

LES CORONAVIRUS ANIMAUX : CE QU'ILS NOUS APPRENNENT

ANIMAL CORONAVIRUSES : WHAT WE LEARN FROM THEM

Par Sophie LE PODER⁽¹⁾, Manon DELAPLACE⁽²⁾, Hélène HUET⁽³⁾, Stéphan ZIENTARA⁽⁴⁾

(Communication présentée le 1er Octobre 2020,

Manuscrit accepté le 22 Novembre 2020)

RÉSUMÉ

Les coronavirus sont présents chez de nombreuses espèces animales : chiens, chats, mais également porcs, ruminants, oiseaux, ainsi que dans la faune sauvage dont les chauves-souris. Les coronavirus infectant les mammifères domestiques et les chiroptères appartiennent aux genres *Alpha* ou *Betacoronavirus*. Le genre *Gammacoronavirus* comprend exclusivement des virus infectant les oiseaux et les mammifères marins tandis que les virus du genre *Deltacoronavirus* infectent soit les oiseaux soit certains mammifères. Il a été fait l'hypothèse que les virus du genre *Alpha* et *Betacoronavirus* trouvent leur origine parmi les coronavirus infectant les chauve-souris tandis que les virus du genre *Gamma* et *Deltacoronavirus* seraient issus de virus aviaires. Une même espèce animale peut être infectée par différents coronavirus parfois de genres différents. La multitude d'espèces animales infectées couplée aux possibilités importantes de variabilité du génome des Coronavirus favorisent les transmissions virales inter-espèces et l'émergence de nouveaux virus par recombinaison notamment.

Mots-clés : coronavirus animaux, transmission inter-espèce, pathogénicité.

ABSTRACT

Coronaviruses are present in many animal species: dogs, cats, but also pigs, ruminants, birds, as well as wildlife including bats. Coronaviruses infecting domestic mammals and chiropterans belong to the genera *Alpha* or *Betacoronavirus*. The genus *Gammacoronavirus* comprises exclusively viruses infecting birds and marine mammals, while viruses of the genus *Deltacoronavirus* infect either birds or certain mammals. It has been hypothesised that viruses from the *Alpha* and *Betacoronavirus* genera originate from coronaviruses infecting bats, while viruses from the *Gamma* and *Deltacoronavirus* genera arise from avian viruses. A same animal species can be infected by different coronaviruses, sometimes of different genera. The multitude of infected animal species, coupled with the significant potential for variability in the coronavirus genome, promote inter-species viral transmission and the emergence of new viruses, particularly through recombination.

Keywords: animal coronaviruses, interspecies transmission, pathogenicity.

INTRODUCTION

Les Coronavirus (CoVs) infectent de très nombreuses espèces animales, mammifères ou oiseaux. Le premier CoV décrit est celui responsable de la bronchite infectieuse aviaire en 1936, puis ce sera celui responsable de la gastro-entérite transmissible porcine en 1946. Le premier CoV humain ne sera décrit qu'en 1963, comme agent bénin impliqué dans les infections du tractus respiratoire supérieur. La famille des *Coronaviridae*, se divise en quatre genres: *Alpha*, *Beta*, *Gamma*- et *Deltacoronavirus*. Les *Alpha*-

et *Betacoronavirus* ont pour hôte une grande variété de mammifères, notamment des chiroptères, tandis que les *Gamma*- et *Deltacoronavirus* infectent principalement des oiseaux et quelques mammifères (beluga et dauphin pour les *Gammacoronavirus*, et porc pour les *Deltacoronavirus*). Les récentes descriptions de nombreux nouveaux CoVs au sein de chacun de ces genres, ont amené à les re-subdiviser en sous-genres. Les coronavirus sont caractérisés par une importante capacité évolutive leur permet-

(1) Professeure de virologie, UMR Virologie, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, INRAE, ANSES, Université Paris-Est. Courriel : sophie.lepoder@vet-alfort.fr

(2) Doctorante, UMR Virologie, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, INRAE, ANSES, Université Paris-Est,

(3) Ingénieure d'Etude, UMR Virologie, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, INRAE, ANSES, Université Paris-Est,

(4) Directeur UMR, UMR Virologie, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, INRAE, ANSES, Université Paris-Est,

tant de changer d'hôte ou de tropisme tissulaire. Leur évolution génétique est rendue possible par l'apparition de mutations au sein de leur génome à ARN monocaténaire, et des possibilités de recombinaisons.

PRÉSENTATION GÉNÉRALE DES CORONAVIRUS

Les Coronavirus sont des particules virales enveloppées dont le diamètre varie entre 118 et 136 nm. Dans l'enveloppe virale sont enchâssées au moins trois protéines virales appelées S (Spicule), E (Enveloppe) et M (Matrice) (**Figure 1A**). Une quatrième protéine appelée HE (Hemagglutinine-Estérase) est présente aussi dans l'enveloppe de certains *Betacoronavirus*. La nucléocapside virale est formée par l'association de la protéine N (Nucléocapside) avec le génome viral. Elle possède une symétrie hélicoïdale ce qui est rare parmi les virus dont le génome est un ARN de polarité positive. De longueur variant de 25400 à 31700 nucléotides, le génome des *Coronaviridae* est la plus grande molécule d'ARN viral connue à ce jour. C'est un ARN monocaténaire de polarité positive avec une coiffe et une séquence leader à l'extrémité 5' et une queue poly A du côté 3'. L'organisation du génome viral est similaire pour tous les *Coronaviridae*. Les deux premiers tiers du génome comprennent un long cadre de lecture codant pour l'ensemble des protéines non-structurales (nsp1-nsp16) néces-

saires à la réplication et la transcription du génome viral. Ce premier cadre de lecture, appelé ORF1 est lui-même subdivisé en deux : l'ORF1a qui correspond aux gènes codant les protéines nsp1 à nsp11 et l'ORF1b codant pour les autres protéines. L'ORF1b est traduit uniquement dans un tiers des cas grâce à un phénomène de changement de cadre de lecture ou « frameshift » qui se produit entre l'ORF1a et l'ORF1b. Les cadres de lecture correspondant aux protéines de structure sont situés en aval de l'ORF1b, toujours dans le même ordre de 5' en 3' : HE si elle est présente (chez certains *Betacoronavirus*), puis S, E, M, et enfin N. Entre ces cadres de lecture se situent les gènes codant pour les protéines accessoires (**Figure 1B**). Leur nombre et leur localisation dans le génome viral est variable selon les virus.

LES PRINCIPAUX CORONAVIRUS ANIMAUX

Si on exclut les arthropodes et les poissons, rares sont les espèces animales, pour lesquelles il n'est pas connu un ou plusieurs CoVs pouvant les infecter. Parmi, ces exceptions on peut noter l'absence d'identification de CoVs spécifiques des primates non-humains, même si ces espèces animales sont par ailleurs réceptives à l'infection par les CoVs humains. A contrario, chez certaines espèces animales, plusieurs CoVs spécifiques ont été identifiés (**Figure 2**).

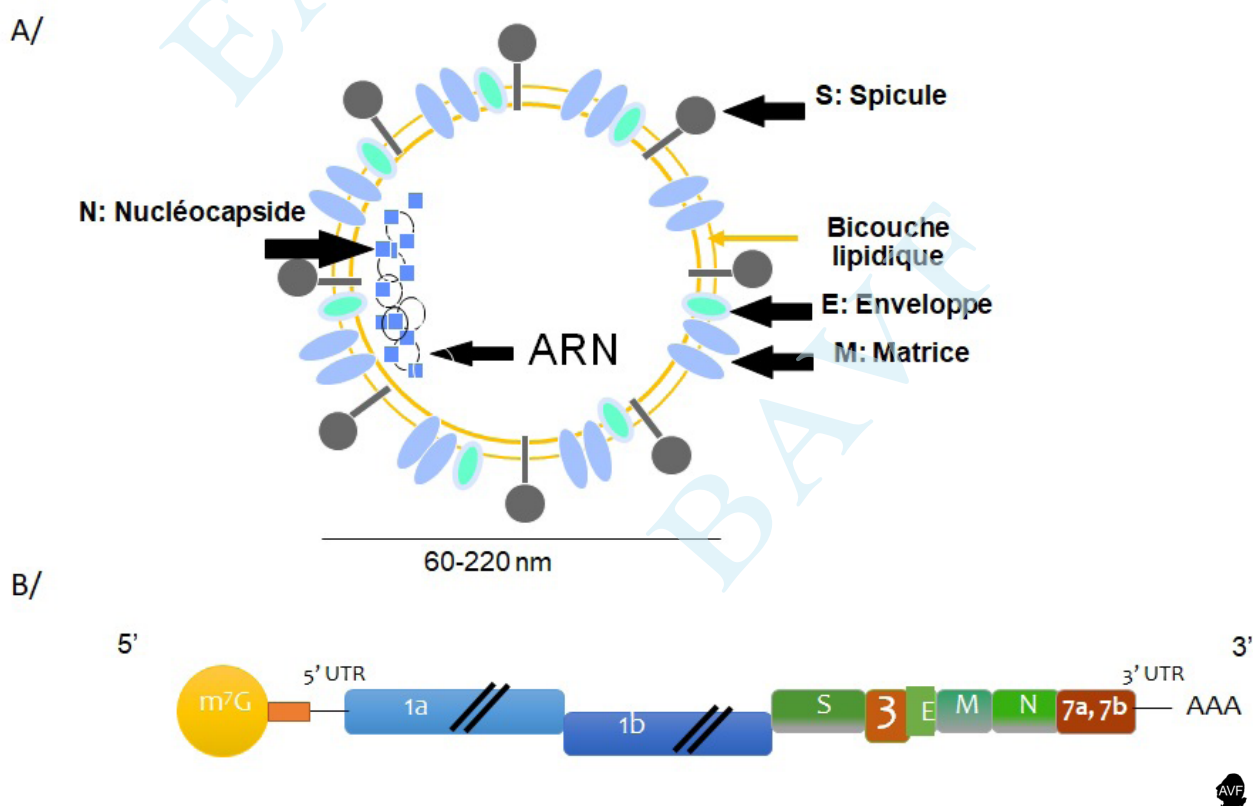


Figure 1 : A : Schéma de la particule virale, avec les protéines de structure S, E, M et N. B/ Représentation schématique du génome du coronavirus félin. En bleu les gènes codant pour les protéines non-structurales, en vert, les gènes codant pour les protéines de structures, en marron, les gènes codant pour les protéines accessoires.

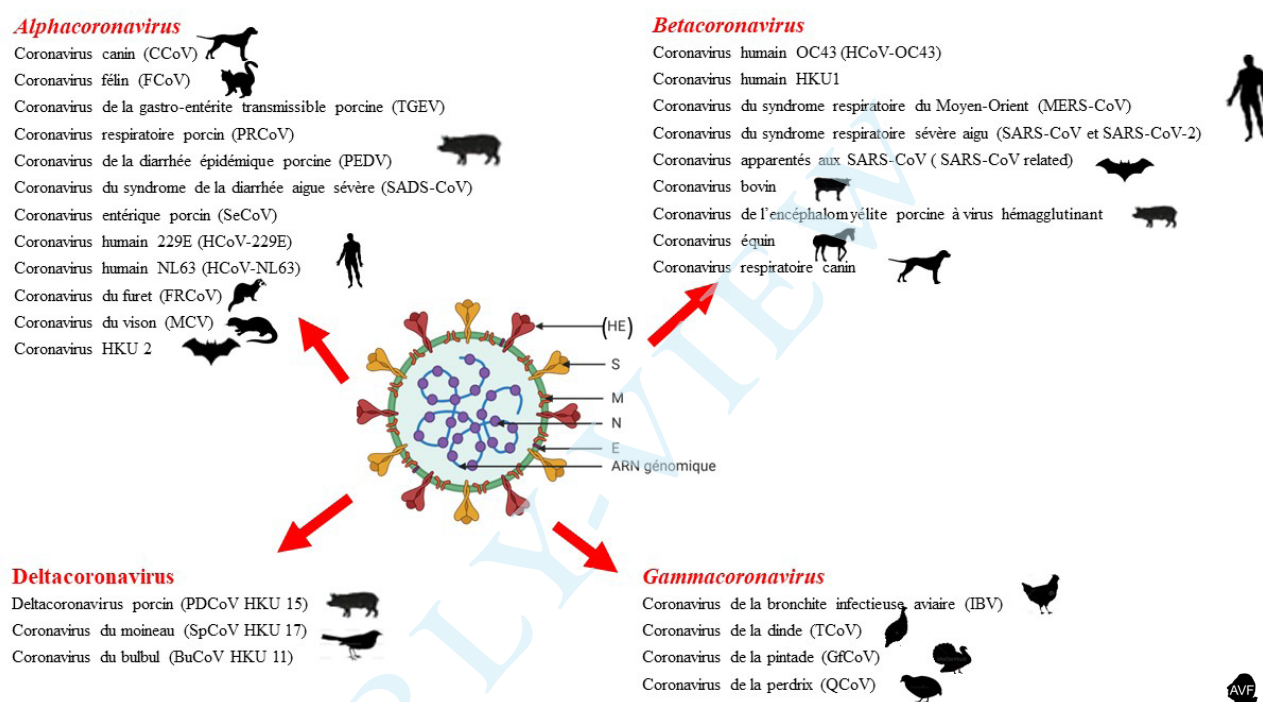


Figure 2 : Classification simplifiée des principaux coronavirus animaux.

Chez les chiroptères

Ainsi, chez les chiroptères, l'organisation officielle de classification des virus (ICTV) reconnaît actuellement 17 CoVs différents de chauve-souris (Bat-CoV) et d'autres espèces virales sont en attente de classification. Ces virus appartiennent soit au genre *Alpha*, soit au genre *Betacoronavirus*. Les analyses phylogénétiques suggèrent que les chauve-souris sont d'ailleurs le réservoir naturel de ces virus et certains de ces virus sont à l'origine des CoVs de mammifères terrestres dont ceux infectant l'Homme (Decaro *et al*, 2020).

Chez les suidés

Chez le porc, cinq CoVs différents sont maintenant décrits appartenant aux genre *Alpha*, *Beta* ou *Deltacoronavirus* :

- le virus de la gastro-entérite porcine (TGEV) et son variant respiratoire, le coronavirus respiratoire porcine,
- le virus de la diarrhée épidémique porcine (PEDV),
- le coronavirus du syndrome de la diarrhée aigue sévère,
- le virus de l'encéphalomyélite porcine à virus hémagglutinant,
- le deltacoronavirus porcine.

Le virus SeCoV (*swine enteritis coronavirus*), est un virus recombinant, constitué d'un génome de TGEV dans lequel le gène S est remplacé par celui du PEDV.

Chez les bovidés et les équidés

Chez les bovins, seul le coronavirus bovin (BCoV) est décrit. Il appartient au genre *Betacoronavirus* et peut infecter d'autres ruminants. Les virus infectant ces autres ruminants sont identifiés comme étant des souches « bovin-like ». Elles ont été mises en évidence chez les ovins, caprins, la girafe, différentes espèces d'antilopes, le caribou, le wapiti... Chez les équidés, un seul coronavirus est connu, le coronavirus équin (ECoV) appartenant aussi au genre *Betacoronavirus* et phylogéniquement proche du BCoV.

Chez les carnivores

Chez les carnivores domestiques et sauvages, des coronavirus d'importance médicale sont aussi bien identifiés. Chez le chien, deux coronavirus différents sont connus : le coronavirus respiratoire canin du genre *Betacoronavirus* et le coronavirus entérique canin (CCoV) du genre *Alphacoronavirus*. Ce dernier est génétiquement très proche du coronavirus de la gastro-entérite transmissible porcine et du coronavirus félin (FCoV). Chez le chat, seul le FCoV est connu. Il peut aussi infecter des félinés sauvages. Deux CoVs spécifiques sont aussi maintenant répertoriés respectivement chez le vison et le furet, appelés coronavirus du vison et du furet. Ils appartiennent aussi au genre *Alphacoronavirus* mais sont génétiquement assez éloignés des CCoV et FCoV. Ces animaux peuvent aussi s'infecter par le virus SARS-CoV-2 (Hossain *et al*, 2020).

Chez les oiseaux

Chez les oiseaux, de nombreux coronavirus sont maintenant décrits appartenant soit au genre *Gamma*, soit au genre *Deltacoronavirus*. Le virus de la bronchite infectieuse aviaire, premier coronavirus historiquement découvert, infecte essentiellement les poulets. De manière intéressante, le coronavirus infectant la dinde, celui de la pintade et celui infectant la perdrix sont apparentés génétiquement au virus de la bronchite infectieuse. Ils diffèrent entre eux au niveau du gène codant pour la protéine S tandis que le reste du génome viral est très similaire entre ces différents virus. De très nombreux coronavirus des oiseaux sauvages (moineau, héron, pigeon, faucon...) appartenant au genre *Deltacoronavirus* sont maintenant répertoriés.

DES VIRUS INDUISANT DIVERSES PATHOLOGIES ANIMALES

Des formes de gravité très variables

La gravité des infections provoquées par ces virus est très variable pouvant aller d'une infection asymptomatique à une maladie mortelle. Bon nombre de ces infections provoquent des maladies respiratoires comme la bronchite infectieuse aviaire chez les poulets, les CoVs respiratoires porcine ou canin, même si pour ces deux dernières infections les symptômes semblent modestes. D'autres CoVs animaux vont induire des troubles digestifs comme le virus de la gastro-entérite transmissible porcine ou celui de la diarrhée épidémique porcine, le CoV équin, les CoVs de la pintade ou de la dinde, par exemple. Le CoV bovin peut aussi induire des symptômes digestifs en particulier chez les jeunes veaux. Certaines de ces infections dues aux CoVs conduisent à une infection systémique et à la mort de l'animal.

C'est le cas de la Péritonite Infectieuse Féline (PIF) ou de la maladie systémique du furet.

Chez le chat et félinés sauvages

La PIF est une maladie qui peut prendre différentes formes cliniques avec soit une forme humide avec accumulation de liquide dans l'abdomen soit une forme sèche due à la formation de granulomes dans différents organes (foie, rein, encéphale...). De nombreux chats s'infectent par le CoV félin sans pour autant déclarer de symptômes. Les études menées sur les infections FCoV suggèrent que la plupart des chats s'infectent par un FCoV ayant un tropisme entérique bénin, ce variant est appelé coronavirus entérique félin (FeCV). Chez certains chats, plutôt les animaux jeunes de moins de 2 ans, ce virus mute sur des portions bien particulières du génome viral (sur le gène codant pour la protéine d'enveloppe S ou/et le gène codant pour la protéine accessoire 3c). Ces mutations conduisent à l'émergence chez le chat infecté de souches virales très pathogènes, appelé coronavirus de la péritonite infectieuse féline (FIPV) dont la cible cellulaire devient les monocytes/macrophages (Chang *et al*, 2010, Chang *et al*, 2012). Le virus FIPV, contrairement au

variant FeCV diffuse dans différents organes et l'infection des monocytes/macrophages conduit à la libération excédentaire de cytokines pro-inflammatoires. Cette réponse cytokinique est en grande partie responsable des lésions et symptômes observés dans les cas de PIF. Lorsque ces symptômes sont déclarés, la maladie se révèle systématiquement mortelle pour le chat. Le coronavirus félin peut infecter les félinés sauvages provoquant des symptômes apparentés à la PIF chez le guépard. L'infection par le SARS-CoV2 peut aussi toucher lions, tigres et puma, avec des symptômes respiratoires bénins comme l'a montré l'épisode survenu en avril 2020 dans le zoo de New-York (Hossain *et al*, 2020).

Chez le furet

Une maladie très similaire à la PIF est maintenant bien décrite chez le furet. Le coronavirus entérique du furet, responsable de l'entérite catarrhale épizootique (virus appelé FRECV) peut évoluer parfois vers un virus à diffusion systémique, le coronavirus systémique du furet (FRSCV). Ce virus provoque alors des symptômes et des lésions chez le furet qui ne sont pas sans rappeler ceux observés lors de PIF chez le chat (Murray *et al*, 2010).

Influence de l'âge

Les CoVs animaux nous apprennent que la gravité de l'infection ou l'expression clinique peut varier selon l'âge de l'animal. Ainsi la PIF est essentiellement décrite chez les chats de moins de 2 ans. Pour le PEDV, l'infection impacte surtout les porcelets non-sevrés, chez lesquels le taux de létalité peut atteindre 100% avec les souches les plus virulentes. Chez les porcs en engraissement, la morbidité est de 100% mais la mortalité reste faible (1 à 3%) et la guérison survient généralement une semaine après l'apparition des symptômes (Gallien *et al*, 2016).

DES PASSAGES INTER-ESPÈCES POSSIBLES

Origine animale des coronavirus humains

Les capacités évolutives des CoVs par recombinaison ou mutation favorisent le passage de ces virus d'une espèce hôte à une autre. Il est maintenant bien documenté que tous les CoVs humains ont une origine animale plus ou moins récente. Ainsi le HCoV-229E provient d'un CoV de chauve-souris qui se serait transmis à l'alpaga avant de s'adapter à l'espèce humaine. Au cours de cette adaptation, outre des modifications du gène codant pour la protéine S, un gène codant pour une protéine accessoire nommée ORF8 a disparu. Le HCoV-NL63 proviendrait d'une recombinaison entre un virus apparenté au HCoV-229E et un virus apparenté HCoV-NL63 détectés chez certaines chauve-souris. Le virus HCoV-OC43, proviendrait d'une adaptation du CoV bovin à la fin du 19^{ème} siècle à l'espèce humaine. L'origine du HCoV-HKU1 n'est pas complètement élucidée mais il est admis qu'il proviendrait d'un CoV de rongeur et aurait émergé chez l'Homme dans les années 50s. Le MERS-CoV, qui a été découvert en 2012, provient d'un virus apparenté identifié chez les chauve-souris mais sa transmission à l'Homme se fait

via un hôte intermédiaire, qui est le dromadaire. Le SARS-CoV trouve aussi son origine chez certaines espèces de chauve-souris. Il a émergé chez l'Homme après passage par un hôte intermédiaire qui est la civette (Forni *et al*, 2017). Le SARS-CoV-2 trouve aussi son origine chez les chauve-souris rhinolophes mais l'identité de l'éventuel hôte intermédiaire n'est pas élucidé.

Transmissions inter-espèces des coronavirus FCoV et CCoV

Les transmissions de CoVs inter-espèces animales sont aussi documentées. Ainsi l'analyse génétique des différents génotypes de FCoV et CCoV témoignent de recombinaisons homologues entre ces deux virus des espèces canines et félines. Deux principaux génotypes FCoV- I/FCoV-II et CCoV-I/CCoV-II sont maintenant décrits. Ainsi le virus FCoV-II résulte d'une double recombinaison entre le FCoV-I et le CCoV-II. Le gène S du FCoV-II provient du CCoV-II tandis que les gènes en amont et en aval de S proviennent du FCoV-I. Les sites de recombinaison ont été identifiés pour différentes souches de FCoV-II et sont différents pour chaque souche indiquant des événements de recombinaison indépendants (Herrewegh *et al.*, 1998). De même, les deux principaux génotypes CCoV-I et CCoV-II sont décrits, différant aussi principalement au niveau du gène S. En effet le gène S du CCoV-I partage plus de 80% d'identité avec celui du FCoV-I, le reste du génome s'apparentant plutôt au génome CCoV-I. Pour autant CCoV-I ne résulte pas d'une double recombinaison. En effet un gène supplémentaire unique de ce génotype est présent dans toutes les souches CCoV-I en aval du gène S : le gène accessoire ORF3 (Lorusso *et al.*, 2008). Le génotype CCoV-II résulterait d'un événement de recombinaison avec un CoV à ce jour inconnu qui aurait permis l'acquisition

d'un gène S différent. Le génotype CCoV-II est subdivisé en deux clades CCoV-IIa et CCoV-IIb, la différenciation se faisant de nouveau au niveau du gène S, avec la partie N-terminale du gène des souches CCoV-IIb provenant du virus de la gastro-entérite porcine. Enfin, récemment il a été mis en évidence des souches recombinantes CCoV-I/CCoV-II où l'extrémité N-terminale de S provient de CCoV-I et le reste du génome s'apparente au CCoV-II (Figure 3).

Origine aviaire du deltacoronavirus porcine

Contrairement à la majorité des CoVs de mammifères qui aurait pour origine un CoV de chiroptères, il est probable que le deltacoronavirus porcine (PDCoV) ait pour origine un CoV aviaire. PDCoV, de manière intéressante, partage 85% d'identité de son génome complet avec un deltacoronavirus de moineau (SpCoV HKU17) et 83% avec celui d'une autre espèce de passereau (BuCoV HKU11). En revanche, deux protéines accessoires (ORF7b et ORF7c) présentes chez un certain nombre de *Deltacoronavirus*, y compris SpCoV HKU17 et BuCoV HKU11, sont absentes du génome de PDCoV. Il est possible que cette perte ainsi que les modifications du gène codant pour le spicule aient été des facteurs déterminants du franchissement de barrière d'espèces (Wang *et al*, 2019).

Ainsi, les exemples de transmissions de CoVs entre espèces hôtes sont nombreux et illustrent bien le potentiel évolutif de ces virus. Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent ces transmissions ne sont pas encore bien compris et probablement très divers mais il apparaît généralement deux facteurs essentiels que sont les modifications de la protéine S accompagnées parfois d'altérations de certaines protéines accessoires.

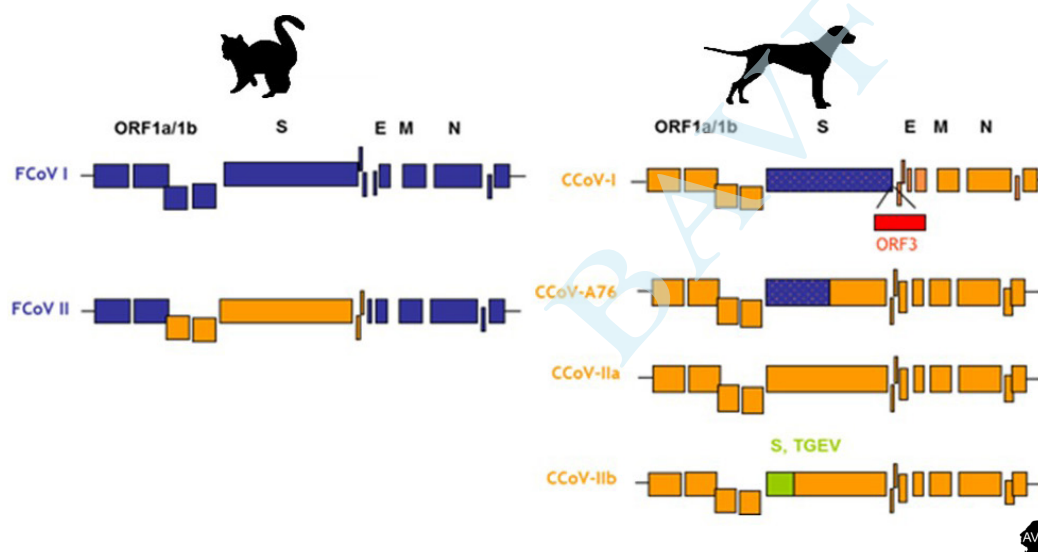


Figure 3 : Les différents génotypes de coronavirus félines et canins. Le virus FCoV-II résulte d'une double recombinaison homologue entre CCoV-IIa et FCoV-I. Le virus CCoV-IIb résulte d'une double recombinaison homologue avec le virus TGEV. Les gènes représentés en bleu sont d'origine féline. Les gènes en orange sont d'origine canine. Les gènes en vert sont d'origine porcine. En rouge est représenté l'ORF3, découvert en 2008.

CONCLUSION

En médecine humaine, l'apparition des infections dues au SARS-CoV puis du MERS-CoV a fait prendre conscience de la dangerosité des coronaviroses pour l'Homme. L'émergence fin 2019 du SARS-CoV-2 confirme que les CoVs humains ont aussi un potentiel hautement pathogène. Ce virus, comme les autres CoVs humains, résulte d'une transmission inter-espèces même si la chaîne de transmission n'est à ce jour pas complètement élucidée. Les Coronavirus animaux nous apprennent qu'ils peuvent avoir des capacités évolutives importantes, induire des pathologies diverses parfois très graves, autant de caractéristiques que l'on retrouve avec le SARS-CoV-2. Ce nouveau coronavirus humain peut infecter aussi certaines espèces animales notam-

ment les visons. Plusieurs pays (Pays-Bas, Danemark, États-Unis, Suède, Espagne et Grèce) ont notifié des infections par le SARS-CoV-2 survenues dans les élevages de visons. Il a été établi pour certains élevages que l'introduction de l'infection était due aux travailleurs eux-mêmes infectés, mais ultérieurement des transmissions zoonotiques des visons infectés vers des travailleurs indemnes ont aussi été documentés aux Pays-Bas et au Danemark (Hammer, *et al.* 2020). Plus que jamais, le concept « One health » s'impose pour faire progresser les connaissances et les moyens de lutte contre les CoVs pour un bénéfice mutuel en santé humaine et animale.

BIBLIOGRAPHIE

- Chang HW, de Groot RJ, Egberink HF, Rottier PJM. Feline infectious peritonitis: insights into feline coronavirus pathobiogenesis and epidemiology based on genetic analysis of the viral 3c gene. *J Gen Virol.* 2010; 91: 415-420.
- Chang HW, Egberink HF, Halpin R, Spiro DJ, Rottier PJM. Spike protein fusion peptide and feline coronavirus virulence. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18:1089-1095.
- Decaro N, Lorusso A. Novel human coronavirus (SARS-CoV-2) : a lesson from animal coronaviruses. *Vet Microbiol.* 2020; 244:108693.
- Forni D, Cagliani R, Clerici M, Sironi M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. *Trends Microbiol.* 2017; 25: 35-48.
- Gallien S, Le Poder S, Rose N, Grasland B. Diarrhée épidémique porcine : le retour d'une ancienne maladie. 2016. *Virologie.* 2016; 20(6): 335-351.
- Hammer AS, Quaade ML, Rasmussen TB, Fonager J, Rasmussen M, Mundbjerg K *et al.* SARS-CoV-2 Transmission between mink (*Neovison vison*) and humans, Denmark. *Emerg Infect Dis.* 2021; in press. Doi: 10.3201/eid2702.203794.
- Herrewegh AA, Smeenk I, Horzinek MC, Rottier PJ, de Groot RJ. Feline coronavirus type II strains 79-1683 and 79-1146 originate from a double recombination between feline coronavirus type I and canine coronavirus. *J Virol.* 1998; 72: 4508-4514.
- Hossain MG, Javed A, Akter S, Saha S. SARS-CoV-2 host diversity: An update of natural infections and experimental evidence. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; 25: S1684-1182(20)30147-X
- 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.
- Lorusso, A., Decaro, N., Schellen, P., Rottier, P.J.M., Buonavoglia, C., Haijema, B.-J., and de Groot, R.J. Gain, preservation, and loss of a group 1a coronavirus accessory glycoprotein. *J Virol.* 2008; 82: 10312-10317.
- Murray J, Kiupel M, Maes RK. Ferret coronavirus-associated diseases. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* 2010; 13: 543-60.
- Wang Q, Vlasova A, Kenney S, Saif L. Emerging and re-emerging coronaviruses in pigs. *Curr Opin Virol.* 2019; 34: 39-49.