

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER

CONSTANTINE 3

Faculté de médecine

Département de Pharmacie



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Pour l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème :

Diversité génétique et évolution de SARS-CoV2 chez l'être humain

Réalisé et présenté par :

- ✓ Harkati Manar
- ✓ Harrag Ikram
- ✓ Laloui Anouar
- ✓ Idri Mohamed amine djaafer

Encadré par :

Pr. Sifi Karima

Membres de jury :

Pr. Hanachi Sabah

Dr. Zekri Salima

Année universitaire : 2021 /2022

Sommaire

Remerciements	II
Dédicaces	III
Liste des abréviations.....	XI
Liste des figures.....	XIV
Liste des tableaux.....	XVI
Introduction.....	1
I. Historique.....	3
II. Les données épidémiologiques sur SARS-CoV-2.....	4
II.1. La pandémie COVID 19.....	4
III. La structure de SARS CoV2.....	9
III.1. Organisation génomique et composition protéique de SARS CoV2.....	9
III.1.1. Organisation génomique de SARS CoV2.....	9
III.1.1.1. Le génome de SARS CoV2.....	9
III.1.1.2. Les caractéristiques génomiques de SARS-CoV-2.....	12
III.1.2. Les protéines de structure de SARS-CoV-2.....	12
III.1.2.1. La glycoprotéine Spike (S).....	13
III.1.2.2. Protéine de l'enveloppe (E).....	15
III.1.2.3. Protéine membranaire (M).....	16
III.1.2.4. Nucléoprotéine (N).....	16
III.1.3. Protéines accessoires de SARS-CoV-2.....	16
IV. L'expression du génome de SARS-Cov-2.....	18
IV.1. Le cycle viral de multiplication intracellulaire de SARS-CoV-2.....	12
IV.2. La réplication et transcription du génome de SARS-CoV-2.....	21
V. Origine de SARS-Cov-2.....	27

V.1. Une origine naturelle.....	28
V.2. Un virus de laboratoire.....	29
VI. L'évolution de SARS-CoV-2 chez l'être humain.....	31
VI.1. La première phase : l'émergence de SARS-CoV-2.....	31
VI.2. Les premières évolutions précoces de la protéine Spike (D614G) et la notion de variants.....	32
VI.3. Le premier variant Alpha : variant Kent ou britannique (B.1.1.7).....	33
VI.4. Les autres variants significatifs précoces.....	35
VI.4.1. Le variant Beta : variant d'Afrique du Sud (B.1.351).....	35
VI.4.2. Le variant Gamma : variant Brésilien (P1).....	36
VI.4.3. Les autres variants précoces (USA et France).....	38
VI.5. La seconde vague de variants : les variants Delta (B.1.617) et Kappa: variants indiens.....	39
VI.5.1 Variant Delta (B.1.617).....	39
VI.5.2 Variant Kappa.....	40
VI.6. La troisième vague de variants : le variant Omicron.....	40
VI.7. Au-delà d'Omicron : quelle est la prochaine étape pour l'évolution de SARS- CoV-2 ?.....	43
VI.8. Les bases moléculaires de l'évolution de SRAS-CoV-2.....	45
VI.8.1. Les différents types de mutations retrouvées sur SARS-CoV-2 les plus importantes.....	45
VI.8.1.1 Les mutations K417T/N.....	45
VI.8.1.2 La mutation L452R	45
VI.8.1.3 La mutation E484K.....	45
VI.8.1.4. La mutation N501Y.....	46

VI.8.1.5 La mutation D614G.....	46
VI.8.1.6 La mutation P681R.....	46
VI.8.2. Le classement de certaines mutations selon leur intérêt évolutif.....	47
VI.9. La susceptibilité génétique et mutations de SARS-CoV 2 et son impact sur l'infection.....	48
VII. La classification épidémiologique des variants de SARS-CoV-2.....	49
VII.1. Les variants faisant l'objet d'une surveillance (VBM).....	49
VII.2. Les variants d'intérêt ou Variants of Interest(VOI).....	49
VII.3.2.3. Les variants préoccupants ou Variants Of Concern (VOC).....	50
VII.3.2.4. Les variants de haute conséquence ou Variant Of High Consequence (VOHC).....	51
VII.3.2.5.1. Les variants déclassés.....	52
VII.3.2.5.1. Variants B.1.429 (epsilon) et B.1.427 (epsilon).....	52
VII.3.2.5.2. Variant B.1.525 (Eta).....	53
VII.3.2.5.3. Variant P.2 (Zeta).....	53
VII.3.2.5.4. Variant P.3 (Theta).....	53
VII.3.2.5.5. Variant B.1.616.....	54
VII. La pandémie COVID 19 en Algérie	54
IX. Diagnostics virologique et sérologique de Sars-CoV-2 et place de la RT-PCR dans le diagnostic de la COVID19.....	56
IX.1. Le site de prélèvement.....	56
IX.2. Détection du génome par RT-PCR.....	56
IX.3. Diagnostic sérologique.....	58
IX.3.1. La place des tests sérologiques rapides.....	59
IX.5.2. Le statut sérologique des patients Covid-19.....	60

X. Les vaccins COVID19 par rapport aux variants.....	60
X.1 Les vaccins approuvés pour le SARS COV-2.....	52
X.2. Les vaccins en cours de développement contre le virus SRAS-CoV-2 infection.....	65
XI. Cibles potentielles de médicaments.....	69
CONCLUSION.....	72
Références bibliographiques	
Résumés	

Résumé :

Notre étude est une synthèse bibliographique concernant le nouveau virus SARS-COV2 à l'origine de la COVID 19 portant sur sa structure, son évolution sa thérapeutique et sa prévention.

SARS-CoV-2 est un coronavirus hautement contagieux et pathogène. Il est à l'origine de la COVID-19, qui a menacé et menace toujours la santé humaine et la sécurité publique. Il a été signalé à l'origine à Wuhan, une province de Hubei en Chine, chez des patients qui avaient présenté des pneumopathies sévères inexplicables.

SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN de polarité positive de 29,9 kb. Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène réplicase traduit en deux polyprotéines, par la suite clivées en protéines non structurales indispensables à la réplication virale. Le tiers restant du génome code essentiellement pour quatre glycoprotéines membranaires Spike (S), de membrane (M) et de l'enveloppe (E) ainsi que la protéine de capsid (N).

Dès son émergence et jusqu'à la fin de la quatrième vague pandémique en octobre 2021, ce virus a soulevé des questions sur son potentiel évolutif. En effet, plusieurs variants de SARS-CoV-2 sont apparus comme une menace mondiale. L'acquisition de plusieurs mutations a donné naissance à plusieurs variants significatifs.

Pour faciliter les débats publics sur les variants, l'OMS recommande de nommer les variants à l'aide des lettres de l'alphabet grec (alpha, bêta, gamma, delta...), plus accessible à un public non scientifique et qui permet d'éviter de stigmatiser le pays où ce variant est initialement découvert. À ce stade, cinq variants sont considérés par l'OMS comme "*préoccupants*", ceux qui ont d'abord été détectés en Angleterre **ou variant Alpha**, en Afrique du Sud **ou variant Béta** puis au Brésil **ou variant Gamma** (deux variants y ont été observés dont le P1 classé préoccupant). En octobre 2020, un quatrième variant apparu en Inde **ou variant Delta** a fait l'objet d'une attention particulière. Mais c'est le variant **Omicron**, détecté en Afrique du sud qui a suscité l'inquiétude partout dans le monde.

Le variant alpha porte des mutations possiblement associées à l'affinité de liaison pour le récepteur de l'ACE2 (N501Y), au phénomène de fuite immunitaire dû à la délétion aux positions 69 et 70 de la protéine Spike et à la capacité de fusion avec la cellule hôte. Le variant bêta possède certaines des mêmes mutations, mais aussi les mutations E484K et K417N, qui nuisent à la liaison de certains anticorps. Les mutations K417N et K417T réduiraient l'affinité pour le récepteur de l'ACE2 ; cependant, en présence de la mutation N501Y, l'effet cumulatif serait une hausse de cette affinité comparativement à celle des souches des variants non préoccupants. Le variant gamma porte les mutations E484K et N501Y et présente donc une affinité accrue pour le récepteur de l'ACE2, et recèle aussi un potentiel de fuite immunitaire.

Ces nouveaux variants montrent la grande capacité de SARS-CoV2 à s'adapter au cours du temps pour mieux infecter l'organisme et se transmettre plus efficacement. Les mutations de SARS-CoV2 sont donc particulièrement surveillées pour identifier celles qui pourraient conduire à de nouvelles flambées de cas sévères. L'immunodépression profonde représente un réservoir pour générer de nouveaux variants rendant complexe la prise en charge des sujets immunodéprimés.

La meilleure façon d'éviter et de ralentir la transmission est d'être bien informée sur la maladie et sur la manière dont le virus se propage. Pour cette raison, plusieurs stratégies vaccinales ont été développées ou en cours de développement. En l'absence d'un traitement antiviral efficace et spécifique contre le SRAS-CoV-2, la disponibilité d'un vaccin prophylactique est cruciale.

Les mots clés : COVID-19, SARS-COV2, évolution, mutations.

Abstract:

Our study is a bibliographical synthesis concerning the new SARS-COV2 virus that causes COVID 19 and its structure, evolution, therapy and prevention.

SARS-CoV-2 is a highly contagious and pathogenic coronavirus. It is the source of COVID19, which has threatened and still threatens human health and public safety. It was originally reported in Wuhan, a province in Hubei, China, in patients who presented with unexplained severe pneumonia.

SARS-CoV2 is a 29.9 kb enveloped positive polarity RNA virus. Two-thirds of its genome encodes a large replicase gene that is translated into two polyproteins, which are subsequently cleaved into non-structural proteins essential for viral replication. The remaining third of the genome encodes mainly four membrane glycoproteins Spike (S), membrane (M) and envelope (E) and the capsid protein (N).

Since its emergence and until the end of the fourth pandemic wave in October 2021, this virus has raised questions about its evolutionary potential. Indeed, several variants of SARS-CoV-2 have emerged as a global threat. The acquisition of several mutations has resulted in a lot of significant variants.

To facilitate public debate on the variants, WHO recommended naming the variants using the letters of the Greek alphabet (alpha, beta, gamma, delta...), which is more accessible to a non-scientific public and avoids stigmatizing the country where the variant was initially discovered. At this stage, five variants are considered by the WHO as "variant of concern", those which were first detected in the UK or Alpha variant, in South Africa or Beta variant and then in Brazil or Gamma variant (two variants have been observed there including the P1 classified as a concern). In October 2020, a fourth variant appeared in India or Delta variant and received special attention. But it is the Omicron variant, detected in South Africa, that has caused concern worldwide.

The alpha variant carries mutations possibly associated with binding affinity for the ACE 2 receptor (N501Y), immune escape due to deletion at positions 69 and 70 of the Spike protein, and host cell fusion ability. The beta variant has some of the same mutations, but also the E484K and K417N mutations, which interfere with the binding of some antibodies. The K417N and K417T mutations would reduce affinity for the ACE2 receptor; however, in the presence of the N501Y mutation, the cumulative effect would be an increase in affinity compared to that of the nonconcern variant strains. The gamma variant carries the E484K and N501Y mutations and thus has increased affinity for the ACE2 receptor, and also harbors the potential for immune escape.

These new variants demonstrate the great ability of SARS-CoV2 to adapt over time to better infect the body and transmit itself more efficiently. Therefore, SARS-CoV2 mutations are particularly monitored to identify those that could lead to new outbreaks of severe cases. Deep immunosuppression represents a reservoir for generating new variants, making the management of immunosuppressed subjects more complex.

The best way to prevent and reduce transmission is to be well informed about the disease and how the virus spreads. For this reason, several vaccine strategies have been developed or are under development. In the absence of an effective and specific antiviral treatment for SARS-CoV-2, the availability of a prophylactic vaccine is crucial.

Keys words : COVID-19, SARS-COV2, evolution, mutations.

ملخص :

دراستنا عبارة عن شرح نظري خاص بالفيروس الجديد كوفيد 19 نتكلم فيها عن تركيبته، تطوره، العلاج والوقاية منه.

SARS-Cov2 هو عبارة عن فيروس كوفيد معدي و مرضي جدا وهو المسبب للكوفيد 19 الذي هدد وما زال يهدد صحة الإنسان والأمن العام، تم رصده أولا في ووهان، وهي ولاية تابعة لهوبياي في الصين، عند عدد من المرضى الذين يعانون من اعراض مرض يصيب الرئتين غير مفهوم.

هو عبارة عن فيروس مغلف و يحمل ARN باستقطاب موجب و وزنه 29.9 KB ثلثين من المادة الوراثية تقوم بتشفير مورثة كبيرة تستنسخ و تترجم الى 2 من متعدد البروتينات، تنقسم بعدها الى بروتينات غير بنائية مسؤولة عن استنساخ الفيروس.

الثلاث المتبقي يقوم اساسا بتشفير 4 جليكوبروتينات للجدار الخلوي للفيروس (spike) ، و الجدار (M) ، و الغلاف (E) و كذلك بروتين الخاص بغطاء المادة الوراثية (N).

منذ قدومه حتى نهاية الموجة الرابعة في أكتوبر 2021، طرح هذا الفيروس الكثير من الاسئلة حول وتيرة تطوره. و كذلك ظهرت الكثير من المتحورات و شكلت تهديد عالمي. و اكتسابه للكثير من الطفرات أدت الى ظهور العديد من المتحورات القوية.

لتسهيل النقاشات العامة حول هذه المتحورات، تعتمد المنظومة العالمية للصحة تسميتهم بالحروف الاغريقية (alpha، delta، gamma، beta...) وبذلك تكون أسهل لعامة الناس وكذلك لعدم نسبها للبلد الذي تم اكتشافها فيه. في هذا اليوم، تضع منظومة الصحة العالمية 5 متحورات في خانة "المهمين" وهم ما تم اكتشافهم في بريطانيا (alpha) وجنوب افريقيا (beta) والبرازيل (Gamma) (حيث تم اكتشاف نوعين منهما P1 وهو من "المهمين"). ظهر المتحور الرابع في الهند في شهر أكتوبر 2020 او ما يسمى متحور Delta وقد لفت انتباه كبير. ولكن ما قد أشعل القلق عالميا هو المتحور Omicron الذي تم رصده في جنوب افريقيا.

يملك المتحور Alpha طفرات (N501Y) تؤثر في تقاربه مع المستقبل 2ACE الخاص بخلية الانسان، كذلك طفرات تتمثل في حذف على مستوى الترتيب 69 و7 تؤدي الى مساعدة الفيروس في الهروب من الهجوم المناعي للجسم وايضا طفرات تساعد على التحام الفيروس مع الخلية المستقبلية. يحمل المتحور Delta نفس هذه الطفرات ولكن اضافة عليها يملك النوعين E484K و N417K الذين يبطلان ارتباط الاجسام المضادة. بوجود الطفرتين K417N و T417K يحدث ضعف في تقارب الفيروس للمستقبل 2ACE وبالتالي بوجود الطفرة N501Y مجموع التأثيرات يكون بارتفاع هذا التقارب مقارنة مع المتحورات الاخرى التي لا تنتمي الى مجموعة "المهمين". يحمل المتحور Gamma E484K و Y501N وبذلك لديه تقارب عالي مع المستقبل 2ACE وهروب خفي من الهجوم المناعي.

هذه المتحورات الجديدة تبين القدرة العالية ل SARS-Cov2 على التأقلم مع الوقت والتمكن من اصابة الجسم والتنقل بفعالية. تمكننا اذن مراقبة هذه الطفرات الخاصة ب SARS-Cov2 من تحديد الانواع القادرة على احداث اصابات خطيرة.

الضعف المناعي الكبير يمثل مكان تطور وانتاج متحورات جديدة ولهذا فإن هؤلاء المرضى يكون علاجهم صعب.

أفضل طريقة لتفادي وتبطين انتقال هذا الفيروس هي ان يكون لدينا معلومات عن المرض وعن طريقة انتشاره ولهذا السبب تم صنع العديد من الملحقات المعتمدة وهناك ما هم في طريق الدراسة. وبغياب علاج فعال وخاص ب SARS-Cov2 فإن وجود تلقيح وقائي مهم جدا.

الكلمات المفتاحية : COVID19، SARS-COV2، تطور ، طفرة.

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : Harkati Manar
Harrag Ikram
Laloui Anwer
Idri Med Amine Djafer

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Docteur en pharmacie

Résumé

Notre étude est une synthèse bibliographique concernant le nouveau virus SARS-CoV2 à l'origine de la COVID 19 portant sur sa structure, son évolution sa thérapeutique et sa prévention.

SARS-CoV-2 est un coronavirus hautement contagieux et pathogène. Il est à l'origine de la COVID-19, qui a menacé et menace toujours la santé humaine et la sécurité publique. Il a été signalé à l'origine à Wuhan, une province de Hubei en Chine, chez des patients qui avaient présenté des pneumopathies sévères inexplicables.

SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN de polarité positive de 29,9 kb. Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène réplicase traduit en deux polyprotéines, par la suite clivées en protéines non structurales indispensables à la réplication virale. Le tiers restant du génome code essentiellement pour quatre glycoprotéines membranaires Spike (S), de membrane (M) et de l'enveloppe (E) ainsi que la protéine de capsid (N).

Dès son émergence et jusqu'à la fin de la quatrième vague pandémique en octobre 2021, ce virus a soulevé des questions sur son potentiel évolutif. En effet, plusieurs variants de SARS-CoV-2 sont apparus comme une menace mondiale. L'acquisition de plusieurs mutations a donné naissance à plusieurs variants significatifs.

Pour faciliter les débats publics sur les variants, l'OMS recommande de nommer les variants à l'aide des lettres de l'alphabet grec (alpha, bêta, gamma, delta...), plus accessible à un public non scientifique et qui permet d'éviter de stigmatiser le pays où ce variant est initialement découvert. À ce stade, cinq variants sont considérés par l'OMS comme "préoccupants", ceux qui ont d'abord été détectés en Angleterre ou variant Alpha, en Afrique du Sud ou variant Bêta puis au Brésil ou variant Gamma (deux variants y ont été observés dont le P1 classé préoccupant). En octobre 2020, un quatrième variant apparu en Inde ou variant Delta a fait l'objet d'une attention particulière. Mais c'est le variant Omicron, détecté en Afrique du sud qui a suscité l'inquiétude partout dans le monde.

Le variant alpha porte des mutations possiblement associées à l'affinité de liaison pour le récepteur de l'ACE2 (N501Y), au phénomène de fuite immunitaire dû à la délétion aux positions 69 et 70 de la protéine Spike et à la capacité de fusion avec la cellule hôte. Le variant bêta possède certaines des mêmes mutations, mais aussi les mutations E484K et K417N, qui nuisent à la liaison de certains anticorps. Les mutations K417N et K417T réduiraient l'affinité pour le récepteur de l'ACE2 ; cependant, en présence de la mutation N501Y, l'effet cumulatif serait une hausse de cette affinité comparativement à celle des souches des variants non préoccupants. Le variant gamma porte les mutations E484K et N501Y et présente donc une affinité accrue pour le récepteur de l'ACE2, et recèle aussi un potentiel de fuite immunitaire. Ces nouveaux variants montrent la grande capacité de SARS-CoV2 à s'adapter au cours du temps pour mieux infecter l'organisme et se transmettre plus efficacement. Les mutations de SARS-CoV2 sont donc particulièrement surveillées pour identifier celles qui pourraient conduire à de nouvelles flambées de cas sévères. L'immunodépression profonde représente un réservoir pour générer de nouveaux variants rendant complexe la prise en charge des sujets immunodéprimés. La meilleure façon d'éviter et de ralentir la transmission est d'être bien informée sur la maladie et sur la manière dont le virus se propage. Pour cette raison, plusieurs stratégies vaccinales ont été développées ou en cours de développement. En l'absence d'un traitement antiviral efficace et spécifique contre le SRAS-CoV-2, la disponibilité d'un vaccin prophylactique est cruciale.

Mots-clefs: SARS-CoV2, COVID 19, Evolution, Mutations

Laboratoire de recherche de biologie et génétique moléculaire faculté de médecine université Salah Boubnider
Constantine 3
Laboratoire de Biochimie CHUC

Encadreur : Pr Sifi Karima (Université Salah Boubnider Constantine 3).

Examineur 1 : Pr Hanachi Sabah (Université Salah Boubnider Constantine 3).

Examineur 2 : Dr Zekri Salima (Université Salah Boubnider Constantine 3).