

Même si les acides aminés, correspondants aux insertions 1, 2, 3, 4 du génome de la protéine d'enveloppe S, dans un modèle tri-dimensionnel d'interaction entre la protéine S et le récepteur habituel des coronavirus, ACE2, ne sont pas localisés au site actif de reconnaissance entre S et ACE2, **ceci n'indique pas qu'ils ne contribuent pas par leur présence indirectement à cette interaction, ni qu'ils ne sont pas impliqués dans d'autres interactions avec d'autres récepteurs.**

1.b. Déséquilibre immunitaire et immuno-dépression

Parmi les 4 souches de coronavirus humains circulantes au niveau mondial, 2 sont très proches phylogénétiquement (229E et NL63), pourtant elles occupent des "niches écologiques" très différentes (Dijkman & van der Hoek 2009). Elles utilisent des récepteurs différents d'entrée dans leur cellule-hôte. Ce qui augmente son éventail de cellules humaines hôtes. Un tel phénomène explique-il peut-être pourquoi la COVID-19 s'aggrave-t-elle au septième jour, alors que cela devrait correspondre, habituellement, à la fin du rhume ?

Des marqueurs physiologiques permettent d'anticiper l'aggravation du COVID-19 chez certains patients (Chen G et al. 2020, Chen W et al. 2020). **Tous ces malades ont notablement moins de lymphocytes T, des 2 types CD4+ et CD8+, que la normale. Cette diminution est d'autant plus prononcée que la forme du COVID-19 est une forme sévère.** Les lymphocytes T CD4+ sont des acteurs clés de la lutte contre les infections virales, bactériennes et parasitaires.

Leur déplétion n'est-elle pas associée au SIDA, à la suite de l'infection par le VIH ? (figure 3)

75% des premiers patients hospitalisés présentaient une lymphopénie.

Les patients décédés avaient tous un système immunitaire affaibli. Mais les deux tiers étaient au préalable tous en bonne santé. Si on excepte les cas des patients affaiblis tous ont présentés une immuno-dépression, qui ne peut être due qu'à l'infection virale.

Quant aux lymphocytes B, la situation est inversée, ils sont plus abondants dans les formes sévères que dans les autres, et leur augmentation est supérieure à la diminution des lymphocytes T.

Au total, **les formes sévères montrent une plus grande quantité de cytokines dans le sang.**

Elles se distinguent des formes modérées, paradoxalement, à la fois par une leucocytose (augmentation du nombre de globules blancs, de type sécréteur), mais aussi une lymphopénie (une baisse du nombre de lymphocytes) plus importantes. Et la production d'interféron (IFN-gamma) est inférieure. Les cytokines, dont les interleukines IL4, IL5, IL6, IL10, IL13, produites en trop grandes concentrations, marquent les formes sévères du COVID-19. Ce déclenchement d'un "**orage de cytokines**" (ou lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire) entraîne **une hyper-inflammation** qui se traduit par la libération massive et auto-entretenu de cytokines (les interleukines IL6, IL2, IL7, IL10, le TNF-alpha...), molécules impliquées dans l'activation et le contrôle du système immunitaire.

Cette réponse aberrante, avec l'altération des macrophages contrôleurs de l'inflammation, est associée à l'inflammation des voies respiratoires et nerveuses et à la myocardite inflammatoire (Ural et al. 2020). Cette dérégulation du système immunitaire face à un virus, est déjà connue depuis la grippe pandémique (Lahariya et al. 2006). Elle entraîne une hypertension artérielle, une désorganisation de la paroi des capillaires sanguins, des œdèmes tissulaires, une hypoxie... conduisant à la défaillance d'un ou plusieurs organes, défaillance qui peut être fatale.

Tous ces symptômes ne s'expliquent-ils, globalement, par la nature hybride, chimérique, du SARS-CoV-2, coronavirus bio-mimétique du VIH (Bricage 2020) ? (figure 3)

1.c. Quelle diversité génétique et physiologique ?

Le génome du SARS-CoV-2 est plus stable que celui du SARS-CoV-1 ou du MERS-CoV- (Graepel et al. 2017). **N'est-ce pas ce que l'on attendrait d'un virus artificiel, destiné à être breveté,** élaboré à partir d'un SARS-CoV- sauvage ? Une délétion presque complète (382 paires de nucléotides) de l'ORF8 a été observée dans le génome du SARS-CoV-2 chez certains malades à Singapour (Su et al. 2020). Elle enlève une **Séquence Régulatrice de la Transcription (TRS)**, ce qui pour effet d'augmenter la transcription de la protéine N. Lors de la pandémie à SARS-CoV-1 de 2003 une mutation similaire avait été observée. Elle a été interprétée comme un processus adaptatif réduisant la virulence du virus contre son hôte humain (Muth et al. 2018). Mais elle a été observée aussi chez les chauve-souris chez lesquelles le virus sans cette délétion est inoffensif... Comment la traduction est-elle régulée (Vinson 2000) ?

La seule façon d'observer les effets d'une mutation c'est d'examiner le comportement du virus correspondant en culture de cellules. Est-il plus ou moins pathogène, délétère, pour la cellule ? Pour que le virus survive il faut que la cellule survive jusqu'au terme du cycle de production de virus. Est-il plus productif ?