

Publié le 19 mars 2020

État de l'Art sur la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)

Christian Siatka^{1,2}

¹Université de Nîmes, site des Carmes, place Gabriel Péri, 30021 Nîmes - France

²Ecole de l'ADN de Nîmes, Muséum d'Histoire Naturelle, 30000 Nîmes - France

Adresse de correspondance :
Christian Siatka (christian.siatka@unimes.fr)

Compte tenu de cette crise sanitaire unique dans notre histoire et des dispositions qui ont été mises en place à l'échelle internationale de confinement et de lutte contre cette épidémie de coronavirus 2019, il apparaît important de faire un point complet à ce jour sur les connaissances de SARS-Cov-2, ce virus nouveau.

Avant-propos

Tout commence en décembre 2019 au centre de la Chine dans la contrée de Wuhan qui est la capitale de la province du Hubei, lorsque surviennent des cas de pneumonie causés par un β -coronavirus nouvellement identifié. Le 12 janvier 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) baptise ce coronavirus, le nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV). L'OMS a officiellement nommé la maladie du coronavirus 2019 (COVID-19) et le groupe de travail international sur le Coronavirus (*Coronavirus Study Group-CSG*) propose de nommer ce nouveau coronavirus SARS-CoV-2 (en français SRAS-Cov-2), ces deux dénominations sont publiées le 11 février 2020.

Des scientifiques chinois ont très rapidement isolé un SARS-CoV-2 à partir d'un patient le 7 janvier 2020 ce qui a permis d'aboutir sur le séquençage du génome du SARS-CoV-2 (Lu R et al). Selon les auteurs du séquençage, l'analyse phylogénétique du génome a permis d'établir que l'hôte initial de ce virus serait un animal vendu sur le marché de Wuhan. L'expansion fulgurante de ce virus au travers du globe compte au 1er mars 2020, 79 968 cas de COVID-19 confirmé en Chine continentale, avec 2873 décès. À l'échelle mondiale on se retrouve avec 118 628 cas confirmés parmi lesquels 4 292 décès (3,6 %). En France, au 10 mars on compte 2 039 cas confirmés, parmi lesquels 102 (5,0 %) ont été pris en charge dans un service de réanimation et 44 patients sont décédés (2,2 %) (ARS du 10 mars 2020). Les chiffres ne cessent de croître et l'observation de foyers épidémiques de pneumonies (Chan JF et al) renforcent les preuves que l'épidémie COVID-19 est en croissance constante par transmission humaine.

Origine et transmission du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est un β -coronavirus, qui enveloppe un ARN positif non segmenté (sous-genre *sarbecovirus*, sous-famille des *Orthocoronavirinae*). Les coronavirus (CoV) sont divisés en quatre genres, ce qui comprend $\alpha/\beta/\gamma/\delta$ -CoV. Les α et β -CoV sont capables d'infecter les mammifères, tandis que les γ et δ -CoV ont tendance à infecter les oiseaux. Auparavant, six CoV ont été identifiés comme virus spécifiques à l'homme, parmi lesquels les α -CoV HCoV-229E et HCoV-NL63, et les β -CoV HCoV-HKU1 et HCoV-OC43 à faible pathogénicité, qui provoquent de légers symptômes respiratoires similaires à un rhume (Zhu N et al). Les deux autres β -CoV connus, SARS-CoV et MERS-CoV entraînent des infections sévères et potentiellement mortelles des voies respiratoires (Yin Y & Wunderink RG). Les données de séquençage ont permis de montrer que la séquence du génome de SARS-CoV-2 est identique à 96,2 % à celle d'un virus de chauve-souris CoV RaTG13, et présente 79,5 % de similitude à SARS-CoV. Sur la base de ces résultats de séquençage et de son évolution, la chauve-souris est suspectée d'être l'hôte naturel de ce virus. Le SARS-CoV-2 pourrait être transmis par les chauves-souris, via des hôtes intermédiaires inconnus, pour infecter l'homme. Il est établi que

le SARS-CoV-2 pourrait utiliser l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), le même récepteur que le SARS-CoV, pour infecter les humains (Zhou P et al).

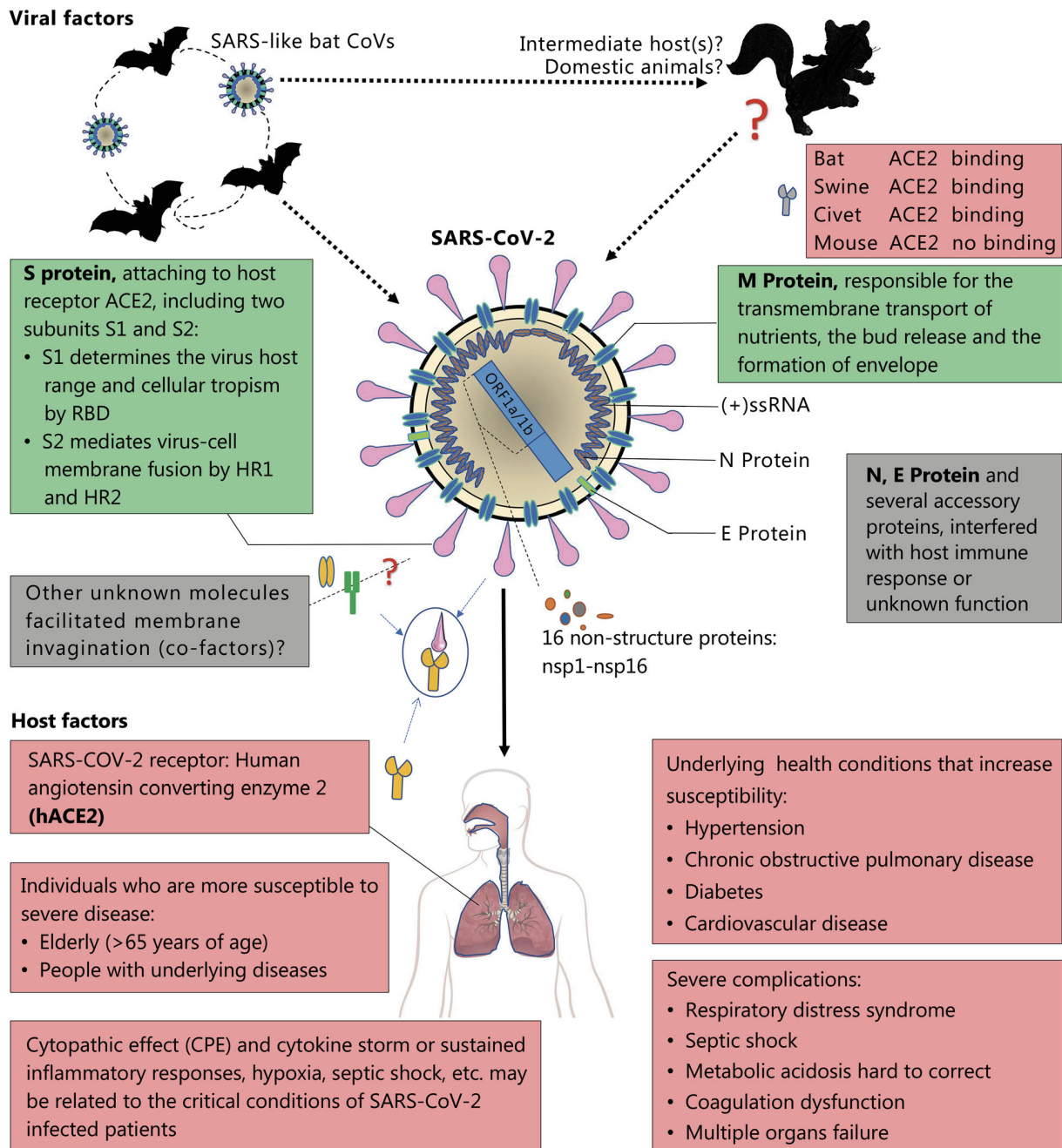


Figure 1 : Cycle viral du SARS-CoV-2, structure moléculaire du virus et facteurs hôtes.
source (Military Medical Research volume 7, Article number: 11 (2020) (Guo YR et al),

Épidémiologie

Le syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) est une maladie infectieuse, observée pour la première fois en novembre 2002, dans le sud de la Chine. Le SARS est provoqué par un agent pathogène appelé « Coronavirus associé au SARS » (SARS-CoV), un virus jusque-là inconnu, de la famille des Coronavirus. La présence du SARS-CoV a été confirmée chez plusieurs animaux sauvages d'Asie du Sud-Est. Ces derniers sont commercialisés sur les marchés dans le sud de la Chine, ce qui confirme l'hypothèse selon laquelle le virus a été transmis à l'homme dans ce cadre (zoonose), puis s'est adapté à l'espèce humaine (*Figure 1*). Cet agent viral est transmissible de personne à personne.

Depuis le 12 décembre 2019 pour la première fois à Wuhan (Chine) sur le marché des fruits de mer, s'est déclarée une nouvelle épidémie SARS-CoV-2 inconnue, qui atteint de façon aiguë les voies respiratoires. Plusieurs études ont suggéré que la chauve-souris pourrait être le réservoir potentiel du SARS-CoV-2 (Paraskevis D et al) (*Figure 1*). Cependant, rien ne prouve jusqu'à présent que l'origine du SARS-CoV-2 provenait du marché des fruits de mer. Les chauves-souris sont plutôt le réservoir naturel d'une grande variété de CoV, y compris les virus de type SARS-CoV et de type MERS-CoV (Paraskevis D et al). Lors du séquençage du génome de ce nouveau virus, il a été montré une identité globale de la séquence de son génome à 96,2 % avec celui de la chauve-souris Bat CoV RaTG13 (Zhou P et al), suggérant ainsi que le CoV de la chauve-souris et le SARS-CoV-2 humain pourraient partager le même ancêtre. En outre, l'analyse de séquences protéiques et l'analyse phylogénétique ont montré l'existence de similitude de séquences de récepteurs chez de nombreuses espèces, ce qui suggère plus de possibilités d'hôtes intermédiaires alternatifs, comme les tortues, le pangolin et les serpents (Liu Z et al).

Transmission

La transmission chez l'homme du SARS-CoV-2 se produit principalement entre les membres de la famille, y compris les proches, aussi avec toutes personnes qui ont été en contact avec des patients ou des porteurs en période d'incubation. La transmission chez les professionnels de la santé s'est produite à hauteur de 3,8 % lors de contacts avec des patients atteints de COVID-19 (Commission nationale de la santé de Chine le 14 février 2020 (Guan WJ et al). La transmission du SARS-CoV et du MERS-CoV se produirait principalement par transmission nosocomiale, par les postillons [éternuements, toux], voire même lors d'une discussion en l'absence de mesures de protection. Le contact direct avec des animaux hôtes intermédiaires ou la consommation d'animaux sauvages était soupçonné d'être la principale voie de transmission du SARS-CoV-2. Cependant, la ou les sources de transmission du SARS-CoV-2 restent assez diffuses. Tous contacts directs, à l'exception de personnels soignants, sont à proscrire avec des personnes contaminées. Les symptômes peuvent apparaître jusque 14 jours après le premier contact.

Structure du génome et principaux facteurs de virulence

C'est à partir d'un patient atteint de pneumonie au COVID-19 que l'on a séquencé le génome complet du coronavirus Wuhan-Hu-1 (WHCV) qui est une souche du SARS-CoV-2 (Wu F et al). La taille de ce génome est de 29,9 kb, à titre de comparaison les génomes à ARN positif du SARS-CoV et du MERS-CoV ont des tailles de 27,9 kb et 30,1 kb, respectivement (Wit E et al).

Pour information plus spécifiques, le génome des CoV contient de 6 à 11 cadres de ouverts de lecture (open reading frame-ORF), dont les deux tiers de cet ARN viral sont principalement

situés dans le premier ORF (ORF1a/b), qui code pour deux polyprotéines, pp1a et pp1ab, et pour 16 protéines non structurales (NSP). Les autres ORF codent pour des protéines structurales et accessoires. Le reste du génome du virus code pour quatre protéines structurales essentielles, dont la glycoprotéine spike (S), la petite protéine à enveloppe (E), la protéine matricielle (M) et la protéine de la nucléocapside (N), ainsi que plusieurs protéines accessoires qui interfèrent avec la réponse immunitaire innée de l'hôte (Wu A et al).

Le séquençage de méta-transcriptomique sur WHCV a prédit 16 NSP. Le WHCV présente une certaine similitude génomique et phylogénétique avec le SARS-CoV, en particulier dans le gène de la glycoprotéine S et le domaine de liaison aux récepteurs (RBD), qui traduit sa capacité de transmission humaine directe. Comparé au génome connu du SARS-CoV et du MERS-CoV, le SARS-CoV-2 est plus proche des CoV des chauves-souris. La plupart des protéines codées du SARS-CoV-2 sont similaires au SARS-CoV. De récentes recherches ont suggéré que les mutations dans des NSP (NSP2 et NSP) jouent un rôle dans la capacité infectieuse et le mécanisme de différenciation du SARS-CoV-2. C'est une piste de recherche pour identifier les différences de tropisme et de la transmission de l'hôte entre le SARS-CoV-2 et le SARS-CoV, et de mener ainsi d'autres investigations sur les cibles thérapeutiques potentielles (Zhang et al). Les génotypes de COVID-19 ont été analysés à partir de différents patients de plusieurs provinces, il a été observé que SARS-CoV-2 avait fait l'objet de mutation chez ces différents patients en Chine. Bien que le degré de diversification du SARS-CoV-2 soit plus petit que la mutation de la grippe aviaire H7N9 (Tang et al) il a été tout de même effectué une analyse génétique d'une population de 103 génomes du SARS-CoV-2 ce qui a permis de classer deux types d'évolution du SARS-CoV-2, le type L (~ 70 %) et le type S (~ 30 %). Les souches de type L, dérivées de type S, sont évolutivement plus agressives et contagieuses. Ainsi, les virologues et les épidémiologistes doivent surveiller de près ces nouveaux variant du coronavirus, afin d'inspecter la virulence et ainsi mieux cerner l'épidémie.

Réplication des coronavirus

L'enzyme de conversion 2, ou ACE2 (de l'acronyme anglophone « angiotensin converting enzyme 2 ») est une enzyme qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine nonapeptide [1-9] ou la conversion de l'angiotensine II en angiotensine 1-72.

Les récepteurs de l'ACE2 présents dans les voies respiratoires inférieures de l'homme, sont le point d'entrée dans les cellules humaines de certains coronavirus (dont le virus du SARS5 et le SARS-CoV source de l'épidémie de COVID-19 (Tipnis SR et). C'est à partir d'un liquide de lavage bronchoalvéolaire d'un patient COVID-19 que Zhou et al. ont confirmé que le SARS-CoV-2 utilise le même récepteur d'entrée cellulaire, ACE2, que le SARS-CoV. La glycoprotéine virale S de surface du coronavirus peut se fixer au récepteur ACE2 à la surface des cellules humaines (Zhang N et al). Cette glycoprotéine S comprend deux sous-unités, S1 et S2. S1 détermine la gamme virus-hôte et le tropisme cellulaire avec le domaine de fonction clé - RBD, tandis que S2 assure la fusion de la membrane virale-cellulaire par deux domaines en tandem, (heptad repeats 1 et 2 - HR1 et HR2). Après la fusion membranaire, l'ARN du génome viral est libéré dans le cytoplasme et traduit deux polyprotéines, pp1a et pp1ab, qui codent pour des protéines non structurales et forment un complexe de réplication-transcription (RTC) dans une vésicule à double membrane (Sawicki SG & Sawicki DL). Le RTC réplique et synthétise en continu un ensemble imbriqué d'ARN sous-génomiques, qui codent pour des protéines accessoires et des protéines structurales. C'est à l'aide du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi, que les protéines de nucléocapside et les glycoprotéines d'enveloppe s'assemblent et forment des bourgeons de particules virales pour contenir l'ARN génomique nouvellement formé (Perrier A et al). Enfin, ces vésicules contenant des virions fusionnent avec la membrane plasmique pour libérer le virus.

Caractéristiques cliniques

En qualité de maladie infectieuse respiratoire aiguë émergente, le COVID-19 se propage principalement à faible dose infectieuse, par les voies respiratoires, par les gouttelettes, les sécrétions respiratoires et le contact direct (Lee PI & Hsueh PR). Il a été aussi signalé qu'un SARS-CoV-2 a été isolé des écouvillons fécaux d'un patient atteint de pneumonie grave le 10 février 2020 dernier. De même, Zhang et al ont trouvé la présence de SARS-CoV-2 dans des écouvillons fécaux et du sang, indiquant la possibilité d'une transmission par voies multiples. La protéine ACE2 est présente en abondance dans les cellules épithéliales alvéolaires pulmonaires et les entérocytes de l'intestin grêle, ce qui peut aider à comprendre les voies d'infection et les manifestations de la maladie. D'après l'enquête épidémiologique actuelle, la période d'incubation est de 1 à 14 jours, principalement de 3 à 7 jours. Le COVID-19 est contagieux pendant la période de latence (Wang D et al). Il est hautement transmissible chez l'homme, en particulier chez les personnes âgées et les personnes atteintes de maladies sous-jacentes et chroniques. L'âge médian des patients est de 47 à 59 ans et 41,9 à 45,7 % des patientes sont des femmes (Wang D et al). Les patients atteints de COVID-19 présentent tous des symptômes similaires, tels que fièvre, malaise et toux. La plupart des adultes ou des enfants atteints du SARS-CoV-2 présentent des symptômes pseudo-grippaux légers et quelques patients atteints développent rapidement un stade critique, de syndrome de détresse respiratoire aiguë avec une insuffisance respiratoire, une défaillance de plusieurs organes ce qui peut conduire au décès (Huang C et al).

Stratégies diagnostiques

L'Institut de Recherche Virale en Chine a procédé à l'identification préliminaire du SARS-CoV-2 à travers les postulats classiques de Koch et en observant sa morphologie par microscopie électronique (Lu H et al). Jusqu'à présent, la méthode de diagnostic clinique phare de COVID-19 est la détection d'acide nucléique dans l'échantillonnage de l'écouvillon nasal et de la gorge voire d'autres échantillonnages des voies respiratoires. L'analyse se fait par PCR en temps réel (qPCR) et est au besoin confirmée par le séquençage de nouvelle génération (Corman VM et al).

Symptômes cliniques

Une étude récente dirigée par l'équipe du professeur Nan-Shan Zhong, sur un échantillon de 1099 cas confirmés en laboratoire, a révélé que les manifestations cliniques courantes étaient la fièvre (88,7%), la toux (67,8%), la fatigue (38,1%), la production d'expectorations (33,4 %), essoufflement (18,6%), maux de gorge (13,9%) et maux de tête (13,6%) . De plus, une partie des patients ont manifesté des symptômes gastro-intestinaux, avec diarrhée (3,8%) et vomissements (5,0%). Les manifestations cliniques étaient cohérentes avec les données précédentes analyses de patients dans la province du Hubei (Chen N et al). La fièvre et la toux étaient les symptômes dominants alors que les symptômes respiratoires supérieurs et les symptômes gastro-intestinaux étaient rares, suggérant les différences de tropisme viral par rapport au SARS-CoV , MERS-CoV et à la grippe. Les personnes âgées et les personnes atteintes de troubles sous-jacents (Hypertension, bronchopneumopathie chronique obstructive, diabète, maladies cardiovasculaires) on rapidement décompensées sur un syndrome de détresse respiratoire aiguë associé à un choc septique, suivie d'une acidose métabolique difficile à corriger avec un trouble de la coagulation, entraînant même la mort (Huang C et al).

Les résultats des examens de laboratoire, chez la plupart des patients présentaient un nombre de globules blancs normal ou diminué et une lymphocytopenie (Chen N et al). Mais chez les patients sévèrement atteints, les taux de neutrophiles, de D-dimère, d'urée sanguine et de créatinine étaient significativement plus élevés, et le nombre de lymphocytes a continué de diminuer. De plus, les facteurs inflammatoires (interleukine (IL) -6, IL-10, facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) augmentent, traduisant l'état immunitaire des patients (Huang C et al).

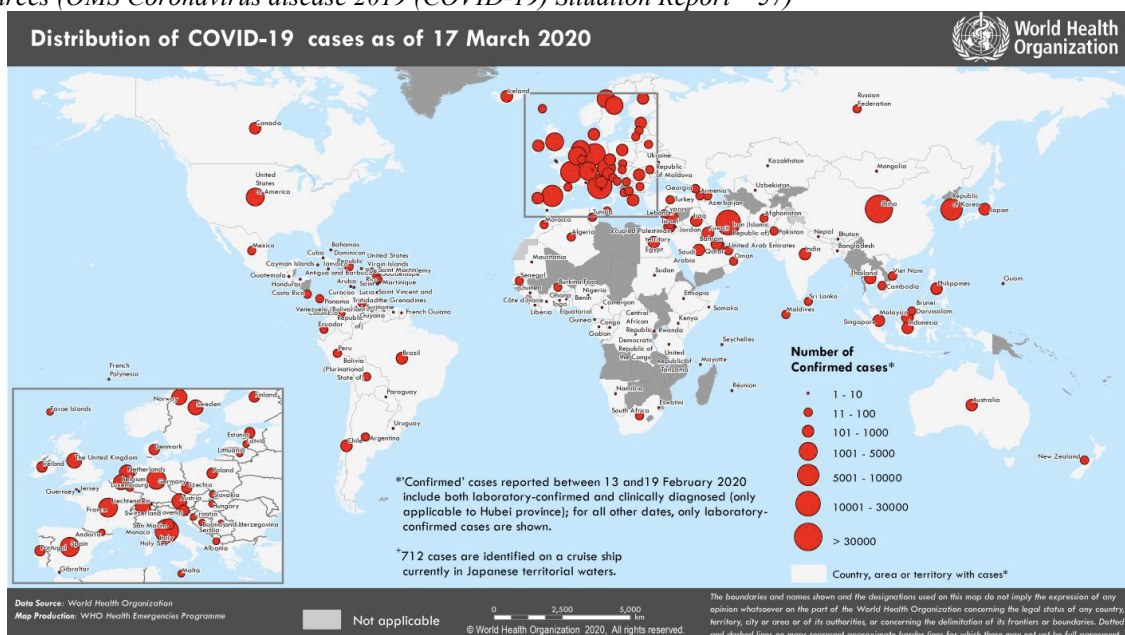
L'examen par imagerie scanner (tomodensitométrie-TDM) sur la poitrine présente une opacité en verre dépoli dans 56,4% et un ombrage bilatéral irrégulier dans 51,8% (Guan WJ et al), parfois avec une morphologie arrondie et une distribution pulmonaire périphérique. À ce jour, les cliniciens savaient que, pour une partie des patients confirmés, les résultats des examens par TDM apparaissent normaux. La sensibilité diagnostique de la radiologie est limitée, il est donc nécessaire de vérifier les symptômes cliniques par la détections d'ARN viral en qPCR. (Chung M et al)

Observations/distribution

Sur la base des informations actuelles, la plupart des patients avaient un bon pronostic, seuls quelques patients étaient dans un état critique, en particulier les personnes âgées et celles souffrant de maladies sous-jacentes chroniques. Au 17 mars 2020, l'OMS recense 179 111 cas dont 11125 cas sont confirmés et 7426 décès (OMS-Situation report – 57) (Figure 2).

Les complications de COVID-19 comprenaient le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), l'arythmie, le choc septique, une lésion rénale aiguë, une lésion cardiaque aiguë, un dysfonctionnement hépatique et une infection secondaire. Ces complications cliniques sont liées à la gravité des maladies déjà présente chez certains patients. La maladie a tendance à progresser plus rapidement chez les personnes âgées, le nombre médian de jours entre l'apparition des premiers symptômes et la mort étant plus court chez les personnes âgées de plus de 65 ans [Yang X et al]. Les nouveau-nés, les personnes âgées et les personnes immunodéprimées ont besoin de plus d'attention et de soins en raison de leur système immunitaire immature ou amoindri.

Figure 2 : du COVID 19 au 17 mars 2020 (la légende de cas confirmés est observée avec les bulles rouges)
Sources (OMS Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 57)



Traitement du COVID-19

Thérapies actuelles

Étant donné le manque de thérapie antivirale efficace contre COVID-19, les traitements actuels sont principalement concentrés sur le soutien symptomatique et respiratoire. L'OMS recommande l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO-respirateur artificiel) aux patients souffrant d'hypoxémie réfractaire (Bajema KL et al). Des traitements de secours avec plasma de convalescence et immunoglobulines G sont délivrés à certains cas critiques en fonction de leur état clinique (Chen L et al).

Traitements antiviraux

Sur la base de l'expérience précédemment de la lutte contre l'épidémie SARS-CoV et MERS-CoV, plusieurs stratégies de traitement contre le coronavirus peuvent être envisagées (Zumla A et al). Les médicaments antiviraux et les corticostéroïdes systémiques couramment utilisés en clinique, y compris les inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir, peramivir, zanamivir, etc.), le ganciclovir, l'acyclovir et la ribavirine, ainsi que la méthylprednisolone pour le virus de la grippe, ne sont pas valides pour le COVID-19 et non recommandés. Le remdesivir (GS-5734) est un promédicament analogue d'adénosine nucléotide et présente une activité antivirale à large spectre contre plusieurs virus à ARN. Sur la base des données collectées à partir d'une lignée cellulaire *in vitro* et d'un modèle de souris, le remdesivir pourrait interférer avec la polymérase NSP12 même dans le cadre d'une activité de relecture ExoN intacte (Zumla A et al). Il a été rapporté que le remdesivir traitait avec succès le premier cas américain de COVID-19 (Agostini ML et al).

La chloroquine est un médicament avec un grand potentiel pour traiter COVID-19. La chloroquine est utilisée depuis de nombreuses années pour traiter le paludisme, avec un mécanisme mal connu contre certaines infections virales. Plusieurs mécanismes possibles sont étudiés : la chloroquine peut inhiber les étapes dépendantes du pH de la réplication de plusieurs virus (Savarino A et al), avec un effet puissant sur l'infection et la propagation du SARS-CoV (Vincent MJ et al). De plus, la chloroquine a des effets immunomodulateurs, supprimant la production / libération de TNF- α et d'IL-6. Elle fonctionne également comme une nouvelle classe d'inhibiteurs de l'autophagie, qui peut interférer avec l'infection virale et la réplication. Plusieurs études ont montré que la chloroquine interférait avec la glycosylation des récepteurs cellulaires du SARS-CoV (Vincent MJ et al) et fonctionnait à la fois aux stades d'entrée et de post-entrée de l'infection au COVID-19 dans les cellules Vero E6. Il a été récemment prouvé *in vitro* qu'une combinaison de remdesivir et de chloroquine inhibe efficacement le SARS-CoV-2 (Wang M et al).

Les chercheurs ont précédemment confirmé que les inhibiteurs de protéase lopinavir et ritonavir, utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH], pourraient améliorer les résultats des patients MERS-CoV et SARS-CoV (Cvetkovic RS et Goa KL). Il a été rapporté que les charges virales de β -coronavirus d'un patient COVID-19 en Corée avaient significativement diminué après le traitement au lopinavir/ritonavir (Kaletra®, AbbVie, North Chicago, IL, USA). Les autres antiviraux potentiels sont le nitazoxanide, le favipiravir, le nafamostat (Rossignol JF).

Conclusion

L'épidémie de COVID-19 a balayé la Chine rapidement et s'est propagée à 103 pays / territoires / zones à l'extérieur de la Chine au 17 mars 2020 (OMS report 57). Les scientifiques et cliniciens ont fait de rapides progrès dans la caractérisation de ce nouveau coronavirus et travaillent intensivement sur les thérapies et les vaccins contre le virus. Les connaissances actuelles sur le SARS-CoV-2 se résument de la façon suivante :

- la pneumonie émergente, COVID-19, causée par le SARS-CoV-2, présente une forte infectiosité mais moins de virulence, par rapport au SARS et au MERS, en termes de morbidité et la mortalité pour l'instant.
- sa provenance est liée à un réservoir de chauves-souris et d'hôtes intermédiaires inconnus,
- le SARS-CoV-2 se lie à récepteur humain ACE2 avec une affinité très élevée.

Il est avéré que la population sensible comprend les personnes âgées et les personnes atteintes de certaines pathologies, ce qui nécessite plus d'attention et de soins. Enfin à ce jour, les traitements de soutien, sont combinés à des médicaments antiviraux puissants, tels que le remdesivir, la chloroquine ou le lopinavir / ritonavir, ont montré de bons résultats sur le traitement des patients atteints de COVID-19.

Cependant, de nombreuses questions restent sans réponse et d'autres études sont urgentes pour explorer le mécanisme de transmission et de pathogénicité du coronavirus émergent afin de clarifier le chemin évolutif de l'hôte d'origine à la transmission inter espèces et de limiter ainsi potentiellement la transmission des animaux à l'homme.

Reference bibliographiques

- Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, Smith EC, Case JB, Feng JY, Jordan R, Ray AS, Cihlar T, Siegel D, Mackman RL, Clarke MO, Baric RS, Denison MR. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 2018 Mar 6;9(2). pii: e00221-18. doi: 10.1128/mBio.00221-18. PubMed PMID:29511076; PubMed Central PMCID: PMC5844999.
- Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, Flavell RA. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature*. 2001 Oct 18;413(6857):732-8. PubMed PMID: 11607032.
- Bajema KL, Oster AM, McGovern OL, Lindstrom S, Stenger MR, Anderson TC, Isenhour C, Clarke KR, Evans ME, Chu VT, Biggs HM, Kirking HL, Gerber SI, Hall AJ, Fry AM, Oliver SE; 2019-nCoV Persons Under Investigation Team; 2019-CoV Persons Under Investigation Team. Persons Evaluated for 2019 Novel Coronavirus - United States, January 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Feb 14;69(6):166-170. doi: 10.15585/mmwr.mm6906e1. PubMed PMID: 32053579; PubMedCentral PMCID: PMC7017962.
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CC, Poon RW, Tsoi HW, Lo SK, Chan KH, Poon VK, Chan WM, Ip JD, Cai JP, Cheng VC, Chen H, Hui CK, Yuen KY. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):514-523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9. Epub 2020 Jan 24. PubMed PMID: 31986261.
- Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020 Feb 27. pii: S1473-3099(20)30141-9. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32113510.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30. PubMed PMID: 32007143.
- Cheng ZJ, Shan J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection*. 2020 Feb 18. doi: 10.1007/s15010-020-01401-y. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 32072569.
- Chowell G, Abdirizak F, Lee S, Lee J, Jung E, Nishiura H, Viboud C. Transmission characteristics of MERS and SARS in the healthcare setting: a comparative study. *BMC Med*. 2015 Sep 3;13:210. doi: 10.1186/s12916-015-0450-0. PubMed PMID: 26336062; PubMed Central PMCID: PMC4558759.
- Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, Cui J, Xu W, Yang Y, Fayad ZA, Jacobi A, Li K, Li S, Shan H. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020 Apr;295(1):202-207. doi: 10.1148/radiol.20200230. Epub 2020 Feb 4. PubMed PMID: 32017661.
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Schmidt ML, Mulders DGJC, Haagmans BL, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, Goderski G, Romette JL, Ellis J, Zambon M, Peiris M, Goossens H, Reusken C, Koopmans MPG, Drosten C. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020 Jan;25(3). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045. PubMed PMID: 31992387; PubMed Central PMCID: PMC6988269.
- Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2003;63(8):769-802. Review. PubMed PMID:12662125.
- de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ.

SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016 Aug;14(8):523-34. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81. Epub 2016 Jun 27. Review. PubMed PMID: 27344959.

Gao J, Tian Z, Yang X.

Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020 Mar 16;14(1):72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047. Epub 2020 Feb 19. PubMed PMID: 32074550.

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19.

Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32109013.

Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y.

The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar 13;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0. Review. PubMed PMID: 32169119.

Habibzadeh P, Stoneman EK.

The Novel Coronavirus: A Bird's Eye View. *Int J Occup Environ Med.* 2020 Feb 5;11(2):65-71. doi: 10.15171/ijoem.2020.1921. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 32020915.

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet.* 2020 Jan 30;:. PubMed PMID: 31986264.

Lee PI, Hsueh PR.

Emerging threats from zoonotic coronaviruses—from SARS and MERS to 2019-nCoV. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Feb 4. pii: S1684-1182(20)30011-6. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.001. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32035811.

Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J.

The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020 Mar 13;27(2). pii: taaa021. doi: 10.1093/jtm/taaa021. PubMed PMID: 32052846.

Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H, Zhu J, Zhang Q, Wu J, Liu L.

Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020 Feb 26. doi: 10.1002/jmv.25726. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32100877.

Lu H, Stratton CW, Tang YW.

Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020 Apr;92(4):401-402. doi: 10.1002/jmv.25678. Epub 2020 Feb 12. PubMed PMID: 31950516.

Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W.

Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020 Feb 22;395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8. Epub 2020 Jan 30. PubMed PMID: 32007145.

Millet JK, Whittaker GR.

Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res.* 2015 Apr 16;202:120-34. doi: 10.1016/j.virusres.2014.11.021. Epub 2014 Nov 22. Review. PubMed PMID: 25445340; PubMed Central PMCID: PMC4465284.

Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S.

Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol.* 2020 Apr;79:104212. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104212. Epub 2020 Jan 29. PubMed PMID: 32004758.

Perrier A, Bonnin A, Desmarests L, Danneels A, Goffard A, Rouillé Y, Dubuisson J, Belouzard S.

The C-terminal domain of the MERS coronavirus M protein contains a trans-Golgi network localization signal. *J Biol Chem.* 2019 Sep 27;294(39):14406-14421. doi:10.1074/jbc.RA119.008964. Epub 2019 Aug 9. PubMed PMID: 31399512; PubMed Central PMCID: PMC6768645.

Rossignol JF.

Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Public Health.* 2016 May-Jun;9(3):227-30. doi: 10.1016/j.jiph.2016.04.001. Epub 2016 Apr 16. Review. PubMed PMID: 27095301.

Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R.

Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.* 2003 Nov;3(11):722-7. Review. PubMed PMID: 14592603.

Sawicki SG, Sawicki DL.

Coronavirus transcription: a perspective. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2005;287:31-55. Review. PubMed PMID: 15609508.

Seth RB, Sun L, Ea CK, Chen ZJ.

Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF-kappaB and IRF 3. *Cell.* 2005 Sep 9;122(5):669-82. PubMed PMID: 16125763.

Takeuchi O, Akira S.

Innate immunity to virus infection. *Immunol Rev.* 2009 Jan;227(1):75-86. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00737.x. Review. PubMed PMID: 19120477; PubMed Central PMCID: PMC5489343.

Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, Seidah NG, Nichol ST.

Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology.* 2005 Aug 22;2:69. PubMed PMID: 16115318; PubMed Central PMCID: PMC1232869.

Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z.

Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32031570; PubMed Central PMCID: PMC7042881.

Wang J, Qi H, Bao L, Li F, Shi Y;

National Clinical Research Center for Child Health and Disorders and Pediatric Committee of Medical Association of Chinese People's Liberation Army. A contingency plan for the management of the 2019 novel coronavirus outbreak in neonatal intensive care units. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020 Feb 7. pii: S2352-4642(20)30040-7. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30040-7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32043976.

Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G.

Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Mar;30(3):269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0. Epub 2020 Feb 4. PubMed PMID: 32020029; PubMed Central PMCID: PMC7054408.

Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W.

Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci Trends*. 2020Mar 16;14(1):64-68. doi: 10.5582/bst.2020.01030. Epub 2020 Feb 9. PubMed PMID: 32037389.

Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, Meng J, Zhu Z, Zhang Z, Wang J, Sheng J, Quan L, Xia Z, Tan W, Cheng G, Jiang T.

Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020 Mar 11;27(3):325-328. doi: 10.1016/j.chom.2020.02.001. Epub 2020 Feb 7. PubMed PMID: 32035028.

Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y.

Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 24. pii: S2213-2600(20)30079-5. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. [Epub ahead of print]

Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 28;:. PubMed PMID: 32105632.

Yin Y, Wunderink RG.

MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. 2018 Feb;23(2):130-137. doi: 10.1111/resp.13196. Epub 2017 Oct 20. Review. PubMed PMID: 29052924.

Zhang L, Shen FM, Chen F, Lin Z.

Origin and evolution of the 2019 novel coronavirus. *Clin Infect Dis*. 2020 Feb 3. pii: ciaa112. doi: 10.1093/cid/ciaa112. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32011673.

Zhang N, Jiang S, Du L.

Current advancements and potential strategies in the development of MERS-CoV vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2014 Jun;13(6):761-74. doi: 10.1586/14760584.2014.912134. Epub 2014 Apr 26. Review. PubMed PMID: 24766432; PubMed Central PMCID: PMC4241375.

Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL.

A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7. Epub 2020 Feb 3. PubMed PMID: 32015507.

Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W;

China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. Epub 2020 Jan 24. PubMed PMID: 31978945.

Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY.

Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov*. 2016 May;15(5):327-47. doi: 10.1038/nrd.2015.37. Epub 2016 Feb 12. Review. PubMed PMID: 26868298.