés contre les antigènes du SARS-CoV-2 peuvent être détectés dans le sang total, le sérum ou le plasma par des tests classiques comprenant des dosages enzymo-immunologique (ex. : ELISA) ou des tests de chimioluminescence (CLIA), ou par des tests immunochromatographiques rapides (figure 11).

Les tests rapides, pour lesquels une goutte de sang périphérique suffit, sont plus rapides et peuvent donner des résultats en quelques minutes, mais sont à ce jour moins sensibles et moins spécifiques.

Les tests immunochromatographiques utilisant la protéine S comme antigène pour la détection des anticorps semblent être plus sensibles que ceux utilisant la nucléoprotéine N.

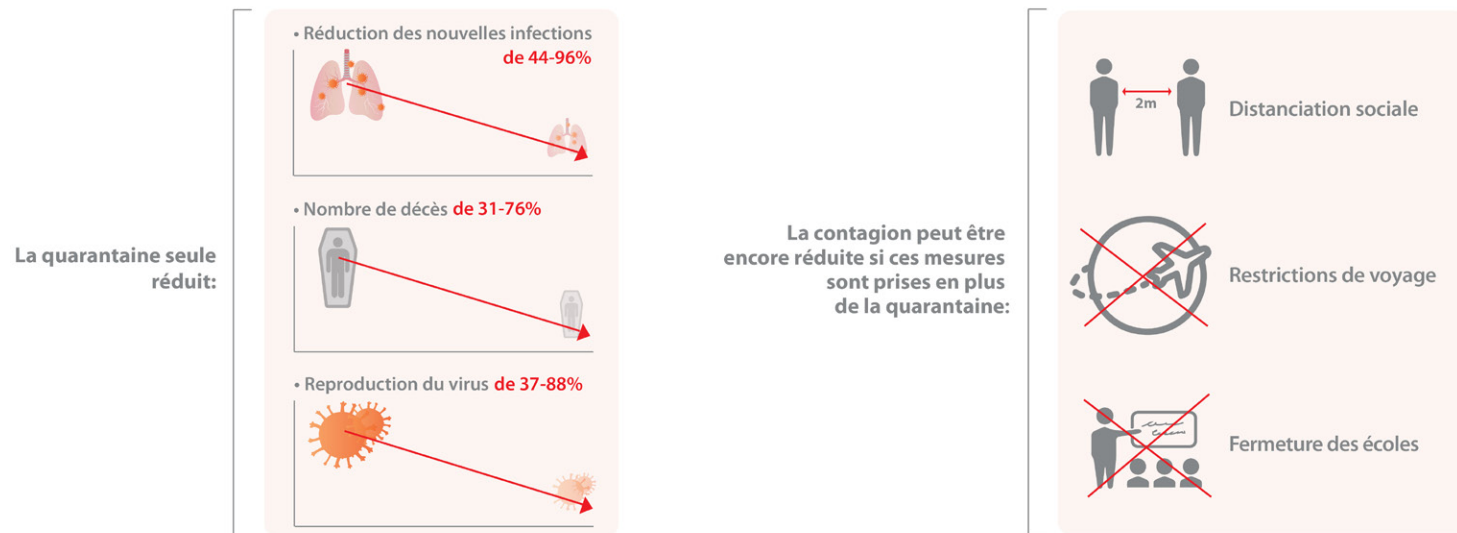


Fig. 12 - Importance de la quarantaine pour réduire la transmission du SARS-CoV-2

### 3.3. MESURES DE PRÉVENTION DES MALADIES CAUSÉES PAR LES CORONAVIRUS

Comme pour toutes les autres maladies animales, les mesures de biosécurité (dans le cas de l'industrie), la surveillance sanitaire et la vaccination sont des outils efficaces pour prévenir l'infection.

#### 3.3.1. Étiquette sociale, distanciation et quarantaine.

Dans le cas du SARS-CoV-2, les mesures recommandées pour réduire le taux de transmission de personne à personne comprennent le lavage régulier et la désinfection fréquente des mains, le respect de l'étiquette sociale (éternuer et tousser dans son coude), le port d'un masque, la distanciation physique et l'auto-isolément en cas de fièvre, de maux de tête, de toux sèche ou d'essoufflement, ou en cas de contact étroit avec des personnes infectées.

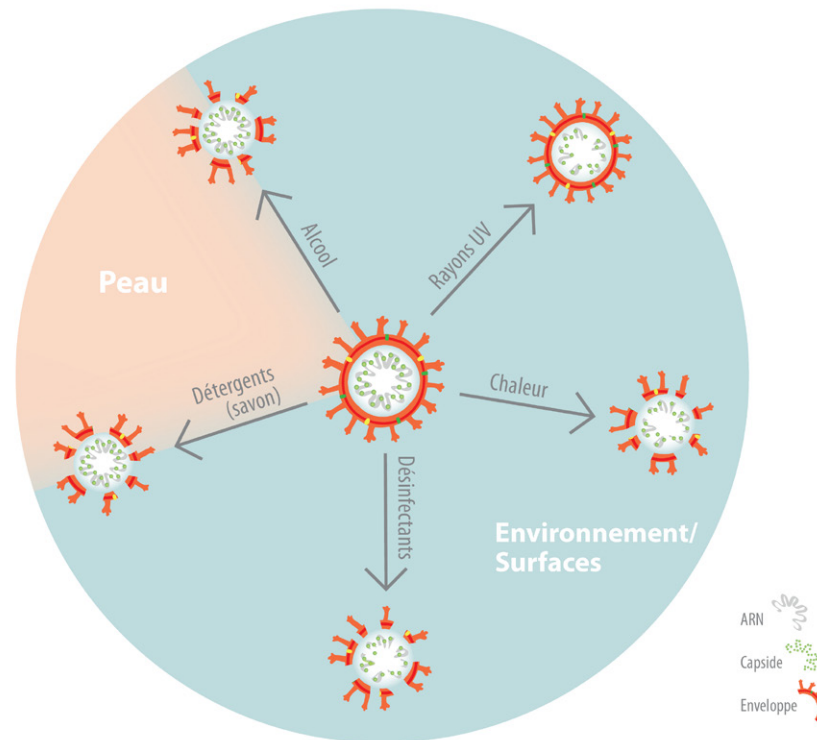


Fig. 13 - Les méthodes d'inactivation des virus et leur efficacité. Adapté de Pfaender et al. 2015<sup>63</sup>.



### **Quelles sont les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour prévenir la propagation de la COVID-19 d'une personne à l'autre?**

- 1 - Limiter les contacts proches entre les personnes infectées et les autres.
- 2 - Assurer une distance physique d'au moins 2 mètres entre les personnes n'appartenant pas au même foyer, sur le lieu de travail, dans les lieux publics et sur la voie publique.
- 3 - Porter un masque lorsque cette distance ne peut être garantie.
- 4 - Identifier rapidement les personnes infectées et favoriser leur isolement et leur traitement ; et isoler, dans des structures appropriées, tous leurs contacts proches.
- 5 - Se laver et se désinfecter fréquemment les mains (actions qui réduisent la charge microbienne et inactivent directement le virus).
- 6 - Éviter les lieux fermés, bondés et peu ventilés.
- 7 - Assurer une bonne ventilation des espaces intérieurs, dont les logements et les bureaux.
- 8 - Rester chez soi lorsqu'on se sent mal et contacter son médecin dès que possible pour déterminer si des soins médicaux sont nécessaires.
- 9 - Dans les pays ou les zones où la COVID-19 circule, les professionnels de santé doivent porter des masques médicaux en permanence pendant toutes les activités de routine, dans les zones cliniques des établissements de santé.
- 10 - Les professionnels de santé doivent également utiliser des équipements de protection individuelle et prendre des précautions supplémentaires lorsqu'ils soignent des patients atteints de COVID-19.
- 11 - Les lieux de travail doivent être conformes aux mesures de protection en vigueur.

### **Quelle est l'importance de la désinfection des mains dans la prévention de la COVID-19?**

L'infection par le SARS-CoV-2 est oro-nasale par inhalation et ingestion de particules virales. La conjonctive de l'œil est également une porte d'entrée pour l'infection par ce virus. Même en portant un masque, si nos mains touchent un objet contaminé, puis sont portées aux yeux, elles favorisent le contact du virus avec les muqueuses, et donc l'infection.

### **Pourquoi utiliser du savon et de l'alcool à 70 % pour se désinfecter les mains?**

Le nettoyage des mains avec du savon permet l'élimination mécanique la plus efficace de la plupart des microorganismes présents sur la peau. L'utilisation d'alcool à 70 % (7 parts d'alcool pour 3 parts d'eau) garantit l'inactivation d'un spectre plus large de microorganismes, y compris les virus à enveloppe, comme le SARS-CoV-2. Il est important de noter que les mains doivent être soigneusement lavées avant d'utiliser la solution alcoolique car un excès de saleté (matière organique) nuit à l'action antimicrobienne des composés alcooliques. Le savon et l'alcool émulsionnent et dissolvent, et donc altèrent, les lipides de l'enveloppe virale, empêchant ainsi la liaison des virus aux récepteurs cellulaires, et par conséquent l'infection virale.

### **Pourquoi l'alcool à 70 % est-il plus efficace que l'alcool pur?**

Le pouvoir désinfectant de l'alcool à 50 et 80 % dilué dans l'eau est supérieur à celui de l'alcool non dilué. L'alcool dénature les protéines et dissout les graisses des bactéries, des champignons et de certains virus. Cependant, lorsqu'il est appliqué pur, il dénature rapidement leurs couches les plus extérieures, ce qui les scelle et protège leur intérieur, leur permettant ainsi de survivre. Pour que l'alcool pénètre plus profondément dans les microorganismes et soit efficace, il doit être mélangé à de l'eau qui, bien qu'en plus petite quantité, sert de véhicule pour que le contact direct entre les molécules se produise.

### **Pourquoi doit-on utiliser de l'eau de Javel diluée pour la désinfection des surfaces?**

L'eau de Javel diluée dans de l'eau (0,5 % à 1 %) est plus efficace pour tuer les microorganismes. De plus, l'eau de Javel à trop forte concentration est irritante pour les muqueuses (yeux, nez, bouche), la peau et les voies respiratoires. Non diluée, l'eau de Javel se décompose à la chaleur et à la lumière et réagit rapidement avec d'autres produits chimiques. Elle doit donc être utilisée pour la désinfection des surfaces avec beaucoup de précautions et toujours diluée.

### **L'utilisation de masques est-elle efficace pour prévenir la transmission?**

Le masque est une barrière essentielle pour limiter la contamination et doit être associé à d'autres mesures de distanciation et à l'étiquette sociale pour contenir la transmission du virus. Le port d'un masque permet essentiellement de protéger les autres et constitue donc un geste de respect et de conscience sociale. Les masques sont des barrières physiques et électrostatiques bloquant les gouttelettes émises par la bouche et le nez, qui peuvent contenir des coronavirus infectieux. Le masque contribue donc à limiter ou à réduire significativement la propagation des particules de coronavirus SARS-CoV-2 dans l'atmosphère, libérées par les personnes infectées (même asymptomatiques). Il est donc primordial de comprendre que l'utilisation de masques est particulièrement importante pour réduire la charge environnementale. Le masque protège en outre le porteur, puisqu'il filtre l'air qu'il respire, réduisant ainsi la dose infectieuse, c'est-à-dire la concentration de virus qui peut nous infecter, ce qui, à son tour, réduit également la gravité de l'infection. Il convient de souligner que le masque n'offre aucune protection supplémentaire contre le risque de transmission indirecte de main à main.

La composition du masque et son adhérence au visage sont des facteurs très importants qui influent sur son efficacité. L'utilisation de masques en tissu (faits à la main, lavables) et de masques chirurgicaux (jetables) réduit considérablement l'émission de gouttelettes et d'aérosols par les personnes infectées, protégeant ainsi leur entourage et contribuant à une diminution efficace de la charge virale dans l'environnement. Cependant, les masques en tissu et les masques chirurgicaux ne filtrent



pas efficacement les aérosols de l'extérieur vers l'intérieur du masque. Les masques ou respirateurs de catégorie N95/FFP2 ont la capacité de filtrer environ 95 % des aérosols environnementaux (protection de l'intérieur vers l'extérieur et de l'extérieur vers l'intérieur) et sont recommandés pour les professionnels de santé travaillant dans des environnements à forte charge virale ou pour les personnes travaillant dans des environnements à forte occupation et à faible ventilation.

### **Le port de gants est-il une mesure importante dans la prévention de la transmission ?**

Bien que le SARS-CoV-2 ne soit pas capable de nous infecter par voie transdermique, les mains sont un véhicule fréquent pour le transport du virus vers la bouche, le nez et les muqueuses oculaires, des portes reconnues pour l'infection virale. En nous désinfectant fréquemment les mains, nous réduisons considérablement la probabilité, qu'en touchant involontairement notre bouche, notre nez ou nos yeux, nous soyons infectés. Si les gants permettent de conserver efficacement nos mains désinfectées à l'intérieur, leur surface extérieure se contamine, tout comme des mains nues. Les gants peuvent donner un faux sentiment de sécurité à leurs porteurs, qui, considérant leurs mains protégées, oublient qu'elles sont contaminées.

### **Quelles autres mesures sont recommandées pour interrompre la transmission du virus?**

L'utilisation de masques ne suffit pas à elle seule à prévenir la transmission du virus. Le respect de l'étiquette sociale, le respect de la distance physique entre les personnes, le lavage des mains et l'antisepsie, l'assainissement et la désinfection des surfaces et, le cas échéant, de l'environnement, sont des mesures qui, ensemble, peuvent réduire efficacement la transmission. Lorsque nous éternuons, même avec un masque, nous devons couvrir notre bouche et nous désinfecter les mains après.

### **Comment la vaccination peut-elle contrôler l'infection?**

Il a été démontré que la vaccination contre le SARS-CoV-2 réduit considérablement la gravité de la maladie. Les personnes immunisées peuvent également être infectées mais, contrairement aux personnes non immunisées, elles développent rapidement des anticorps spécifiques qui neutralisent le virus, contrôlent et éliminent l'infection. Si un pourcentage important de la population est vacciné, la transmission à de nouvelles personnes est réduite, ce qui interrompt la chaîne de transmission du virus et réduit la quantité de virus en circulation. La fréquence des vaccinations dépend de la durée pendant laquelle le vaccin est capable de conférer une immunité.

### **Quel est le traitement de la COVID-19?**

Il n'y a pas encore de traitement autorisé pour la COVID-19. Le traitement d'appoint est uniquement symptomatique et comprend des antipyrétiques, des analgésiques, des anti-inflammatoires et, si nécessaire, l'administration d'oxygène. Dans les cas plus graves, on recourt aux immunomodulateurs et aux antiviraux, le remdesivir étant actuellement le plus utilisé, car il réduit le temps de récupération des patients atteints d'une infection pulmonaire de 15 à 10 jours<sup>18</sup>.

Un examen des preuves publiées jusqu'au 23 juin 2020 a conclu que la quarantaine est importante pour réduire à la fois le nombre de personnes infectées et le nombre de décès<sup>45</sup>. Les résultats de plusieurs études de modélisation suggèrent que la quarantaine était plus efficace et moins coûteuse lorsqu'elle était mise en œuvre plus tôt. Le respect de la quarantaine par les personnes qui avaient été en contact avec un cas confirmé ou suspect de COVID-19 a montré un bénéfice qui pourrait avoir évité 44 % à 96 % des cas incidents et 31 % à 76 % des décès<sup>46</sup>. Certaines études ont indiqué qu'il peut y avoir une réduction de la valeur  $R_t$  (un indicateur qui définit le degré de transmission de l'infection) de 37 % à 88 % due à la mise en œuvre de la quarantaine<sup>47</sup>. De même, un effet positif de la quarantaine est rapporté pour les personnes voyageant depuis un pays où sévit une épidémie de COVID-19. L'effet de la quarantaine est maximal lorsqu'elle est associée à d'autres mesures de prévention et de contrôle (figure 13), comme le nettoyage régulier et la désinfection fréquente des surfaces avec lesquelles il y a contact.

L'importance du lavage et de la désinfection des mains peut s'expliquer scientifiquement. L'action mécanique du lavage est en soi importante pour éliminer une quantité importante de virus, facilitant l'action ultérieure des détergents et des désinfectants, qui agissent sur leur couche externe. Les coronavirus ont besoin que leur enveloppe virale soit intacte pour pouvoir infecter des cellules hôtes sensibles et démarrer leur cycle de répliation. Étant donné la nature lipidique et fragile de cette enveloppe, elle est facilement détruite par les détergents qui émulsifient les graisses, ou par les solutions désinfectantes à base d'alcool qui l'endommagent et entraînent une dénaturation rapide et irréversible des protéines (modification de leur structure, comme cela se produit par exemple pour les protéines de l'œuf lorsqu'il est cuit) (figure 12).

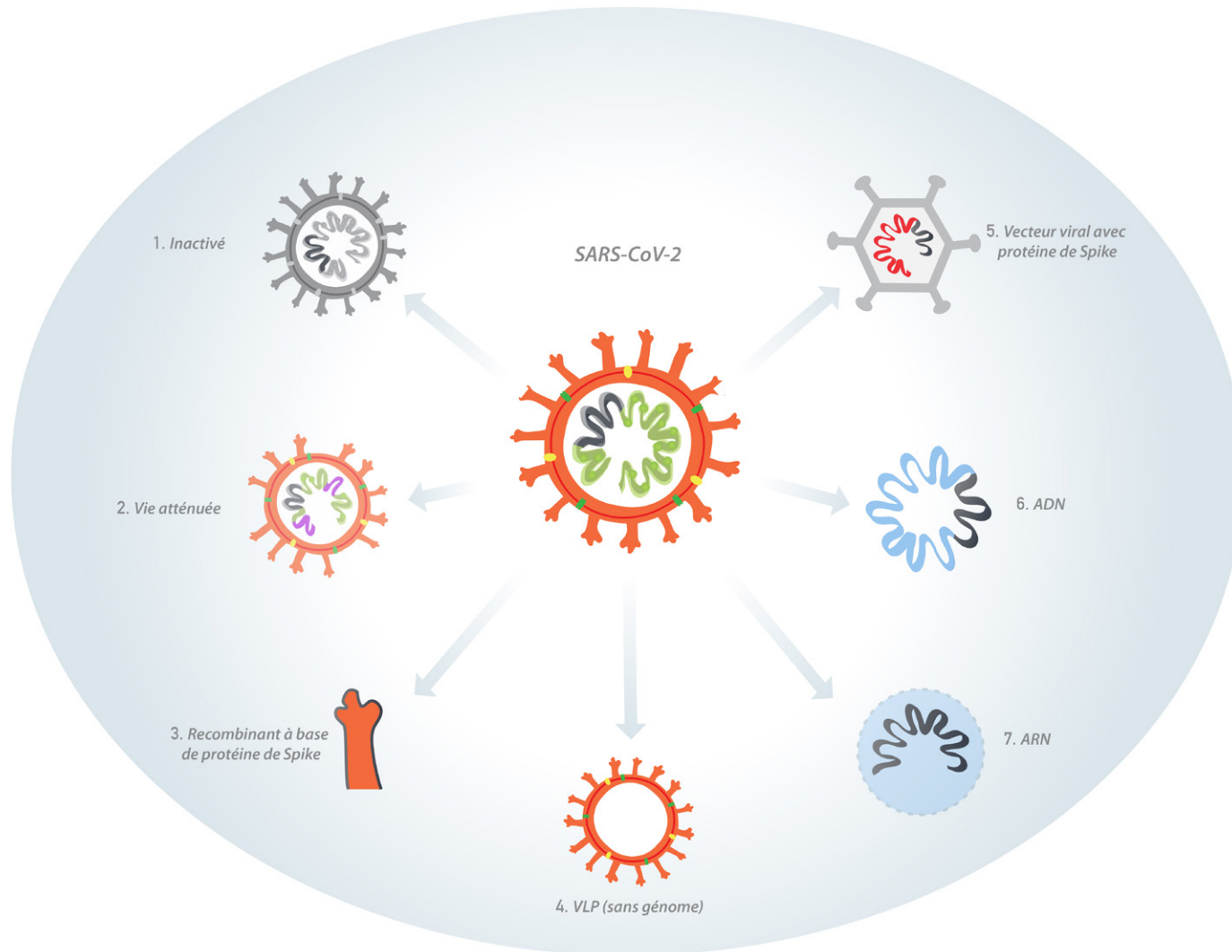


Fig. 14 - Représentation schématique du type de vaccins actuellement disponibles pour Covid-19. Au centre de la figure est représentée une particule de SARS-CoV-2, entourée des types de vaccins préparés à partir du SARS-CoV-2 ou de ses composants : 1. Vaccins inactivés (virus mort) ; 2. vaccins vivants atténués (virus faiblement pathogène) ; 3. vaccins recombinants ( composés de la protéine S ou du domaine de liaison au récepteur de la protéine S) ; 4. vaccins à base de protéine ressemblant à celle du virus (VLP en anglais), composés de capsid vide ; 5. vaccins à vecteur viral exprimant la protéine S ; 6. vaccins à base d'ADN exprimant la protéine S ; 7. vaccins à base d'ARN messager (ARN codant la protéine S impliquée dans une nanoparticule lipidique. Adapté de Kramer, 2020<sup>73</sup>

À l'instar des autres coronavirus, le traitement thermique et le rayonnement ultraviolet (UV) appliqués aux objets inanimés et aux surfaces induisent des dommages irréparables à l'ARN viral, compromettant sa réplication et sa fonctionnalité, et provoquant également des modifications structurales des protéines virales. La température d'inactivation du SARS-CoV-2 n'a pas encore été établie, mais il semble qu'elle se produise à environ 60 °C<sup>46</sup>. En revanche, le virus peut résister au froid, même en dessous de 0 °C. Pour toutes ces raisons, le lavage des mains avec des solvants organiques (détergents ou alcool à 70 %) et l'utilisation de désinfectants contenant du chlore, de l'acide peracétique et du chloroforme sur toutes les surfaces pouvant être touchées sont des mesures efficaces pour contenir la contagion.

Les efforts déployés pour endiguer les pandémies par l'application de mesures de biosécurité se sont révélés insuffisants. Le retour à la normalité économique, sociale et professionnelle dépend donc du succès de la vaccination pour prévenir les maladies graves et limiter la propagation du virus. Le développement de l'immunité acquise par la vaccination réduit le risque de contracter la maladie et de subir ses conséquences cliniques et ses séquelles. Cette immunité aide non seulement la personne vaccinée à mieux combattre le virus après l'exposition, mais elle protège également son entourage, car les personnes vaccinées, une fois infectées, sont moins susceptibles d'excréter le virus et de le transmettre aux autres. La vaccination est donc particulièrement importante pour protéger les personnes présentant un risque accru de maladie grave due au SARS-CoV-2, telles que le personnel de santé, les personnes âgées et les personnes souffrant de pathologies sous-jacentes.

### 3.3.2. Vaccins

Plus de 180 vaccins contre le SARS-CoV-2 ont été ou sont en cours d'élaboration dans le monde. L'OMS tient à jour un document de travail qui comprend la plupart des vaccins en train d'être développés<sup>48</sup>. Les approches adoptées pour la mise au point des vaccins contre le SARS-CoV-2 sont les suivantes : les approches « traditionnelles », qui comprennent les vaccins à virus vivant ou inactivé, les vaccins à protéines recombinantes, les vaccins vectorisés, les vaccins à ADN et les vaccins à ARN.

Les vaccins inactivés sont produits en multipliant le SARS-CoV-2 dans des cellules Vero ou d'autres lignées cellulaires dans des laboratoires de niveau de sécurité biologique 3, puis en inactivant chimiquement le virus, par exemple avec de la bêta-propiolactone<sup>49,50</sup>. Comme le virus est intégralement présent dans le vaccin, la réponse immunitaire se développe contre toutes les protéines structurales (non seulement la protéine Spike, mais aussi la protéine de matrice, la nucléoprotéine et la protéine d'enveloppe). Ces vaccins sont généralement administrés par voie intramusculaire et peuvent contenir des adjuvants tels que l'hydroxyde d'aluminium. Des exemples de vaccins inactivés sont les vaccins BBIBP-CorV (Sinopharm), CoronaVac (SinoVac) et Covaxin (Bharat Biotech).

Les vaccins vivants atténués utilisent une version vivante mais affaiblie du virus, qui ne se multiplie que dans une mesure très limitée, entraînant une infection sans maladie apparente. Cependant, cette infection par le virus vaccinal induit une réponse immunitaire similaire à celle qui se produirait

lors d'une infection naturelle. L'atténuation peut être obtenue par l'adaptation du virus à des conditions défavorables ou par des modifications génétiques<sup>48,51</sup>. Ces vaccins peuvent être administrés par voie intranasale, induisant des réponses immunitaires muqueuses qui peuvent protéger les voies respiratoires supérieures, principale voie d'entrée naturelle du virus. Lorsque le virus se réplique chez la personne vaccinée, de fortes réponses humorales et cellulaires sont induites, réagissant contre les protéines virales structurales et non structurales. L'inquiétude concernant la sécurité du vaccin est l'un des inconvénients de ce type de vaccin<sup>52</sup>.

Les vaccins à base de protéines recombinantes sont générés à partir de protéines virales produites par des procédés biotechnologiques. Ces vaccins comprennent principalement la protéine S, dont une partie est le domaine de liaison au récepteur du virus, ou un ensemble de protéines structurales virales qui se lient spontanément entre elles pour former une particule dont la structure est similaire à celle du virus naturel (Virus Like Particle - VLP) qui, parce qu'elle ne contient pas de matériel génétique, ne peut pas se répliquer. Les protéines recombinantes peuvent être exprimées dans différents systèmes, notamment dans des cellules de mammifère, de levure, de plante ou d'insecte<sup>52-54</sup>. Comme les vaccins inactivés, ces vaccins sont injectés par voie intramusculaire et n'induisent donc pas une immunité muqueuse forte. Le vaccin NVX-CoV2373 (VLP, Novavax) est un vaccin protéique recombinant.

Les vecteurs viraux non réplicatifs représentent un large groupe de vaccins. Ils sont constitués de virus modifiés de manière à ne pouvoir exprimer qu'une protéine spécifique (l'antigène du vaccin), plutôt que leurs propres protéines virales. Le virus vecteur, généralement un adénovirus (AdV), est incapable de se répliquer et de provoquer la maladie<sup>55</sup>. Le système immunitaire de l'hôte répond alors à l'antigène du vaccin (la protéine S du SARS-CoV-2) en développant des anticorps spécifiques. La plupart de ces vaccins sont administrés par voie intramusculaire. Leur innocuité clinique est un avantage considérable, puisque le vaccin est créé à partir d'un virus incapable de provoquer une maladie. La possibilité d'une immunité contre le vecteur<sup>56</sup> pouvant neutraliser le vaccin est l'un des inconvénients de ce type de vaccin, qui peut être évité en utilisant des virus animaux<sup>57</sup> comme vecteur. Des exemples de tels vaccins sont JNJ-78436735/Ad26.CO2.S (Johnson & Johnson) et ChAdOx1/AZD1222, Covidshield (Oxford-AstraZeneca).

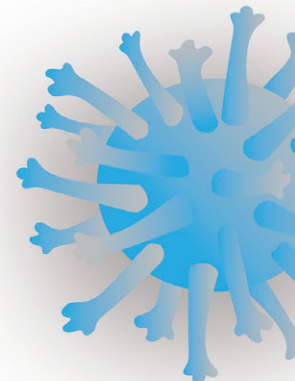
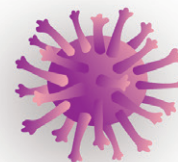
Certains vaccins contre le SARS-CoV-2 sont constitués de vecteurs viraux inactivés qui présentent la protéine S à leur surface<sup>48</sup>. L'avantage de cette approche est que le processus d'inactivation rend les vecteurs plus sûrs, même lorsque ces vaccins sont administrés à des personnes immunodéprimées. Dans ces vaccins, la quantité d'antigène à administrer peut être standardisée, tout comme pour les vaccins inactivés ou recombinants. Parmi les exemples de vecteurs viraux inactivés qui présentent la protéine S à leur surface, on peut citer les vaccins à base de virus de la maladie de Newcastle, qui peuvent être produits d'une manière similaire aux vaccins contre le virus de la grippe<sup>58</sup>, ainsi que les vecteurs du virus de la rage<sup>48</sup>. Ces technologies sont actuellement au stade préclinique.

Les vaccins vectoriels réplicatifs utilisent des virus naturellement ou artificiellement atténués, et génétiquement modifiés pour exprimer un gène étranger, en l'occurrence le gène S (qui code pour la protéine S). Comme le vecteur est capable de se multiplier dans une certaine mesure chez la personne vaccinée, une immunité plus robuste se développe par rapport à l'immunité vectorielle inactivée, aux vaccins recombinants ou non réplicatifs.

Certains de ces vaccins peuvent également être administrés via les surfaces muqueuses, ce qui peut déclencher des réponses immunitaires locales robustes. Les virus actuellement utilisés sont les suivants<sup>45</sup> : virus de la grippe<sup>48</sup>, virus de la stomatite vésiculaire (VSV)<sup>59</sup>, virus de la variole et virus de la maladie de Newcastle (NDV)<sup>60,61</sup>. Sputnik V/Gam-Covid-Vac (Gamaleya) est un vaccin vectoriel appartenant à ce groupe.

Les vaccins à ADN ont pour base des plasmides qui peuvent être produits à grande échelle dans des bactéries. Ces plasmides contiennent de puissants promoteurs mammaliens qui garantissent l'expression du gène S chez la personne vaccinée. L'un des grands avantages de cette technologie est le haut degré de stabilité de plasmides. Cependant, les vaccins à ADN ont généralement une faible immunogénicité et doivent être administrés par des dispositifs qui les rendent plus efficaces.

Les vaccins à ARN sont les vaccins les plus récents. Ils consistent en une portion d'ARN viral, généralement administrée par le biais de nanoparticules lipidiques (LNP) qui le protègent. Dans le cas du SARS-CoV-2, au lieu de la protéine S elle-même, le vaccin porte l'information génétique codant pour l'antigène (la protéine S), sous forme d'ARNm, avec certaines modifications, ou d'ARN auto-répliquatif. La protéine S est alors produite dans les cellules après la vaccination. Grâce à cette technologie, le vaccin peut être produit entièrement in vitro, ce qui facilite considérablement le processus. Cependant, un stockage congelé est nécessaire. En outre, ces vaccins sont administrés par injection et sont donc peu susceptibles d'induire une forte immunité muqueuse<sup>62</sup>. Des exemples de tels vaccins sont le BNT162b2 de Pfizer BioNTech et le mRNA-1273 de Moderna.





## 4. LES CORONAVIRUS DANS LE MONDE

La plupart des coronavirus des animaux (comme FCoV, CCoV et TGE) et de l'homme (HCoV2-229E, HCoV-HKU1, HCoV-NL63 et HCoV-OC43) ont une répartition mondiale.

Le SARS-CoV a été l'agent causal du SARS (ou SRAS - syndrome respiratoire aigu sévère, pneumonie atypique), à l'origine de la première épidémie signalée chez l'homme, apparue entre 2002 et 2003, qui a touché 8 096 personnes dans 33 pays et causé 774 décès<sup>64</sup>. Certaines études suggèrent que les premiers cas se sont manifestés dans la province de Guangdong où le virus a circulé pendant environ 2 mois avant qu'une épidémie évidente ne se déclare dans la ville de Guangzhou<sup>65</sup>. La transmission internationale a ensuite eu lieu depuis le 9<sup>e</sup> étage de l'hôtel Metropolis à Hong Kong, par contact avec un médecin infecté par le SARS-CoV. D'autres résidents du même étage ont été infectés et sont ensuite retournés dans leur pays d'origine sur différents continents, favorisant ainsi la propagation rapide du virus dans le monde entier<sup>66,67</sup>.

Le MERS-CoV a été détecté pour la première fois chez un patient en Arabie saoudite (Moyen-Orient) en 2012. Au 1<sup>er</sup> mars 2020, l'Organisation mondiale de la santé avait confirmé environ 2 553 cas et 856 décès<sup>68</sup>. Bien que ce coronavirus (MERS-CoV) se soit facilement propagé à d'autres parties du globe comme la France, l'Allemagne, l'Italie, la Tunisie, le Royaume-Uni, par le biais de personnes ayant voyagé ou travaillé au Moyen-Orient, la plupart des cas sont survenus et continuent d'émerger sur la péninsule Arabique.

La pandémie actuelle de COVID-19 a désormais atteint 213 pays et régions, des millions de personnes ont été infectées et sa propagation dépasse largement celle du SARS et du MERS. Le nombre de personnes infectées au 10 décembre 2020 était d'environ 68 millions.



### **Quel est le taux de mortalité associé à la COVID-19?**

Bien qu'il faudra un certain temps pour prendre la véritable mesure de la mortalité due à la COVID-19, les données actuellement disponibles indiquent que le taux de mortalité brut (c'est-à-dire le nombre de décès signalés divisé par le nombre de personnes exposées à l'infection) se situe entre 3 et 4 %. Le taux de létalité (c'est-à-dire le nombre total de décès de résidents dans une zone géographique donnée divisé par la population totale de cette même zone géographique (pour une période donnée, généralement une année civile) et multiplié par 100 000) varie considérablement d'un pays à l'autre. Les estimations vont de 0,1 % à 25 %<sup>21</sup>. Il faut toutefois garder à l'esprit que la mortalité est largement déterminée par l'accès aux soins et leur qualité, la dose infectieuse à laquelle les personnes sont exposées et la virulence des souches.

### **Comment la pandémie va-t-elle évoluer?**

L'équilibre entre le virus et le nouvel hôte dépendra de la capacité du virus à évoluer et de la réponse immunitaire des populations, acquise naturellement par des infections, ou artificiellement par un vaccin.

## 5. ET MAINTENANT?

Les virus sont très particuliers, car la question de savoir s'ils sont ou non des êtres vivants fait encore débat. Bien qu'ils dépendent de cellules vivantes qu'ils sont en mesure d'infecter, grâce aux récepteurs qu'elles présentent en surface, ils se répliquent de manière bien plus efficace que les bactéries, les parasites et les champignons. En effet, lorsque les scientifiques pensent avoir trouvé une réponse aux défis que les différents virus posent à l'humanité, ils sont à nouveau surpris par une nouvelle mutation, ou par l'apparition apparemment « de nulle part » d'un nouveau virus qui remet en question, voire renverse, les concepts précédemment établis.

Bien que les virus aient accompagné l'humanité dans son évolution, façonnant les peuples et les sociétés, à l'image de la variole, du VIH et de la grippe saisonnière dont l'impact a été et reste plus important, aucun autre virus, qu'il soit humain, animal ou zoonotique, n'a fait autant parler de lui dans le monde et n'a autant été couvert par les médias internationaux que le SARS-CoV-2, l'agent responsable de la COVID-19. L'émergence de ce coronavirus fin 2019 a constitué une gageure sans précédent en termes de mobilisation générale et de capacité de réponse des services de santé dans le monde, pour faire face à un virus inconnu, à forte dissémination et potentiellement mortel.

La collaboration internationale et interinstitutionnelle a permis le séquençage rapide du génome du SARS-CoV-2 et le partage de ces informations, ce qui était essentiel pour le développement rapide de tests de diagnostic et de vaccins utilisant l'ARN ou l'ADN. Le partage international des données sanitaires et épidémiologiques permet de suivre en temps réel le nombre de nouveaux cas, de décès et de tests effectués dans la grande majorité des pays touchés, d'ouvrir et de fermer les frontières et d'imposer des quarantaines et des isolements prophylactiques afin de réduire les taux de transmission et la propagation de la maladie.

Sans précédent également, la mise à jour constante de l'information mise à la disposition du public, facilitée par la polyvalence et l'exhaustivité des moyens technologiques actuels, et la mise en œuvre d'actions de sensibilisation de la population, en informant et en rappelant les pratiques et comportements appropriés pour la protection individuelle, familiale et autre, et la conduite à tenir en cas de développement de symptômes compatibles avec la COVID-19 ou de contact avec une personne infectée.

Plus d'un an après les premiers décès dus à la COVID-19, il n'existe toujours pas de traitement antiviral spécifique recommandé. Le traitement des patients est donc essentiellement symptomatique, à l'aide d'antipyrétiques et d'analgésiques. Dans les cas plus graves, les soins médicaux se concentrent sur la prise en charge des complications de la COVID-19, notamment la pneumonie grave, le syndrome de détresse respiratoire aiguë et

la septicémie. Lorsque la fonction respiratoire est compromise, l'oxygénothérapie constitue le soin de première intention.

Une ventilation artificielle non invasive ou invasive peut être nécessaire en cas d'insuffisance respiratoire plus grave. Dans ces seuls cas, les anti-inflammatoires corticoïdes semblent apporter un bénéfice, réduisant le taux de mortalité de 35 %<sup>69</sup>. Le bénéfice apporté par l'utilisation de certains agents antiviraux (tels que le remdesivir<sup>70</sup>, le lopinavir/ritonavir et l'arbidol) et de médicaments modulant la réponse immunitaire (tels que la chloroquine et l'hydroxychloroquine) est encore en cours d'analyse.

Des résultats prometteurs sont obtenus dans la recherche de nouvelles cibles pour la conception de médicaments. Une nouvelle étude menée au Portugal a révélé que la ribonucléase virale nsp14 est une cible prometteuse pour la découverte de nouveaux inhibiteurs médicamenteux qui interfèrent avec la réplication du coronavirus et améliorent le pronostic des cas graves de la maladie<sup>71</sup>.

Bien que cette pandémie ait surpris le monde entier, l'émergence et la dissémination intercontinentale d'un nouveau virus pathogène étaient prévues depuis longtemps et alertaient sur la nécessité de modifier profondément la manière dont les humains interagissent avec la planète. En effet, l'invasion permanente et insidieuse des écosystèmes sauvages, la destruction des habitats des espèces sauvages, entraînent inévitablement l'apparition de nouveaux agents pathogènes, résultat d'un contact trop étroit entre l'homme et les espèces sauvages qui sont des réservoirs de ces agents, facilitant les franchissements de la barrière entre espèces. Ces comportements, auxquels s'ajoutent les voyages et le commerce international, augmentent et accélèrent la propagation des agents pathogènes émergents, entraînant des épidémies et des pandémies.

Bien après le signalement du premier cas présumé en novembre 2019 en Chine, les incertitudes quant à l'origine et l'évolution de la COVID-19 dans les années à venir sont encore nombreuses<sup>72</sup>. Toutefois, il est encourageant de constater que les personnes nouvellement infectées par le SARS-CoV-2 ont désormais plus de chances de survivre à l'infection que celles qui ont été infectées au début de 2020. Au cours de cette période, de nombreux doutes ont été levés en termes de traitement hospitalier et de prévention de l'infection. Il est donc essentiel de continuer à prendre les précautions recommandées par l'OMS, qui sont fondées sur des connaissances scientifiques avérées et consistent essen-



*Le remdesivir est un précurseur de l'adénosine nucléotide qui est métabolisé en nucléoside triphosphate pharmacologiquement actif une fois dans les cellules. Le remdesivir triphosphate agit comme un analogue de l'adénosine triphosphate et entre en compétition avec elle pour l'incorporation dans la chaîne d'ARN synthétisée par la RpRd virale, ce qui entraîne une terminaison prématurée de la chaîne pendant la réplication de l'ARN viral. Bien que les coronavirus disposent d'un processus de correction d'erreurs au cours de la synthèse de l'ARN, capable de détecter et d'éliminer d'autres analogues de nucléosides, les rendant ainsi résistants à d'autres médicaments, le remdesivir semble échapper à cette activité<sup>17</sup>.*

tiellement dans les mesures mentionnées précédemment, en insistant sur l'utilisation de masques pour éviter d'expirer et d'inhaler des particules virales, le lavage fréquent des mains avec du savon ou une solution alcoolisée, la distanciation physique et l'isolement des personnes infectées. Bien entendu, ces gestes barrières réduisent également la transmission de tous les agents infectieux respiratoires tels que les coronavirus respiratoires mentionnés précédemment et le virus influenza qui cause la grippe.

Avoir accès aux informations actuelles de manière simple est essentiel pour comprendre et donc adapter consciemment nos comportements, afin de réduire les chaînes de transmission et protéger les plus vulnérables.



### **Le SARS-CoV-2 pourrait-il avoir été créé dans un laboratoire?**

L'idée selon laquelle le coronavirus aurait été créé dans un laboratoire en Chine, où une fuite vers le monde extérieur se serait produite en raison du manque de conditions de biosécurité ou d'une négligence, est apparue comme une théorie du complot qui a déstabilisé l'opinion publique.

La grande majorité des scientifiques s'accordent à dire que ce virus a évolué naturellement et s'est transformé chez une espèce intermédiaire ou chez l'homme, à partir d'une espèce animale d'origine, probablement une chauve-souris.

Ce courant est étayé par l'histoire évolutive du virus et la compréhension de l'écologie des chauves-souris en question<sup>22</sup>. En effet, le génome du SARS-CoV-2 est très similaire à celui d'autres coronavirus de chauve-souris, ainsi qu'à celui des pangolins. Ils partagent la même organisation génomique, et montrent, dans leurs différences, les schémas naturels typiques de l'évolution des coronavirus<sup>23</sup>.

La preuve que le SARS-CoV-2 est d'origine zoonotique plutôt qu'artificielle est fournie par l'analyse du matériel génétique qui montre que la «colonne vertébrale» du génome du SARS-CoV-2 correspond à un nouveau virus et non à celui d'un coronavirus déjà reconnu qui aurait été utilisé comme base génétique de la construction de laboratoire. En outre, si le SARS-CoV-2 avait été manipulé génétiquement, il y aurait très probablement la trace d'éléments génétiques manifestement introduits ou supprimés, alors que cela ne semble pas être le cas.

# 6. GLOSSAIRE

**ACE2** - Protéine présente à la surface de nombreuses cellules humaines qui aide à contrôler la pression artérielle. Certains coronavirus le reconnaissent et l'utilisent comme récepteur pour infecter les cellules humaines.

**Acide nucléique** - Molécule qui stocke l'information génétique et intervient dans les différentes étapes de l'expression des gènes. Il est constitué de nucléotides et peut être de deux types : ADN ou ARN.

**ADN** - Acide désoxyribonucléique. Une macromolécule qui contient les gènes de toutes les cellules et formes de vie, à l'exception de certains virus, constituée des nucléotides A, T, G et C.

**Anticorps** - Molécule produite par les lymphocytes B du système immunitaire qui reconnaît et neutralise d'autres molécules étrangères à l'organisme, appelées antigènes, en s'y collant.

**Antigène** - Molécule (généralement une protéine ou un polysaccharide) étrangère à l'organisme qui, une fois reconnue par les cellules du système immunitaire de l'hôte, déclenche une série de mécanismes de défense, dont le développement d'anticorps.

**Antiviral** - Médicament utilisé pour traiter les infections virales.

**ARN** - Acide ribonucléique.

**COVID-19** - Maladie à coronavirus 2019. L'infection causée par le SARS-CoV-2.

**CRISPR** - Clustered regularly interspaced short palindromic repeats (répétitions palindromiques courtes) CRISPR/CAS9 est un outil d'édition du génome ciblé, guidé par l'ARN, qui permet aux chercheurs de procéder à des invalidations, des insertions et des suppressions de gènes dans des lignées cellulaires et chez des animaux.

**Croissance exponentielle** - On parle de croissance exponentielle lorsqu'une valeur augmente à un rythme proportionnel à sa taille du moment, c'est-à-dire qu'à mesure que la valeur augmente, le taux de croissance augmente également. Lorsque l'expression est employée dans le cadre d'une maladie, cela signifie que plus il y a d'individus infectés dans les premiers stades d'une épidémie, plus il y aura d'individus infectés et plus le nombre de cas augmentera.

**Cytokines** - Protéines extracellulaires, sécrétées par les cellules qui affectent le comportement des cellules voisines, en conditionnant leur réplication, la sécrétion de molécules de signalisation, dont des récepteurs, ou même en conduisant la cellule à la mort.

**Dose infectieuse** - Le nombre de microorganismes en mesure de déclencher une infection.

**ELISA** - Dosage enzymo-immunologique.

**Enveloppe virale** - Couche extérieure présente sur certains virus, constituée d'une membrane phospholipidique, similaire à la membrane plasmique, modifiée par l'ajout de protéines virales transmembranaires.

**Enzyme** - Protéine dont la fonction est de catalyser une réaction chimique.

**Epidémie ou maladie épidémique** - Maladie qui se propage rapidement pour atteindre un grand nombre de personnes sur un territoire donné et qui s'éteint après une période ou devient endémique ; chez les animaux, on parle de maladie épizootique ou d'épizootie.

**Évolution** - Changements graduels survenant dans les populations au fil des générations.

**Gènes** - Régions d'ADN qui codifient pour les protéines.

**Génome** - Ensemble de gènes qui composent le matériel génétique d'un organisme vivant.

**Infection subclinique** - Infection sans symptômes.

**LAMP** - Loop-Mediated Isothermal Amplification, technique de détection des acides nucléiques fondée sur l'amplification de l'ADN à basse température.

**Maladie endémique ou endémie** - Maladie affectant l'homme qui est présente dans une région donnée avec une prévalence (taux de cas) faible et stable ; identique à la maladie enzootique chez les animaux.

**Maladie enzootique ou enzootie** - Maladie des animaux qui est présente dans une région donnée avec une prévalence (nombre de cas) faible et stable ; identique à la maladie endémique chez l'homme.

**Microarray** - Une puce à ADN constituée d'une collection de taches d'ADN microscopiques (séquences d'ADN spécifiques appelées « sondes ») attachées à une surface solide qui sont utilisées pour mesurer les niveaux d'expression d'un grand nombre de gènes ou pour géotyper plusieurs régions d'un génome. L'hybridation sonde-cible est détectée et quantifiée pour déterminer l'abondance relative des séquences d'acide nucléique dans l'échantillon.

**Mutation** - Modification de la séquence nucléotidique de l'ADN ou de l'ARN pouvant impliquer une substitution de nucléotides, une insertion de nucléotides ou une suppression de nucléotides (délétion).

**Pandémie ou maladie pandémique** - Selon l'Organisation mondiale de la santé, elle désigne une « épidémie se produisant dans le monde entier ou dans une zone très étendue, traversant les frontières internationales et touchant généralement un grand nombre de personnes » ; chez les animaux, on parle de maladie panzootique ou de panzootie.

**Pathogène** - Microorganisme capable de provoquer une maladie.

**PCR** - Réaction en chaîne par polymérase. Permet de synthétiser des copies multiples d'une région du génome.

**Polymérase** - Enzyme qui synthétise les molécules d'acide nucléique (polymères).

**Protéines** - Molécules fondamentales pour tous les systèmes vivants. Elles ont d'innombrables fonctions telles que la formation de structures (protéines structurelles), le contrôle des réactions chimiques (catalyseurs ou enzymes), l'envoi et la réception de messages. Elles sont essentiellement formées de longues chaînes, comme un chapelet, de molécules plus simples – les acides aminés –, qui se replient ensuite en structures secondaires et tertiaires, tridimensionnelles et plus complexes. Il existe 20 acides aminés principaux et leur séquence dans une protéine est codée par les gènes.

**Protéine transmembranaire** - Protéine intégrée à la membrane qui passe d'un côté à l'autre de la membrane.

**RdRp** - ARN polymérase ARN-dépendante, c'est-à-dire une enzyme virale qui assure la synthèse d'un brin d'ARN en utilisant un brin d'ARN comme matrice.

**Recombinaison** - Modification de la séquence d'ADN ou d'ARN par l'échange de segments entre molécules.

**Réservoir** - Espèce animale, susceptible d'être infectée, où le virus se réplique sans provoquer de maladie clinique. L'hôte réservoir sert de source de virus pour l'infection d'autres hôtes.

**Ribosome** - Particule présente dans toutes les cellules vivantes qui traduit en protéines les instructions contenues dans les gènes.

**Taxonomie** - Discipline qui a pour objet l'organisation et la classification des organismes vivants.

**Virulence** - La capacité d'envahir et de coloniser de nouvelles niches, c'est-à-dire d'infecter un hôte. Degré de pathogénicité d'un microorganisme.

**Zoonoses** - Maladies affectant à la fois les humains et les animaux.

# 7. RÉFÉRENCES (texte principal)

1. Wertheim JO, Chu DKW, Peiris JSM, Pond SLK, Poon LLM. A Case for the Ancient Origin of Coronaviruses. *Journal of Virology*. 2013;87(12):7039-7045. doi:10.1128/JVI.03273-12
2. An Apparently New Respiratory Disease of Baby Chicks. Published 1931. Accessed April 15, 2021. <https://www.cabi.org/isc/abstract/19312200297>
3. Tyrrell DA, Almeida JD. Direct electron-microscopy of organ culture for the detection and characterization of viruses. *Arch Gesamte Virusforsch*. 1967;22(3):417-425. doi:10.1007/BF01242962
4. Almeida J, Berry D, Cunningham C, et al. Virology: Coronaviruses. *Nature*. 1968;220(5168):650-650. doi:10.1038/220650b0
5. Tyrrell DAJ, Almeida JD, Cunningham CH, et al. Coronaviridae. *Intervirology*. 1975;5(1-2):76-82. doi:10.1159/000149883
6. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. Coronaviruses. In: Fenner and White's Medical Virology. Elsevier; 2017:437-446. doi:10.1016/B978-0-12-375156-0.00031-X
7. Spaan W, Cavanagh D, Horzinek MC. Coronaviruses: structure and genome expression. *J Gen Virol*. 1988;69 ( Pt 12):2939-2952. doi:10.1099/0022-1317-69-12-2939
8. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7\_1
9. Banner LR, Mc Lai M. Random nature of coronavirus RNA recombination in the absence of selection pressure. *Virology*. 1991;185(1):441-445. doi:10.1016/0042-6822(91)90795-D
10. Fenner's Veterinary Virology - 5th Edition. Accessed October 1, 2020. <https://www.elsevier.com/books/fenners-veterinary-virology/maclachlan/978-0-12-800946-8>
11. Lam TT-Y, Jia N, Zhang Y-W, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020;583(7815):282-285. doi:10.1038/s41586-020-2169-0
12. Decaro N, Lorusso A. Novel human coronavirus (SARS-CoV-2): A lesson from animal coronaviruses. *Veterinary Microbiology*. 2020;244:108693. doi:10.1016/j.vetmic.2020.108693
13. Maclachlan NJ, Dubovi EJ. Fenner's Veterinary Virology - 5th Edition. Accessed October 1, 2020. <https://www.elsevier.com/books/fenners-veterinary-virology/maclachlan/978-0-12-800946-8>
14. Kipar A, Meli ML. Feline Infectious Peritonitis. *Veterinary Pathology*. 2014;51(2):22.
15. Vijgen L, Keyaerts E, Moës E, et al. Complete genomic sequence of human coronavirus OC43: molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event. *J Virol*. 2005;79(3):1595-1604. doi:10.1128/JVI.79.3.1595-1604.2005
16. Saif L, Sestak K. Transmissible gastroenteritis and porcine respiratory coronavirus. *Diseases of Swine*. Published online January 1, 2006:489-516.
17. Decaro N, Mari V, Campolo M, et al. Recombinant Canine Coronaviruses Related to Transmissible Gastroenteritis Virus of Swine Are Circulating in Dogs. *Journal of Virology*. 2009;83(3):1532-1537. doi:10.1128/JVI.01937-08
18. Guy JS. Turkey coronavirus is more closely related to avian infectious bronchitis virus than to mammalian coronaviruses: A review. *Avian Pathology*. 2000;29(3):207-212. doi:10.1080/03079450050045459
19. Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, et al. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. *Journal of Virology*. 2012;86(7):3995-4008. doi:10.1128/JVI.06540-11
20. Gaunt ER, Hardie A, Claas ECJ, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol*. 2010;48(8):2940-2947. doi:10.1128/JCM.00636-10
21. Pene F, Merlat A, Vabret A, et al. Coronavirus 229E-Related Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37(7):929-932. doi:10.1086/377612
22. Woo PCY, Lau SKP, Chu C, et al. Characterization and Complete Genome Sequence of a Novel Coronavirus, Coronavirus HKU1, from Patients with Pneumonia. *J Virol*. 2005;79(2):884-895. doi:10.1128/JVI.79.2.884-895.2005
23. Vabret A, Mourez T, Gouarin S, Petitjean J, Freymuth F. An outbreak of coronavirus OC43 respiratory infection in Normandy, France. *Clin Infect Dis*. 2003;36(8):985-989. doi:10.1086/374222
24. Os coronavirus dos animais e do Homem: das infeções assintomáticas às síndromes respiratórias agudas. *Veterinária Atual*. Published April 7, 2020. Accessed April 2, 2021. <https://www.veterinaria-atual.pt/destaques/os-coronavirus-dos-animais-e-do-homem-das-infecoes-assintomaticas-as-sindromes-respiratorias-agudas/>
25. Ferrari D, Sabetta E, Cieriotti D, et al. Routine blood analysis greatly reduces the false-negative rate of RT-PCR testing for Covid-19. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*. 2020;91(3):e2020003. doi:10.23750/abm.v91i3.9843
26. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;371. doi:10.1136/bmj.m3862
27. Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. Published online April 21, 2020:m1443. doi:10.1136/bmj.m1443
28. Coronavirus Dashboard. Accessed October 1, 2020. <https://ncov2019.live/#%20africa>
29. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome — A New Challenge in the Pandemic | NEJM. Accessed April 3, 2021. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe2023158>
30. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *Hirst JA, ed. PLoS ONE*. 2020;15(6):e0234765. doi:10.1371/journal.pone.0234765
31. Mortality Risk of COVID-19 - Statistics and Research. *Our World in Data*. Accessed October 1, 2020. <https://ourworldindata.org/mortality-risk-covid>
32. Arora RK, Joseph A, Van Wyk J, et al. SeroTracker: a global SARS-CoV-2 seroprevalence dashboard. *The Lancet Infectious Diseases*. Published online August 4, 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30631-9
33. Immune responses and immunity to SARS-CoV-2. *European Centre for Disease Prevention and Control*. Accessed October 12, 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses>
34. GeurtsvanKessel CH, Okba NMA, Igloi Z, et al. An evaluation of COVID-19 serological assays informs future diagnostics and exposure assessment. *Nature Communications*. 2020;11(1):3436. doi:10.1038/s41467-020-17317-y
35. McCarthy KR, Rennick LJ, Nambulli S, et al. Recurrent Deletions in the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein Drive Antibody Escape. *Microbiology*; 2020. doi:10.1101/2020.11.19.389916
36. Kemp SA, Meng B, Ferreira IA, et al. Recurrent Emergence and Transmission of a SARS-CoV-2 Spike Deletion H69/V70. *Microbiology*; 2020. doi:10.1101/2020.12.14.422555

37. NERVTAG Note on B.1.1.7 Severity. Alliance For Pandemic Preparedness. Accessed March 30, 2021. <https://depts.washington.edu/pandemicalliance/2021/01/25/nervtag-note-on-b-1-1-7-severity/>
38. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant: Variant of Concern 202012/01. :19.
39. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. medRxiv. Published online December 22, 2020:2020.12.21.20248640. doi:10.1101/2020.12.21.20248640
40. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants | bioRxiv. Accessed March 30, 2021. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.427948v1>
41. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology. Virological. Published January 12, 2021. Accessed March 30, 2021. <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manauas-preliminary-findings/586>
42. Spike E484K mutation in the first SARS-CoV-2 reinfection case confirmed in Brazil, 2020 - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology. Virological. Published January 10, 2021. Accessed April 3, 2021. <https://virological.org/t/spike-e484k-mutation-in-the-first-sars-cov-2-reinfection-case-confirmed-in-brazil-2020/584>
43. SARS-CoV-2 reinfection by the new Variant of Concern (VOC) P.1 in Amazonas, Brazil - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology. Virological. Published January 18, 2021. Accessed April 3, 2021. <https://virological.org/t/sars-cov-2-reinfection-by-the-new-variant-of-concern-voc-p-1-in-amazonas-brazil/596>
44. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020;323(22):2249-2251. doi:10.1001/jama.2020.8259
45. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020;(9). doi:10.1002/14651858.CD013574.pub2
46. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. Virology Journal. 2019;16(1):69. doi:10.1186/s12985-019-1182-0
47. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants | bioRxiv. Accessed April 2, 2021. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.427948v1>
48. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. Accessed April 2, 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
49. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature. 2020 Oct;586(7830):516-527. doi: 10.1038/s41586-020-2798-3. Epub 2020 Sep 23.
50. Wang H, Zhang Y, Huang B, et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. Cell. 2020;182(3):713-721.e9. doi:10.1016/j.cell.2020.06.008
51. Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science. 2020;369(6499):77-81. doi:10.1126/science.abc1932
52. Talon J, Salvatore M, O'Neill RE, et al. Influenza A and B viruses expressing altered NS1 proteins: A vaccine approach. PNAS. 2000;97(8):4309-4314. doi:10.1073/pnas.070525997
53. Broadbent AJ, Santos CP, Anafu A, Wimmer E, Mueller S, Subbarao K. Evaluation of the attenuation, immunogenicity, and efficacy of a live virus vaccine generated by codon-pair bias de-optimization of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus, in Ferrets. Vaccine. 2016;34(4):563-570. doi:10.1016/j.vaccine.2015.11.054
54. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmaier S, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. Nature Medicine. 2020;26(7):1033-1036. doi:10.1038/s41591-020-0913-5
55. Chen W-H, Tao X, Agrawal A, et al. Yeast-Expressed SARS-CoV Recombinant Receptor-Binding Domain (RBD219-N1) Formulated with Aluminum Hydroxide Induces Protective Immunity and Reduces Immune Enhancement. bioRxiv. Published online July 5, 2020. doi:10.1101/2020.05.15.098079
56. Zhu F-C, Li Y-H, Guan X-H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. The Lancet. 2020;395(10240):1845-1854. doi:10.1016/S0140-6736(20)31208-3
57. Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet. 2020;396(10249):479-488. doi:10.1016/S0140-6736(20)31605-6
58. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. The Lancet. 2020;396(10249):467-478. doi:10.1016/S0140-6736(20)31604-4
59. Sun W, McCroskery S, Liu W-C, et al. A Newcastle Disease Virus (NDV) Expressing a Membrane-Anchored Spike as a Cost-Effective Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine. Vaccines (Basel). 2020;8(4). doi:10.3390/vaccines8040771
60. Case JB, Rothlauf PW, Chen RE, et al. Replication-Competent Vesicular Stomatitis Virus Vaccine Vector Protects against SARS-CoV-2-Mediated Pathogenesis in Mice. Cell Host Microbe. 2020;28(3):465-474. doi:10.1016/j.chom.2020.07.018
61. Sun W, Leist SR, McCroskery S, et al. Newcastle Disease Virus (NDV) Expressing the Spike Protein of SARS-CoV-2 as Vaccine Candidate. Microbiology; 2020. doi:10.1101/2020.07.26.221861
62. Rohaim MA, Munir M. A Scalable Topical Vectored Vaccine Candidate against SARS-CoV-2. Vaccines. 2020;8(3):472. doi:10.3390/vaccines8030472
63. Vogel AB, Lambert L, Kinnear E, et al. Self-Amplifying RNA Vaccines Give Equivalent Protection against Influenza to mRNA Vaccines but at Much Lower Doses. Molecular Therapy. 2018;26(2):446-455. doi:10.1016/j.ymthe.2017.11.017
64. Pfaender S, Brinkmann J, Todt D, et al. Mechanisms of Methods for Hepatitis C Virus Inactivation. Griffiths MW, ed. Appl Environ Microbiol. 2015;81(5):1616. doi:10.1128/AEM.03580-14
65. WHO | Update 95 - SARS: Chronology of a serial killer. WHO. Accessed April 2, 2021. [https://www.who.int/csr/don/2003\\_07\\_04/en/](https://www.who.int/csr/don/2003_07_04/en/)
66. Xu R-H, He J-F, Evans MR, et al. Epidemiologic Clues to SARS Origin in China. Emerg Infect Dis. 2004;10(6):1030-1037. doi:10.3201/eid1006.030852
67. RECOVERY Trial. Accessed April 2, 2021. [https://www.recoverytrial.net/%20les/recovery\\_dexamethasone\\_statement\\_160620\\_v2%20nal.pdf](https://www.recoverytrial.net/%20les/recovery_dexamethasone_statement_160620_v2%20nal.pdf)
68. Threats I of M (US) F on M, Knobler S, Mahmoud A, et al. OVERVIEW OF THE SARS EPIDEMIC. National Academies Press (US); 2004. Accessed April 6, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92478/>
69. WHO | Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – Saudi Arabia. WHO. Accessed October 1, 2020. <http://www.who.int/csr/don/05-may-2020-mers-saudi-arabia/en/>
70. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. New England Journal of Medicine. 2020;0(0):null. doi:10.1056/NEJMoa2007764
71. Arba M, Wahyudi ST, Brunt DJ, Paradis N, Wu C. Mechanistic insight on the remdesivir binding to RNA-Dependent RNA polymerase (RdRp) of SARS-cov-2. Computers in Biology and Medicine. 2021;129:104156. doi:10.1016/j.combiomed.2020.104156
72. Saramago M, Bária C, Costa VG, et al. New targets for drug design: Importance of nsp14/nsp10 complex formation for the 3'-5' exonucleolytic activity on SARS-CoV-2. FEBS J. Published online March 11, 2021. doi:10.1111/febs.15815
73. Anand KB, Karade S, Sen S, Gupta RM. SARS-CoV-2: Camazotz's Curse. Medical Journal Armed Forces India. 2020;76(2):136-141. doi:10.1016/j.mjafi.2020.04.008



## References



1. Bar-On YM, Flamholz A, Phillips R, Milo R. SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. *Elife*. Apr 2 2020;9doi:10.7554/eLife.57309
2. van Dorp L, Acman M, Richard D, et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol*. Sep 2020;83:104351. doi:10.1016/j.mee-gid.2020.104351
3. Wang LP, Wang J, Zhao HY, et al. Modelling and assessing the effects of medical resources on transmission of novel coronavirus (COVID-19) in Wuhan, China. *Math Biosci Eng*. Mar 30 2020;17(4):2936-2949. doi:10.3934/mbe.2020165
4. Adam D. THE LIMITS OF R. What the reproduction number can and can't tell us about managing COVID-19. *Feature. Nature*. 16th July 2020 2020;583:346-348.
5. Levin M. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome — A New Challenge in the Pandemic. *New England Journal of Medicine*. 2020/07/23 2020;383(4):393-395. doi:10.1056/NEJMe2023158
6. Pruc M, Smereka J, Dzieciatkowski T, Jaguszewski M, Filipiak KJ, Szarpak L. Kawasaki disease shock syndrome or toxic shock syndrome in children and the relationship with COVID-19. *Med Hypotheses*. Nov 2020;144:109986. doi:10.1016/j.mehy.2020.109986
7. Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Crooke SN, Poland GA, Kennedy RB. The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity. *Immunol Rev*. Jul 2020;296(1):205-219. doi:10.1111/imr.12897
8. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. May 5 2020;172(9):577-582. doi:10.7326/m20-0504
9. Li H, Wang Y, Ji M, et al. Transmission Routes Analysis of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Case Report. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:618-618. doi:10.3389/fcell.2020.00618
10. Widders A, Broom A, Broom J. SARS-CoV-2: The viral shedding vs infectivity dilemma. *Infect Dis Health*. Aug 2020;25(3):210-215. doi:10.1016/j.idh.2020.05.002
11. Sallam M, Mahafzah A. Molecular Analysis of SARS-CoV-2 Genetic Lineages in Jordan: Tracking the Introduction and Spread of COVID-19 UK Variant of Concern at a Country Level. *Pathogens*. Mar 5 2021;10(3)doi:10.3390/pathogens10030302
12. Mahase E. Covid-19: Novavax vaccine efficacy is 86% against UK variant and 60% against South African variant. *Bmj*. Feb 1 2021;372:n296. doi:10.1136/bmj.n296
13. Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell*. 2021:S0092-8674(21)00226-9. doi:10.1016/j.cell.2021.02.037
14. Ferrari D, Sabetta E, Ceriotti D, et al. Routine blood analysis greatly reduces the false-negative rate of RT-PCR testing for Covid-19. *Acta Biomed*. Sep 7 2020;91(3):e2020003. doi:10.23750/abm.v91i3.9843
15. Isho B, Abe KT, Zuo M, et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci Immunol*. Oct 8 2020;5(52)doi:10.1126/sciimmunol.abe5511
16. Immune responses and immunity to SARS-CoV-2. European Centre for Disease Prevention and Control. Accessed October 12th, 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses>
17. Callow KA, Parry HF, Sergeant M, Tyrrell DA. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol Infect*. Oct 1990;105(2):435-46. doi:10.1017/s0950268800048019
18. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet*. Feb 22 2020;395(10224):e39. doi:10.1016/s0140-6736(20)30313-5
19. Ueki H, Furusawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, et al. Effectiveness of Face Masks in Preventing Airborne Transmission of SARS-CoV-2. *mSphere*. Oct 21 2020;5(5)doi:10.1128/mSphere.00637-20
20. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. Nov 5 2020;383(19):1813-1826. doi:10.1056/NEJMoa2007764
21. Estimating mortality from COVID-19. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/estimating-mortality-from-covid-19>
22. Wacharapluesadee S, Tan CW, Maneerorn P, et al. Author Correction: Evidence for SARS-CoV-2 related coronaviruses circulating in bats and pangolins in Southeast Asia. *Nat Commun*. Feb 25 2021;12(1):1430. doi:10.1038/s41467-021-21768-2
23. Nakagawa S, Miyazawa T. Genome evolution of SARS-CoV-2 and its virological characteristics. *Inflamm Regen*. Aug 10 2020;40(1):17. doi:10.1186/s41232-020-00126-7

## References



1. Family - Coronaviridae. In: King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ, eds. *Virus Taxonomy*. Elsevier; 2012:806-828.
2. Modrow S, Falke D, Truyen U, Schätzl H. Viruses with Single-Stranded, Positive-Sense RNA Genomes. In: Modrow S, Falke D, Truyen U, Schätzl H, eds. *Molecular Virology*. Springer Berlin Heidelberg; 2013:185-349.
3. Klumperman J, Locker JK, Meijer A, Horzinek MC, Geuze HJ, Rottier PJ. Coronavirus M proteins accumulate in the Golgi complex beyond the site of virion budding. *Journal of Virology*. 1994;68(10):6523.
4. Turoňová B, Sikora M, Schürmann C, et al. In situ structural analysis of SARS-CoV-2 spike reveals flexibility mediated by three hinges. *Science*. Oct 9 2020;370(6513):203-208. doi:10.1126/science.abd5223
5. Millet JK, Jaimes JA, Whittaker GR. Molecular diversity of coronavirus host cell entry receptors. *FEMS Microbiol Rev*. Oct 28 2020;doi:10.1093/femsre/fuaa057
6. Posthuma CC, Te Velthuis AJW, Snijder EJ. Nidovirus RNA polymerases: Complex enzymes handling exceptional RNA genomes. *Virus Res*. Apr 15 2017;234:58-73. doi:10.1016/j.virusres.2017.01.023
7. Snijder EJ, Decroly E, Ziebuhr J. The Nonstructural Proteins Directing Coronavirus RNA Synthesis and Processing. *Advances in virus research*. 2016;96:59-126. doi:10.1016/bs.ai-vir.2016.08.008
8. Lai MM, Cavanagh D. The molecular biology of coronaviruses. *Advances in virus research*. 1997;48:1-100. doi:10.1016/s0065-3527(08)60286-9
9. Liu Z, Xiao X, Wei X, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. Jun 2020;92(6):595-601. doi:10.1002/jmv.25726
10. Kipar A, Meli ML. Feline infectious peritonitis: still an enigma? *Veterinary pathology*. 2014;51(2):505-526. doi:10.1177/0300985814522077
11. Pedersen NC. An update on feline infectious peritonitis: virology and immunopathogenesis. *Vet J*. Aug 2014;201(2):123-32. doi:10.1016/j.tvj.2014.04.017
12. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature*. Mar 2021;591(7848):92-98. doi:10.1038/s41586-020-03065-y
13. Chen LYC, Quach TTT. COVID-19 cytokine storm syndrome: a threshold concept. *The Lancet Microbe*. 2021/02/01/ 2021;2(2):e49-e50. doi:https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30223-8
14. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest*. May 1 2020;130(5):2202-2205. doi:10.1172/jci137647
15. Pruc M, Smereka J, Dzieciatkowski T, Jaguszewski M, Filipiak KJ, Szarpak L. Kawasaki disease shock syndrome or toxic shock syndrome in children and the relationship with COVID-19. *Med Hypotheses*. Nov 2020;144:109986. doi:10.1016/j.mehy.2020.109986
16. Tomar N, De RK. A brief outline of the immune system. *Methods Mol Biol*. 2014;1184:3-12. doi:10.1007/978-1-4939-1115-8\_1
17. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. Nov 5 2020;383(19):1813-1826. doi:10.1056/NEJMoa2007764

## 8. BIBLIOGRAPHIE RECOMMANDÉE

Brooks, George F., Janet S. Butel, Stephen A. Morse, Ernest Jawetz, Joseph Louis Melnick, e Edward Allen Adelberg. *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology*. 22. ed., intern. ed. A Lange Medical Book. New York: McGraw-Hill, 2001.

Cyranoski, David. «Profile of a Killer: The Complex Biology Powering the Coronavirus Pandemic». *Nature* 581, n. 7806 (Maio de 2020): 22–26. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01315-7>.

Decaro, Nicola, Viviana Mari, Marco Campolo, Alessio Lorusso, Michele Camero, Gabriella Elia, Vito Martella, Paolo Cordioli, Luis Enjuanes, e Canio Buonavoglia. «Recombinant Canine Coronaviruses Related to Transmissible Gastroenteritis Virus of Swine Are Circulating in Dogs». *Journal of Virology* 83, n. 3 (1 de Fevereiro de 2009): 1532–37. <https://doi.org/10.1128/JVI.01937-08>.

«COVID-19 - Página Inicial». Acedido 1 de Outubro de 2020. <https://covid19.min-saude.pt/>.

Ferreira, Wanda F. Canas, e João Carlos Sousa. *Microbiologia*. Vol. 3. Lisboa: Lidel, 2002. ISBN 972-757-136-0

Groot, RJ de, SC Baker, R Baric, L Enjuanes, AE Gorbalenya, KV Holmes, S Perlman, L Poon, e PJM Rottier. «Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses: Family Coronaviridae», 2012.

Guy, James S. «Turkey Coronavirus Is More Closely Related to Avian Infectious Bronchitis Virus than to Mammalian Coronaviruses: A Review». *Avian Pathology* 29, n. 3 (Junho de 2000): 207–12. <https://doi.org/10.1080/03079450050045459>.

IHMT. «O que sabemos sobre a COVID-19 e como reorganizar os sistemas de saúde», 10 de Setembro de 2020. <https://www.ihmt.unl.pt/web-seminares-serie-1-o-que-sabemos-sobre-a-covid-19/>.

Kipar, A, e M L Meli. «Feline Infectious Peritonitis». *Veterinary Pathology* 51, n. 2 (2014): 505-26.

Khailany, Rozhgar A., Muhamad Safdar, e Mehmet Ozaslan. «Genomic Characterization of a Novel SARS-CoV-2». *Gene Reports* 19 (1 de Junho de 2020): 100682. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100682>.

Maclachlan, N. James, e Edward J Dubovi. «Fenner's Veterinary Virology - 5th Edition». Acedido 1 de Outubro de 2020. <https://www.elsevier.com/books/fenners-veterinary-virology/maclachlan/978-0-12-800946-8>.

Saif, L., e Karol Sestak. «Transmissible gastroenteritis and porcine respiratory coronavirus». *Diseases of Swine*, 1 de Janeiro de 2006, 489–516.

Sikkema, R. S., E. A. B. A. Farag, Mazharul Islam, Muzzamil Atta, C. B. E. M. Reusken, Mohd M. Al-Hajri, e M. P. G. Koopmans. «Global status of Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: a systematic review». *Epidemiology and Infection* 147 (21 de Fevereiro de 2019). <https://doi.org/10.1017/S095026881800345X>.

Vijgen, Leen, Els Keyaerts, Elien Moës, Inge Thoelen, Elke Wollants, Philippe Lemey, Anne-Mieke Vandamme, e Marc Van Ranst. «Complete Genomic Sequence of Human Coronavirus OC43: Molecular Clock Analysis Suggests a Relatively Recent Zoonotic Coronavirus Transmission Event». *Journal of Virology* 79, n. 3 (Fevereiro de 2005): 1595–1604. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.3.1595-1604.2005>.

Zimmer, Carl. «The Coronavirus Unveiled». *The New York Times*, 9 de Outubro de 2020, sec. Health. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/health/coronavirus-unveiled.html>.

