

DEUX CORONAVIRUS ENTÉROPATHOGÈNES NOUVELLEMENT IDENTIFIÉS CHEZ LE PORC SONT APPARENTÉS À DES VIRUS DE CHAUVES-SOURIS OU D'OISEAUX

TWO NEWLY IDENTIFIED SWINE ENTERIC CORONAVIRUSES ARE CLOSELY RELATED TO BATS OR BIRDS VIRUSES

Par Hubert LAUDE⁽¹⁾
(Note soumise le 26 Avril 2020,
Acceptée le 27 Avril 2020)

Mots-clés: coronavirus, porc, chauves-souris, oiseaux.

Keywords: coronavirus, swine, bats, birds.

INTRODUCTION

Dans la famille des *Coronaviridae*, trois virus sont connus depuis longtemps comme étant des pathogènes importants dans l'espèce porcine.

Les virus de la gastroentérite transmissible (TGEV) et de la diarrhée épidémique porcine (PEDV) sont responsables de désordres entériques sévères, souvent fatals chez les animaux en bas âge. Hautement contagieux, sévissant à l'état enzootique ou épizootique dans nombre de pays éleveurs de porcs, ces virus infligent à la production porcine de lourdes pertes économiques. Tous deux appartiennent au genre *Alphacoronavirus* (α CoV), et comme plusieurs autres membres, reconnaissent l'aminopeptidase N (APN), abondamment exprimée à la membrane des entérocytes, comme récepteur cellulaire⁽²⁾. L'interaction entre le récepteur et la protéine de spicule S est un déterminant majeur du tropisme tissulaire des coronavirus mais aussi de leur spécificité d'hôte (Benbaccer *et al.* 1997). Plusieurs variants génétiques du virus TGEV ont donné naissance à des souches de coronavirus respiratoire porcine (PRCV), responsables de troubles respiratoires généralement discrets. Ces variants ont pour trait commun des délétions touchant les gènes codant la protéine S et la protéine non-structurale ORF3, et l'un d'entre eux a réussi une émergence spectaculaire en infectant la quasi-totalité du cheptel porcine européen dans les années 1984 et suivantes (Laude *et al.* 1998).

Le virus SeCoV (*swine enteritis coronavirus*), découvert en Europe en 2016, est un virus recombinant, constitué d'un génome de

TGEV dans lequel le gène S est remplacé par celui du PEDV. Le tableau clinique est analogue à celui des virus parentaux, dont la co-circulation dans les élevages a provoqué l'émergence de plusieurs souches distinctes de SeCoV (Boniotto *et al.* 2016).

Le virus PHEV, responsable de l'encéphalomyélite à virus hémagglutinant (ou maladie du vomissement et dépérissement) se manifeste sous forme digestive et nerveuse. C'est à ce jour le seul virus porcine à appartenir au genre *Betacoronavirus* (β CoV), à l'instar des virus SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2. Son pouvoir hémagglutinant tient à la présence d'une protéine sur-numéraire, l'hémagglutinine-estérase (HE), laquelle forme une seconde couronne de projections supplémentaire à la surface des virions (Schultze *et al.* 1991).

Délétion (PRCV), recombinaison intergénomique (SeCoV), et capture de gène (HE du PHEV) sont trois types d'événements génétiques qui, avec les mutations ponctuelles, gouvernent l'évolution des coronavirus et façonnent leur diversité.

UN ALPHACORONAVIRUS APPARENTÉ À DES VIRUS DE CHAUVES-SOURIS

Fin 2016, une nouvelle maladie du porc faisait son apparition dans la province chinoise de Guandong, à 100 km environ de l'endroit où fut rapporté le cas index de SARS. Nommée SADS

(1) 1. Académie Vétérinaire de France,
Courriel: hubert.laude@numericable.fr

(2) Non exclusif dans le cas du PEDV, puisque les porcs dont le gène APN a été invalidé sont résistants au TGEV mais sensible au PEDV (Luo *et al.* 2019).

(*swine acute diarrhea syndrome*), elle se manifeste cliniquement sous forme d'un syndrome diarrhéique aigu très similaire à celui provoqué par les virus PEDV et TGEV. Le taux de mortalité atteint 90 % chez les porcelets de cinq jours ou moins, mais chute à 5 % chez les porcelets de plus de huit jours. Des foyers d'entérite néonatale à PEDV s'étaient déclarés dans la même région, mais pas au-delà de janvier 2017. D'autres foyers de SADS survinrent dans trois élevages de la même région, avec une mortalité chez les porcelets proche de 25000 dans ces quatre élevages à la mi-2017 (Pan *et al.* 2017 ; Zhou *et al.* 2018). Un coronavirus fut rapidement identifié comme étant l'agent causal. Le génome de ce virus, désigné SADS-CoV², présente ≈ 95 % d'identité nucléotidique avec un αCoV découvert en 2000 à Hong-Kong chez la chauve-souris (HKU2). Suite à la survenue des foyers de SADS, des virus de chauve-souris fortement apparentés génétiquement (96-98 % d'identité) furent détectés dans environ 10% des écouvillonnages rectaux pratiqués chez plusieurs espèces de *Rhinolophus* dans la même province. Ces virus dits SADS-related sont cependant assez divers, avec une identité de séquence variant de 80 à 98 % pour la protéine S (Han *et al.* 2019), et leur pouvoir pathogène respectif chez le porc reste à examiner. Il s'agit sans doute là du premier exemple documenté de transmission à l'animal domestique d'une coronavirose sévère à partir de la chauve-souris - même si les données d'évolution moléculaire suggèrent que le virus PEDV dériverait d'un virus de chauve-souris (Han *et al.* 2019). L'émergence du SARS, du MERS et du COVID-19 a montré l'importance que revêt l'identification du récepteur du virus pour la compréhension du déterminisme de la transmission interspécifique, voire de la pathogénie de l'infection. Or le SADS-CoV ne reconnaît ni l'APN, comme c'est le cas pour d'autres αCoV, ni aucun des récepteurs identifiés actuellement pour les coronavirus (Zhou *et al.* 2018). Son récepteur cellulaire reste donc à découvrir. Quel qu'il soit, les intrigantes similarités étiologique, temporelle, géographique et écologique entre le SARS et le SADS donnent à réfléchir.

UN DELTACORONAVIRUS INFECTANT LE PORC ET LES OISEAUX

C'est lors d'études prospectives menées en Chine que les *Deltacoronavirus* (δCoV) furent découverts. Ils ont été isolés à partir d'espèces très diverses d'oiseaux, passériformes notamment, et de mammifères, dont le chat léopard, le blaireau-furet, et aussi le porc (PDCoV HKU15) (Woo *et al.* 2012). Cependant il fallut attendre 2014 pour que le rôle étiologique d'un δCoV chez le porc soit établi, suite à la survenue de foyers importants de diarrhée virale dans les élevages nord-américains et asiatiques

(Wang *et al.* 2014). L'agent causal, désigné PDCoV, n'est pas considéré comme un entéropathogène aussi sévère que les virus TGEV et PEDV d'une mortalité moins élevée (d'environ 40%) chez les porcelets. Néanmoins il circule dans nombre de pays, apparemment sous forme d'un génotype unique, et sa prévalence peut-être importante, jusqu'à 30 % selon les années en Chine. Les virus les plus proches du PDCoV (≥ 80 % d'identité de séquence nucléotidique) sont des souches de coronavirus du moineau (souche de référence HKU17) et de la caille (Lau *et al.* 2018). Autre surprise, l'inoculation intrachœonale de PDCoV à des dindonneaux et des poulets a conduit à l'apparition d'une diarrhée, non fatale, chez ≥ 50 à 70 % des animaux, suivie d'une transmission aux animaux sentinelles (Boley *et al.* 2020). La transmission expérimentale efficace d'une coronavirose de mammifère à une espèce aviaire est à ce jour sans précédent.

La biodiversité au sein d'un taxon est attendue comme propice au saut d'espèce, et la variété des δCoV chez les oiseaux est importante, non sans rappeler celle des βCoV chez les chauves-souris. Cette capacité de transmission entre des espèces très éloignées conduit à s'interroger sur la nature du récepteur cellulaire utilisé par le virus PDCoV. De façon inattendue, ce récepteur s'avère être l'APN (Wang, 2018), le même que celui utilisé par les αCoV, dont les δCoV sont pourtant phylogénétiquement distants. Aucune transmission d'un αCoV animal vers l'homme n'a été observée, en cohérence avec la non reconnaissance observée de l'APN humaine par ces virus. Cependant les sites d'interaction de la protéine S des αCoV et des δCoV sont distincts (Li *et al.* 2018). De plus, l'aptitude du PDCoV à se répliquer sur des cellules de mammifère assez diverses, notamment humaines, interroge sur son potentiel zoonotique, et la question de son éventuelle prévalence chez l'homme est à l'étude.

CONCLUSION

Les coronavirus des chiroptères d'une part, et ceux des oiseaux d'autre part, apparaissent être les pourvoyeurs ancestraux de gènes vis-à-vis des *Alpha-* et *Betacoronavirus*, et des *Gamma-* et *Deltacoronavirus*, respectivement (Woo *et al.* 2012). Toutefois, leur importance ne se limite pas à une dimension évolutive comme l'illustre les deux exemples pris dans l'espèce porcine, qui soulignent à nouveau l'existence d'un potentiel de transmission interspécifique des coronavirus non seulement à partir des chauves-souris, mais aussi à partir des oiseaux. Une étude récente indique d'ailleurs que, s'agissant du risque zoonotique, le rôle actuellement perçu comme prépondérant des chiroptères vis-à-vis d'autres taxons devrait être relativisé (Mollentze & Streiker, 2020).

CONFLIT D'INTÉRÊT

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt dans la rédaction de cette note qui exprime son opinion personnelle.

BIBLIOGRAPHIE

- Benbaccer L, Kut E, Besnardeau L, Laude H, Delmas B. Interspecies aminopeptidase-N chimeras reveal species-specific receptor recognition by canine coronavirus, feline infectious peritonitis virus, and transmissible gastroenteritis virus. *J Virol.* 1997; 1: 734-7.
- Boley PA, Alhamo MA, Lossie G, Yadav KK, Vasquez-Lee M, Saif LJ *et al.* Porcine Deltacoronavirus Infection and Transmission in Poultry, United States. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26 doi.org/10.3201/eid2602.190346
- Boniotti M.B, Papetti, A, Lavazza, A, Alborali, G, Sozzi, E, Chiapponi, C *et al.* Porcine epidemic diarrhea virus and discovery of a recombinant swine enteric coronavirus, Italy. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22: 83-7.
- Han Y, Du J, Su H, Zhang J, Zhu G, Zhang S *et al.* Identification of Diverse Bat Alphacoronaviruses and Betacoronaviruses in China Provides New Insights Into the Evolution and Origin of Coronavirus-Related Diseases. *Front Microbiol.* 2019; 10: 1900. doi: 10.3389/fmicb.2019.01900
- Lau SKP, Wong EYM, Tsang CC, Ahmed SS, Au-Yeung RKH, Yuen KY *et al.* Discovery and Sequence Analysis of Four Deltacoronaviruses from Birds in the Middle East Reveal Interspecies Jumping with Recombination as a Potential Mechanism for Avian-to-Avian and Avian-to-Mammalian Transmission. *J Virol.* 2018; 92: e00265-18
- Laude H, Rasschaert D, Delmas B, Eleouët JF. Le coronavirus respiratoire porcin PRCV: un virus émergent pas comme les autres. *Virologie* 1998; 2: 305-16.
- Li W, Hulswita RJG, Kenney SP, Widjaja I, Jung K, Alhamo MA *et al.* Broad receptor engagement of an emerging global coronavirus may potentiate its diverse cross-species transmissibility. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018; doi : 10.1073/pnas.1802879115
- Luo L, Wang S, Zhu L, Fan B, Liu T, Wang L, Zhao P Aminopeptidase N-null neonatal piglets are protected from transmissible gastroenteritis virus but not porcine epidemic diarrhea virus. *Sci Rep.* 2019; 12: doi: 10.1038/s41598-019-49838-y.
- Mollentze N & Streicker DG. Viral zoonotic risk is homogenous among taxonomic orders of mammalian and avian reservoir hosts. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; doi: 10.1073/pnas.1919176117
- Pan Y, Tian X, Qin P, Wang B, Zhao P, Yang YL *et al.* Discovery of a novel swine enteric alphacoronavirus (SeACoV) in southern China. *Vet Microbiol.* 2017; 211:15-21.
- Schultze B, Wahn K, Klenk HD, Herrler G. Isolated HE-protein from hemagglutinating encephalomyelitis virus and bovine coronavirus has receptor-destroying and receptor-binding activity. *Virology* 1991; 180: 221-8.
- Wang B, Liu Y, Ji CM, Yang YL, Liang QZ, Zhao P *et al.* Porcine Deltacoronavirus Engages the Transmissible Gastroenteritis Virus Functional Receptor Porcine Aminopeptidase N for Infectious Cellular Entry. *J Virol.* 2018; 92 : e00318-18
- Wang L, Byrum B, Zhang Y. Detection and genetic characterization of deltacoronavirus in pigs, Ohio, USA, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20; 1227-30.
- Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, Lau CCY, Tsang AKL, Lau JHN. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. *J Virol.* 2012; 86: 3995-4008.
- Zhou P, Fan H, Lan T, Yang XL, Shi WF, Zhang W. *et al.* 2018. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature* 2018; 556: 255-8.