

Le virus SARS-CoV-2 et la maladie COVID-19 : données moléculaires

Philippe Berta^{1,2} et 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

Adresses de correspondance :

Philippe Berta Philippe.bera@unimes.fr et Christian Siatka (christian.siatka@unimes.fr)

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

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

La pandémie du COVID-19

Le 11 mars 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe l'épidémie due au *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) comme urgence de santé publique. Cette épidémie vient en effet de prendre les proportions d'une pandémie (WHO, mars 2020) (1). La pathologie virale, liée à ce Corona Virus, est décrite en Chine pour la première fois en décembre 2019 et est nommée COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) (2). Rapidement, cette maladie alimente un intérêt massif et légitime, notamment pour connaître les mécanismes moléculaires utilisés par ce nouveau coronavirus. Les conséquences cliniques en sont multiples et variables : un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) qui peut être associé à une défaillance multiviscérale avec lésions myocardiques, rénales, entériques et hépatiques, entraînant éventuellement la mort, particulièrement chez des patients âgés présentant des comorbidités (3).

La transmission de ce virus, signalée à l'échelle mondiale, est retrouvée sur tous les continents en dehors de l'Antarctique. Au 14 avril 2020, l'épidémie atteint plus de 1,8 millions de personnes et cause plus de 117 000 décès dans le monde, dont plus de 14 900 en France (www.who.int). A ce jour, aucun antiviral spécifique, aucun vaccin approuvé ne sont disponibles pour lutter contre le SARS. La pandémie de SARS en 2002 et 2003 a été enrayerée par des mesures de contrôle conventionnelles, notamment des restrictions de voyage et l'isolement des patients.

La contagiosité en est élevée avec un taux de reproduction de base de l'épidémie avant confinement autour de 3, c'est-à-dire trois personnes infectées pour un individu porteur du virus (4). La forte létalité suite à l'infection, ainsi que l'énorme impact socio-économique, mettent en exergue l'importance de bien comprendre les mécanismes moléculaires utilisés par le virus pour infecter sa cellule cible et s'y multiplier. Ainsi, cela permettra de dégager des stratégies de diagnostic, de prise en charge et de traitement efficace des patients symptomatiques mais aussi asymptomatiques.

Le Corona virus 2 : SARS-CoV-2

En janvier 2020, le séquençage complet de l'ARN du virus SARS-CoV-2 met en évidence de multiples similitudes avec le virus SARS-CoV décrit en 2003 et responsable d'une épidémie qui tua alors 774 personnes (5) (6). Avant l'émergence du virus SARS-CoV en 2002, les coronavirus étaient conventionnellement considérés comme des agents pathogènes sans grande conséquence, circulant dans la nature à travers diverses espèces hôtes et n'infectant que très occasionnellement les humains justifiant de légères infections des voies respiratoires supérieures avec les symptômes d'un simple rhume (7) (8). Cependant, chez certains patients atteints du virus SARS-CoV, il avait été également observé des manifestations systémiques avec atteintes du cœur et des vaisseaux, des voies gastro-intestinales, du foie, des reins ainsi que d'autres tissus (9) (10).

Le virus SARS-CoV-2 partage de nombreuses similitudes avec le SARS-CoV (11) (12) (13). Une analyse phylogénétique démontre que le virus SARS-CoV-2 appartient à la lignée β du genre *Betacoronavirus* (14). Le domaine de liaison au récepteur (ou « receptor binding domain-

RBD ») du virus SARS-CoV-2 est tout à fait similaire à celui du SARS-CoV. Dès 2005, l'équipe de Penninger identifia l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme le récepteur fonctionnel du virus SARS-CoV sur ses cellules épithéliales cibles (15) (16). Des études *in vitro* et *in vivo*, en modèles cellulaires comme chez l'animal confirmèrent le rôle d'ACE2. Ainsi, la surexpression du gène ACE2 humain dans un modèle murin induit une augmentation de la sévérité d'infection par le SARS-CoV, confirmant le récepteur ACE2 comme porte d'entrée du virus (17). Ce même récepteur joue une fonction analogue pour l'infection par le virus SARS-CoV-2 dans la pathologie du COVID-19. L'ACE2 apparaît servir à la fois de récepteur d'entrée de ces formes virales, mais aussi de protection du poumon contre les lésions (18). Ce sont donc ces découvertes et ces recherches réalisées dès 2005 (16) sur le virus du SARS-CoV qui permettent aujourd'hui une accélération, sans précédent, des connaissances du fonctionnement du virus SARS-CoV-2.

Le SARS-COV-2 cible le récepteur ACE2

Depuis 2005, l'utilisation du récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ACE2 par le virus du SARS-CoV pour infecter les cellules est donc largement admis (16).

- Rôle de l'ACE2

Les données sur la biologie de l'enzyme de conversion 2 de l'angiotensine (ACE2) se sont accumulées au cours des 20 dernières années (19) et ont démontré son rôle de régulateur négatif du système rénine-angiotensine couplé à l'aldostérone (SRAA) (20). Ce système enzymatique sous contrôle endocrinien permet de maintenir l'homéostasie hydrosodée (équilibre entre les ions Na⁺ et l'eau) (21).

L'ACE1 et l'ACE2 présentent 42% d'homologie de séquence en acides aminés (22) et clivent le peptide de l'angiotensine 1 générant ainsi des peptides hormonaux spécifiques des récepteurs AT1 et AT2 de la famille des récepteurs couplés aux protéines G (23) (24).

L'ACE1 en coupant le dipeptide His-Leu de l'angiotensine 1 génère ainsi l'angiotensine 2, qui provoque une vaso- et une broncho-constriction, une perméabilité vasculaire accrue, avec pour conséquence une inflammation qui peut être suivie de fibrose. Cela favoriserait ainsi le développement du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) avec insuffisance pulmonaire chez les patients infectés par le virus SARS-CoV et le virus SARS-CoV-2 (25).

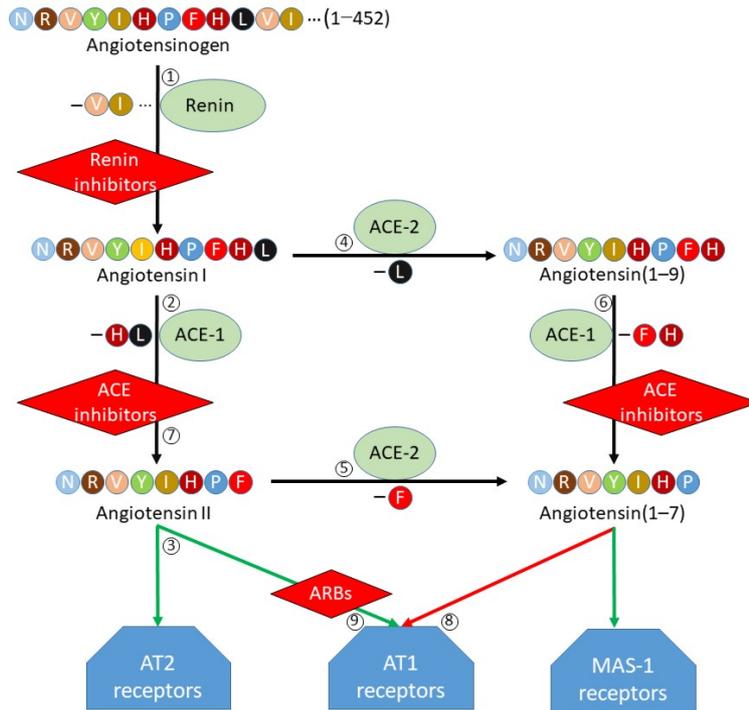


Figure 1 : Le système rénine-angiotensine, ses inhibiteurs et ses antagonistes, d'après J. K. Aronson et R. E. Ferner (2020), *BMJ Editorial: Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19*

Sur le plan moléculaire, l'ACE2 est une métallo-carboxypeptidase transmembranaire qui catalyse le clivage de l'angiotensine 1 1-10 en angiotensine 1-9 (19) et le clivage de l'angiotensine 2 1-8 (peptide vasoconstricteur) en angiotensine 1-7, un peptide qui lui, induit une vasodilatation (Figure 1) (26). Le rôle, spécifique, de clivage de l'ACE2 rend ce récepteur intéressant pour le traitement des maladies cardiovasculaires (27), son activation induisant des effets protecteurs contre l'hypertension (28).

Des études *in vitro* et *in vivo*, dans des modèles expérimentaux de maladies humaines ont défini un rôle essentiel pour l'ACE2 dans l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle systémique et pulmonaire, l'infarctus du myocarde et les maladies cardiovasculaires liées au diabète (29). Les antagonistes du système rénine-angiotensine, soit les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), soit les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (AT (1)), peuvent interférer avec la régulation de la pression artérielle (Figure 1) (28). De plus, il apparaît aussi que des dysbioses intestinales et des altérations de la perméabilité intestinale puissent être contrôlées par l'ACE2 (30).

- Localisation de ACE2

Si le récepteur ACE2 est fortement exprimé dans l'endothélium vasculaire (31) (32), il l'est également dans les cellules épithéliales pulmonaires, plus particulièrement au pôle apical des cellules épithéliales alvéolaires de type II, qui peuvent de plus servir de réservoir viral (33) (34) (35). Ces cellules pulmonaires produisent un surfactant qui réduit la tension superficielle, empêchant ainsi les alvéoles de s'effondrer, et sont donc essentielles à la fonction d'échange gazeux du poumon (36). Chez les patients atteints de la maladie COVID-19, l'interaction du

virus avec ce récepteur pourrait ainsi expliquer la gravité des lésions pulmonaires observées. Enfin, le récepteur de l'ACE2 est exprimé dans plusieurs tissus extra-pulmonaires, comprenant le cœur, les reins, les vaisseaux sanguins et l'intestin (18) (37) (38). Cette distribution diffuse de l'ACE2 au sein des tissus et des organes peut expliquer la dégradation rapide de l'état des patients telle qu'observée dans les unités de soins intensifs (39) (40).

- *Bases moléculaires pour l'action du SARS-CoV-2*

Récemment, des études cristallographiques ont révélé la structure du virus SARS-CoV-2 (41). Le SARS-CoV-2 diffère du SARS-CoV d'origine, par la substitution de 380 acides aminés, incluant des différences dans cinq des six acides aminés qui composent le domaine de liaison de la protéine virale Spike (S) aux récepteurs ACE2 (42). Ce sont bien ces protéines de surface du Spike, présentes sur l'enveloppe des deux virus, qui sont impliquées dans l'infection des cellules de mammifères.

Des études cristallographiques ont révélé les structures des deux SARS-CoV, mais aussi plus récemment, le complexe SARS-CoV-2 associé à son récepteur ACE2 (41).

De la même façon que pour le SARS-CoV, les protéines des Spikes du SARS-CoV-2 sont aussi décrites pour se lier aux récepteurs ACE2 et ce, malgré une différence de 5 résidus d'acides aminés dans son domaine de liaison au récepteur (42). Il se trouve que la différence structurelle induite lui confère une affinité encore plus élevée que le virus SARS-CoV (43), pouvant justifier la forte virulence du virus SARS-CoV-2. Lors de la liaison à l'ACE-2, SARS-CoV et SARS-CoV-2 activent une sérine protéase transmembranaire-2 (TMPRSS2), également fortement exprimée dans les poumons, et contribuant à la propagation du SARS-CoV-2. Cependant, à ce jour, il n'est pas clairement établi si SARS-Cov-2/S utilise à la fois ACE2 et TMPRSS2 pour l'entrée dans la cellule hôte (44). C'est par la fusion de son enveloppe avec la membrane cellulaire que le virus pénètre dans les cellules cibles (45) (44). Cette entrée du SARS-CoV-2 peut être inhibée par des sérums anti-SARS contenant des anticorps neutralisants ou par des inhibiteurs d'activité sérine protéase (mésylate de camostat – Ivermectine®) combinés avec de la cathepsine L/B (19) (44). Ces données ont des implications importantes pour la compréhension de la transmissibilité et de la pathogenèse du virus SARS-CoV-2 et révèlent aussi une option possible pour une intervention thérapeutique (18).

- *Caractéristiques du récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2*

Chez l'homme, le gène de l'ACE-2 (ENSG00000130234) a une taille de 41 kb, et est situé sur le bras court du chromosome X en Xp22 (*Chromosome X: 15,561,033-15,602,148 reverse strand*). Son transcrit comprend 19 exons, présente 5 variants (*splice variants*), 238 orthologues et 2 paralogues. Dans sa structure générale, il est très proche de l'ACE, et présente environ 42 % d'homologie (www.ensembl.org). Si la protéine ACE contient deux sites actifs, la protéine ACE-2 ne possède qu'un seul domaine catalytique. Ces deux récepteurs ACE-1 et ACE-2 agissent comme des métallo-carboxypeptidases. Le domaine C-terminal de l'ACE-2 est l'homologue d'une protéine rénale, la collectrine, qui régule le trafic de transporteurs d'acides aminés vers la surface cellulaire et qui ne présente aucune similitude avec l'ACE (46). Ce sont ces divergences qui rendent ce récepteur ACE-2 original dans ses fonctions physiologiques multiples et distinctes. Cette multiplicité de rôles physiologiques propre à l'ACE2 lui a permis

d'être détourné par le SARS-CoV-2 en qualité de récepteur spécifique, sans doute un des points majeurs à l'origine de la pandémie de COVID-19 (47).

Dans le cas du SARS-CoV-2, la principale glycoprotéine Spike (S1) se lie à la région N-terminale de l'ACE2. L'entrée du SARS-CoV et du SARS-CoV-2 dans les cellules est facilitée par l'interaction entre le Spike viral et les domaines extracellulaires des protéines ACE2 transmembranaires. L'amorçage des protéines S du coronavirus par les protéases des cellules hôtes est essentiel pour l'entrée virale dans les cellules et englobe le clivage des protéines S aux sites S1 / S2 et S20. Le site de clivage S1 / S2 du SARS-2-S abrite plusieurs résidus d'arginine (multibasique), ce qui indique une capacité de clivage élevée (44). Cette liaison S1/ACE2 a pour conséquence une invagination du virus qui déstructure la membrane des cellules bronchiques et conduit à leur lise. Cliniquement, cela se traduit par une dépression respiratoire, suivie d'une défaillance multiviscérale liée à une réponse humorale massive (5) (46).

La variation des acides aminés, permettant des interactions hydrophobes plus nombreuses et la formation de ponts salins supplémentaires, semble justifier une affinité de liaison de SARS-CoV-2 avec ACE2 plus forte que SARS-CoV. De même, le domaine S1 du Spike développe une forte affinité pour les glycanes membranaires des cellules cibles (41) (49). Ceci pourrait justifier en partie la plus forte contagiosité du COVID-19 au regard de l'épidémie initiale liée au SARS en 2003 (47) (48).

Les protéines virales S forment donc la clé de voûte du tropisme du virus pour sa cellule hôte et donc une cible privilégiée pour le développement de thérapeutiques et/ou de vaccins. Les stratégies thérapeutiques potentielles peuvent inclure la prévention de la liaison du SARS-CoV-2 sur l'ACE2 humain en bloquant le domaine de liaison aux récepteurs (receptor binding domain-RBD) de la protéine virale S (annexe 1). En plus de cette stratégie de blocage du RBD, d'autres options de traitement possibles peuvent inclure l'utilisation localisée de peptides dérivés de l'ACE2, d'inhibiteurs de petites molécules, d'anticorps ACE2 ou d'un fragment d'anticorps à chaîne unique contre l'ACE2. De l'ACE2 soluble recombinant humain de qualité clinique (hrsACE2) semble d'ores et déjà testé dans les essais cliniques de phase 1 et de phase 2 (NCT01597635. Registered on 26 January 2012) (49) (50).

Résultantes de l'infection par SARS-COV-2

- SARS-CoV-2 et Inflammation

Les effets modulateurs de l'ACE2 sur la liaison Ang II/AT1 et la concentration en Ang 1-7 font de cette dernière une cible potentielle dans la prévention et le traitement de l'inflammation chronique (5). Les patients COVID-19 développent une pneumonie avec pour signe clinique une accélération des lésions internes ce qui entraîne en partie, une tempête inflammatoire de cytokines, qui est en partie la cause de décès chez les patients gravement malades (51) (52). Lorsque le système immunitaire est activé par une infection du virus SARS-CoV-2, il y a un déséquilibre de la fonction cellulaire au niveau des lymphocytes Th17/Treg qui sont des éléments importants dans l'inflammation locale, et une suractivation des cellules immunitaires, qui sécrètent un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires telles que les interleukines 17, 21, 22 (15) (53). Par ailleurs, les lésions pulmonaires aiguës, induites par les lipopolysaccharides (LPS), diminuent l'expression de l'ACE, accélérant les lésions inflammatoires tout en régulant à la hausse les expressions de la rénine, de l'Angiotensine 2,

de l'ACE et des récepteurs AT1 (54). Il a été démontré que des injections de rhACE2, ont permis d'atténuer les lésions pulmonaires et par conséquent de freiner l'inflammation (54) (55).

- *SARS-CoV-2 en pneumologie*

Les lésions pulmonaires aiguës (LPA) et le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SRDA) sont en partie causés par les réponses immunitaires de l'hôte. Les infections par le virus SARS-CoV-2, comme les infections causées par la grippe, induisent une inflammation systémique associée à des effets indésirables (56).

Associées à la différenciation épithéliale des voies respiratoires, les cellules épithéliales pulmonaires expriment des niveaux élevés d'ACE2 (15) (29). L'ACE2 est impliquée dans la lésion pulmonaire aiguë et induit un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Dans les LPA, une diminution de l'ACE2 pulmonaire et une augmentation du niveau d'Angiotensine II sont observées. Ceci laisse supposer que la supplémentation en ACE2 ou l'inhibition du niveau d'Angiotensine II pourrait améliorer l'état du patient, alors qu'un manque ou une diminution d'ACE2 pulmonaire aggraverait les LPA d'origines virales (29). L'ACE2 est également impliquée dans l'hypertension pulmonaire (HP) et la fibrose (29). Les études établies depuis une dizaine d'années démontrent bien que l'ACE2 est un acteur central de la fonction pulmonaire normale et que son déséquilibre lors d'infections virales entraîne des pathologies pulmonaires à l'origine de LDA et de SRDA.

- *SARS-CoV-2 dans les maladies intestinales*

Le récepteur ACE2 est exprimé sur la surface luminale du tractus gastro-intestinal et dans les entérocytes. Cette distribution peut servir de site secondaire pour l'infection entérique par SARS-CoV-2. De nombreux patients malades du COVID-19 souffrent également d'inconfort gastro-intestinal et de diarrhée, désordres pouvant intervenir avant les affections respiratoires. La détection par qPCR de l'ARN viral dans les fèces confirme cette observation (14) (39) (40) (57). Par ailleurs, les comorbidités courantes des maladies cardiovasculaires, y compris le diabète et l'obésité, sont connues pour affecter l'intégrité de la barrière gastro-intestinale et entraîner une dysbiose intestinale avec bactériémie et inflammation systémique (58). Cette dysbiose intestinale a été corrélée avec le début de l'hypertension pulmonaire ce qui est lié à l'hyperactivation de l'axe ACE / Ang II / AT1R à partir de la perte d'ACE2 (58). L'infection par SARS-CoV-2 semble pouvoir conduire à la dégénérescence de la barrière hémato-intestinale, à la propagation de bactéries et à celles d'endotoxines allant jusqu'au choc septique (40) (59). Le diabète et l'altération pulmonaire, qui altèrent eux-mêmes le microbiome intestinal, peuvent voir cette action amplifiée par l'infection virale (60).

Dès le début des années 2000, cette implication de la sphère entérique et son aggravation chez les patients infectés par le SARS-CoV ont été documentées. L'ARN viral fécal a été détecté chez presque 70% des patients présentant une excrétion virale du tractus gastro-intestinal associée à une évolution clinique plus agressive (61). Chez les patients atteints de la maladie COVID-19, le SARS-CoV-2 a été là encore détecté dans les selles suggérant potentiellement une transmission possible par voie oro-fécale (62).

Pistes stratégiques

Comme le montre la *figure 2*, il existe de multiples stratégies pour cibler l'attaque virale conduisant à la maladie COVID-19, qui font l'objet de multiples recherches en France, en Europe et dans le monde entier. Comme suggéré par Zhang et al. (18), au moins quatre stratégies peuvent être distinguées :

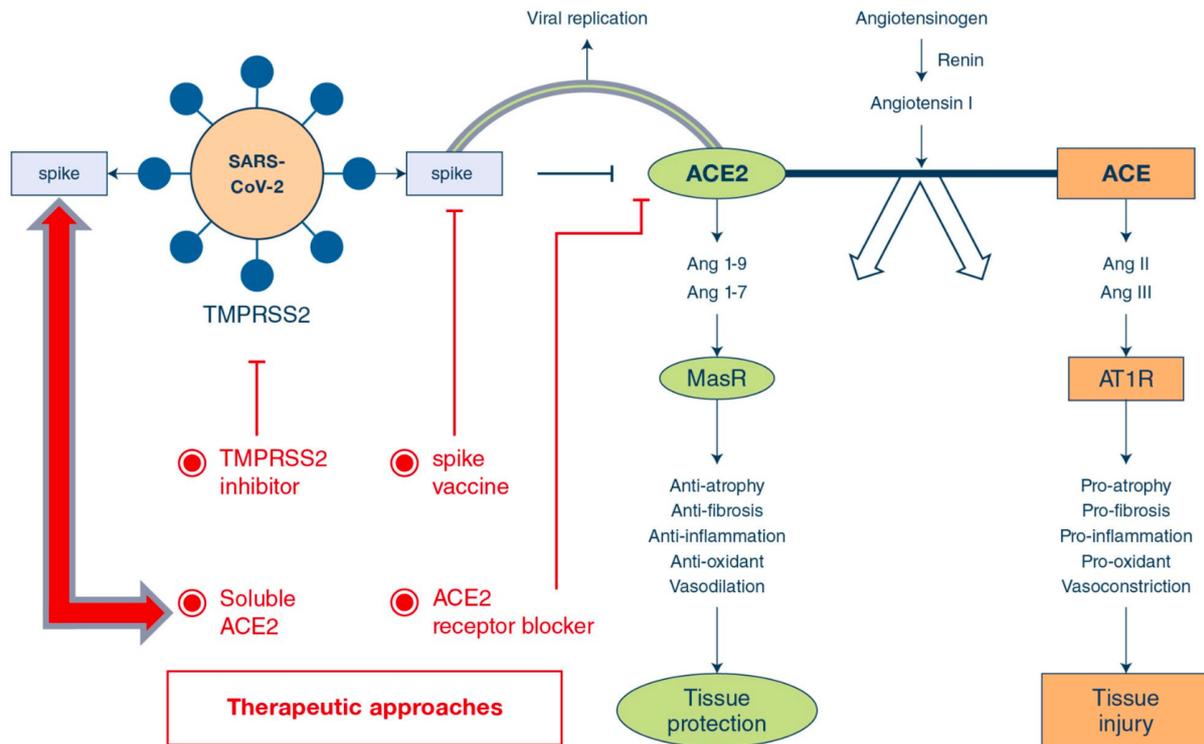


Figure 2 : Multiplicité des cibles thérapeutiques potentielles, d'après H. Zhang et al. (2020), *Intensive Care Med.*, 46 : 586–590

- 1- Une approche vaccinale dirigée contre les protéines ou des sous-unités du Spike du virus SARS-CoV-2, conduisant à l'inhibition de son interaction avec son récepteur, à savoir la protéine épithéliale ACE2.
- 2- La recherche d'inhibiteurs de l'activité protéase à sérine TMPRSS2 dont le rôle est essentiel dans la maturation de la protéine Spike (44), la rendant ainsi apte à interagir avec le récepteur ACE2. Comme mentionné précédemment, le camostat mésilate constitue une molécule candidate de grand intérêt (19) (44).
- 3- Le blocage de l'interaction entre le récepteur épithélial ACE2 et le virus SARS-CoV-2, dont les caractéristiques intimes de la liaison, sur le plan moléculaire, sont parfaitement connues, fournit une autre approche. Les outils peuvent en être des anticorps ou diverses molécules dont le design sera facilité par la modélisation moléculaire.
- 4- Enfin, l'utilisation de leurres sous forme de tout ou partie d'ACE2 soluble pourrait conduire à une double action : en titrant le virus, cette utilisation diminuerait l'accès

aux cellules du virus (15), et en maintenant une ACE2 cellulaire active, protégerait d'altérations pulmonaires. Les essais cliniques de phase I et II semblent avoir été déjà réalisés (rhACE2 ; APN01, GSK2586881) (49) (50).

On peut trouver regrettable, sachant aujourd'hui que le mode d'action du virus SARS-CoV-2 est à l'image de celui de son prédécesseur connu depuis le début des années 2000, que les données d'alors sur la version virale antérieure n'aient pas été utilisées jusqu'à la production d'une proposition thérapeutique.

Conclusion

Cette pandémie virale met à l'épreuve notre société à divers échelons : au niveau de notre relation avec notre environnement, au niveau de notre vie économique, de notre souveraineté nationale, de nos relations inter-individuelles, de nos relations internationales, de nos structures médicales et de santé publique mais aussi au niveau de nos capacités de recherche, tant fondamentale qu'appliquée, tant publique que privée. Les efforts et les mobilisations doivent être multiples, et ces premières pistes confortent une diversité d'approches possibles.

La recherche sur le virus du SARS-nCoV-2 et sur la maladie du COVID-19, quant à elle, se doit d'être multidisciplinaire et coordonnée, sur le territoire national et européen. Toutes les stratégies sont à envisager et à mener en parallèle : renforcer les techniques de dépistage par diagnostic, moléculaire et sérologique, développer la recherche de stratégies de prise en charge thérapeutique à court et moyen termes, et ceci aux différents stades de la pathologie, renforcer la recherche sur des stratégies à plus long terme avec des pistes vaccinales, voire de traitement à long terme. Mais c'est aussi une veille sanitaire mondiale qu'il nous faut développer et déployer, n'interdisant l'accès à aucun territoire. Les virus, les bactéries, sont tous, autant de bombes à retardement potentielles, bombes allumées par les désordres environnementaux majeurs que l'espèce humaine a générés ces derniers siècles et accélérés ces dernières années. De symbiotiques, nous savons, qu'à tout moment, ces microbes peuvent devenir de terribles pathogènes mortels pour demain. Au-delà, nous ne pourrions écarter un débat plus général sur les moyens réels engagés pour la lutte contre ces pathogènes : antibiotiques et approches vaccinales ayant été souvent délaissés, pour des raisons financières, au profit de molécules dédiées aux diverses pathologies chroniques à la rentabilité plus certaine.

Notre pays a engagé le plus grand nombre d'essais cliniques en Europe. Les espoirs sont forts et reposent sur la recherche d'aujourd'hui, mais aussi sur la capitalisation des travaux effectués depuis plus de 17 ans sur les coronavirus. L'avenir nous dira comment le virus affectera notre quotidien, et demain notre futur.

Références

1. Gorbalenya, A.E., Baker, S.C., Baric, R.S., de Groot, R.J., Drosten, C., Gulyaeva, A.A., Haagmans, B.L., Lauber, C., Leontovich, A.M., Neuman, B.W., et al. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology* 5, 536-544.
2. Siatka C, *Etat de l'Art sur la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)*, Mars 2020, Salle Propre.
3. 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 et 395:507-513.
4. Li R, Pei S, Chen B, et al. *Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2) [published online ahead of print, 2020 Mar 16]. Science.* 2020 et doi:10.1126/science.abb3221, eabb3221.
5. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature.* 2020 et doi:10.1038/s41586-020-2012-7, 579(7798):270–273.
6. *Transmission, Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its Spike protein for risk of human.*
7. Perlman S, Netland J. *Coronaviruses post-sars: Update on replication and pathogenesis. Nat Rev Microbiol.* 2009 et 7:439-450.
8. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. *Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. Proc Natl Acad Sci U S A.* 1967 et 57:933-940.
9. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, Wang H, Shen H, Qiu L, Li Z, Geng J, Cai J, Han H, Li X, Kang W, Weng D, Liang P, Jiang S. *Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (sars) associated coronavirus (sars-cov) in sars patients: Implications for pathogenesis and virus transmission pathways. J Pathol.* 2004 et 203:622-630.
10. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, Zou W, Zhan J, Wang S, Xie Z, Zhuang H, Wu B, Zhong H, Shao H, Fang W, Gao D, Pei F, Li X, He Z, Xu D, Shi X, Anderson VM, Leong AS. *Multiple organ infection and the pathogenesis of sars. J Exp Med.* 2005 et 202:415-424.
11. Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I., Holmes, E.C., and Garry, R.F. (2020). *The proximal origin of SARS-CoV-2. Nature Medicine.*
12. Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., et al. (2020). *Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet* 395, 565-574.
13. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., et al. (2020). *A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med* 382, 727-733.
14. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. *Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan [published correction appears in Emerg Microbes Infect. 2020 Dec, 2020, 9(1):540]. Emerg Microbes Infect. et doi:10.1080/22221751.2020.1719902, 9(1):221–236. Published 2020 Jan 28.*
15. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. *Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. Nature.* 2005 et doi:10.1038/nature03712, 436(7047):112–116.
16. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. *A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med.* 2005 et doi:10.1038/nm1267, 11(8):875–879.
17. Yang, X.H., Deng, W., Tong, Z., Liu, Y.X., Zhang, L.F., Zhu, H., Gao, H., Huang, L., Liu, Y.L., Ma, C.M., et al. (2007). *Mice transgenic for human angiotensin-converting enzyme 2 provide a model for SARS coronavirus infection. Comp Med* 57, 450-459.
18. Zhang, H., Penninger, J.M., Li, Y., Zhong, N., and Slutsky, A.S. (2020b). *Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med.*
19. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. *A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. Circ Res.* 2000 et doi:10.1161/01.res.87.5.e1, 87(5):E1–E9.
20. Mckinley, *anatomie et physiologie, Canada, chenelière éducation, 2014.*
21. Oudit GY, Crackower MA, Backx PH, Penninger JM. *The role of ACE2 in cardiovascular physiology. Trends Cardiovasc Med.* 2003 et doi:10.1016/s1050-1738(02)00233-5, 13(3):93–101.

22. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett.* 2002 et doi:10.1016/s0014-5793(02)03640-2, 532(1-2):107–110.
23. 1997, Le récepteur AT1 de l'angiotensine 2 : contribution de la pharmacologie moléculaire à l'étude de sa structure et de son mécanisme d'activation par Thierry Groblewski.
24. Groblewski T, Maigret B, Nouet S, et al. Amino acids of the third transmembrane domain of the AT1A angiotensin II receptor are involved in the differential recognition of peptide and nonpeptide ligands. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995 et doi:10.1006/bbrc.1995.1483, 209(1):153–160.
25. Yang P, Gu H, Zhao Z, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) mediates influenza H7N9 virus-induced acute lung injury. *Sci Rep.* 2014 et doi:10.1038/srep07027, 4:7027. Published 2014 Nov 13.
26. Keidar S, Kaplan M, Gamliel-Lazarovich A. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7). *Cardiovasc Res.* 2007 et doi:10.1016/j.cardiores.2006.09.006, 73(3):463–469.
27. Chamsi-Pasha MA, Shao Z, Tang WH. Angiotensin-converting enzyme 2 as a therapeutic target for heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2014 et doi:10.1007/s11897-013-0178-0, 11(1):58–63.
28. Ryckwaert F, Colson P, André E, Perrigault PF, Guillon G, Barberis C. Haemodynamic effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor antagonist during hypovolaemia in the anaesthetized pig. *Br J Anaesth.* 2002 et doi:10.1093/bja/aef221, 89(4):599–604.
29. Rey-Parra GJ, Vadivel A, Coltan L, et al. Angiotensin converting enzyme 2 abrogates bleomycin-induced lung injury. *J Mol Med (Berl).* 2012 et doi:10.1007/s00109-012-0859-2, 90(6):637–647.
30. Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, et al. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut. *Circ Res.* 2017 et doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309006, 120(2):312–323.
31. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM. 2005. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus induced lung injury. *Nature Medicine* 11:875–879. doi:10.1038/nm1267.
32. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. 2006. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases (Angl I). *Current Opinion in Pharmacology* 6:271–276. doi:10.1016/j.coph.2006.03.001.
33. Zhao, Y., Zhao, Z., Wang, Y., Zhou, Y., Ma, Y., and Zuo, W. (2020). Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. *bioRxiv*, 2020.2001.2026.919985.
34. Jia HP, Look DC, Shi L, et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol.* 2005 et doi:10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005, 79(23):14614–14621.
35. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004 et doi:10.1002/path.1570, 203(2):631–637.
36. 1989, Dobbs LG. Pulmonary surfactant. *Annu Rev Med.* et doi:10.1146/annurev.me.40.020189.002243, 40:431–446.
37. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature.* 2002 et doi:10.1038/nature00786, 417(6891):822–828.
38. Danilczyk U, Penninger J. Hypertension with a grain of salt. *Nat Med.* 2004 et doi:10.1038/nm1104-1163, 10(11):1163–1164.
39. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [published online ahead of print, 2020 Feb 28]. *N Engl J Med.* 2020 et doi:10.1056/NEJMoa2002032, NEJMoa2002032.
40. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 30, 2020, .]. *Lancet.* et doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5, 395(10223):497–506.
41. Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. Structure of SARS coronavirus Spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science.* 2005 et doi:10.1126/science.1116480, 309(5742):1864–1868.
42. Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its Spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020 et doi:10.1007/s11427-020-1637-5, 63(3):457–460.
43. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV Spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020 et doi:10.1126/science.abb2507, 367(6483):1260–1263.

44. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor [published online ahead of print, 2020 Mar 4]. *Cell*. 2020 et doi:10.1016/j.cell.2020.02.052, .
45. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus Spike protein. *J Virol*. 2014 et doi:10.1128/JVI.02202-13, 88(2):1293–1307.
46. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein [published online ahead of print, 2020 Mar 6]. *Cell*. 2020 et doi:10.1016/j.cell.2020.02.058, .
47. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020 et doi:10.1126/science.abb2762, 367(6485):1444–1448.
48. Shang J, Ye G, Shi K, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 Mar 30]. *Nature*. 2020 et doi:10.1038/s41586-020-2179-y, 10.1038/s41586-020-2179-y.
49. Haschke M, Schuster M, Poglitsch M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in healthy human subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2013 et doi:10.1007/s40262-013-0072-7, 52(9):783–792.
50. Khan A, Benthin C, Zeno B, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2017 et doi:10.1186/s13054-017-1823-x, 21(1):234. Published 2017 Sep 7.
51. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28, et al.
52. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020 et doi:10.1128/JVI.00127-20, 94(7):e00127-20. Published 2020 Mar 17.
53. 2016, Jia H. Pulmonary Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) and Inflammatory Lung Disease. *Shock*. et doi:10.1097/SHK.0000000000000633, 46(3):239–248.
54. Ye R, Liu Z. ACE2 exhibits protective effects against LPS-induced acute lung injury in mice by inhibiting the LPS-TLR4 pathway. *Exp Mol Pathol*. 2020 et doi:10.1016/j.yexmp.2019.104350, 113:104350.
55. 2016, Jia H. Pulmonary Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) and Inflammatory Lung Disease. *Shock*. et doi:10.1097/SHK.0000000000000633, 46(3):239–248.
56. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020 et doi:10.1016/S0140-6736(20)30317-2, 395(10223):473–475.
57. Cheng PK, Wong DA, Tong LK, et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2004 et doi:10.1016/S0140-6736(04)16255-7, 363(9422):1699–1700.
58. Kim S, Rigatto K, Gazzana MB, et al. Altered Gut Microbiome Profile in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Hypertension*. 2020 et doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14294, 75(4):1063–1071.
59. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *JAMA*. 2020 et doi:10.1001/jama.2020.1585, e201585.
60. Vallianou NG, Stratigou T, Tsagarakis S. Microbiome and diabetes: Where are we now?. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 et doi:10.1016/j.diabres.2018.10.008, 146:111–118.
61. Leung WK, To KF, Chan PK, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology*. 2003 et doi:10.1016/s0016-5085(03)01215-0, 125(4):1011–1017.
62. Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 et doi:10.1016/S2468-1253(20)30083-2, 5(5):434–435.

Structure de l'ectodomaine Spike de SARS-CoV-2 (PDB : 6VYB)

DOI:10.2210/pdb6VYB/pdb **EMDataResource:** EMD-21457

Structure de la glycoprotéine virale Spike du SARS-CoV-2 qui initie le contact avec les cellules avec ses domaines de liaison RBD (receptor binding domain), constituée de 3 chaînes A (vert), B (rouge) et C (bleu).

