

LES CORONAVIRUS : DES VIRUS CHANGEANTS DANS UN MONDE QUI CHANGE

CORONAVIRUSES: CHANGING VIRUSES IN A CHANGING WORLD

Par Hubert LAUDE⁽¹⁾

Mots-clés : Coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19.

Keywords : Coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19.

Dix-huit ans après l'émergence du SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) en Chine et huit ans après celle du MERS (Middle East Respiratory Syndrome) dans la péninsule arabique, une nouvelle coronavirose, à l'origine d'une forme de pneumonie atypique apparue dans la province chinoise de Hubeï - et cette fois devenue pandémique - menace la population humaine mondiale : la COVID-19. L'agent causal, identifié avec une rapidité sans précédent, est un coronavirus jusqu'alors inconnu, désigné SARS-CoV-2.

DES VIRUS À ARN IMPLIQUÉS EN MÉDECINE HUMAINE ET VÉTÉRINAIRE

Les coronavirus (CoV), sous-famille au sein de l'ordre des nidovirales, sont des virus à ARN enveloppés qui infectent un nombre très considérable d'espèces de mammifères et d'oiseaux. Rares sont celles chez lesquelles un coronavirus spécifique n'a pas été identifié, les primates non-humains faisant étonnamment figure d'exception. Suite notamment aux enquêtes prospectives intensifiées durant les deux dernières décennies sur les chiroptères et l'avifaune, la taxonomie de ces virus a notablement évolué. Ils se répartissent à présent en quatre genres, les Alpha- et les BétaCoV, spécifiques des mammifères, et les Delta- et les GammaCoV, qui infectent très majoritairement, mais non exclusivement, les oiseaux. Les études phylogénétiques portent à penser que les coronavirus contemporains dérivent dans leur ensemble de vertébrés volants, chiroptères pour les Alpha- et BétaCoV, oiseaux pour les Delta- et GammaCoV, selon un processus évolutif s'étalant sur environ 10 000 ans.

En médecine humaine, jusqu'à l'apparition du SARS en 2002, ces virus étaient connus comme étant responsables de rhumes banals, à l'instar d'autres virus respiratoires saisonniers. Ils n'ont de ce fait été l'objet ni d'un effort de recherche soutenu, ni d'un développement de vaccin, comme c'est le cas pour le virus grippal. Des quatre coronavirus humains saisonniers répertoriés, deux n'ont été découverts que postérieurement à l'émergence du SARS. Sur la base d'arguments d'ordre phylogénétique, ces agents non pneumopathogènes auraient fait irruption dans l'espèce humaine au cours des siècles passés, via des hôtes intermédiaires suspectés tels que bovidé et camélidé - puis s'y sont maintenus. Il est intéressant de noter que l'un d'entre eux, le CoV229E, circule encore de nos jours chez les dromadaires. Aussi est-il à craindre qu'à son tour le SARS-CoV-2 ne persiste dans l'espèce humaine, soit de manière saisonnière, soit plus vraisemblablement en cas de couverture vaccinale suffisamment large, sous la forme d'épisodes épidémiques.

En médecine vétérinaire en revanche, les coronavirus sont depuis bientôt un siècle reconnus comme des pathogènes majeurs, responsables de maladies sévères chez plusieurs domestiques - chat, chien, furet - ainsi que chez des diverses espèces d'élevage - volailles, porc, bovins - chez lesquelles ils sont susceptibles d'engendrer des pertes économiques très lourdes. Il importe de souligner, alors même que le potentiel zoonotique de certains coronavirus est désormais solidement établi, qu'aucune transmission contemporaine à l'homme n'a été rapportée pour ces coronavirus d'intérêt vétérinaire. La première coronavirose décrite fut la bronchite infectieuse aviaire, une maladie respiratoire aiguë, hautement contagieuse, observée dans le Dakota du Nord en 1931. L'agent causal en est le GammaCoV IBV, dont les virions visualisés pour la première fois

(1) Directeur de Recherche Honoraire INRAE.
Courriel : hubert.laude@numericable.fr

en microscopie électronique en 1964 apparurent comme ornés d'une couronne, dont ces virus tirent leur nom. La plupart de ces coronavirus ciblent les muqueuses aériennes ou digestives, occasionnant des troubles respiratoires allant de la bronchite à la pneumonie, ou des diarrhées, souvent fatales chez les individus en bas âge. Toutefois le spectre pathogénique peut-être beaucoup plus large, avec l'induction de désordres systémiques, uro-génitaux, hépatiques, neurologiques, cardiaques, qui font d'une certaine manière écho à ce que l'on a appris du SARS-CoV-2: la COVID-19 n'est pas seulement une maladie respiratoire.

La transmission zoonotique des virus SARS, MERS et SARS-CoV-2 implique des BétaCoV de chauves-souris comme virus progéniteurs. L'existence de coronavirus chez les chiroptères est une découverte relativement récente, puisqu'elle date de 2005, soit 3 ans après l'épidémie de SARS, mais au demeurant pas une surprise, ces animaux étant connus comme réservoirs naturels de pathogènes redoutables (Nipah, Ebola, rage, etc.). Des virus génétiquement apparentés aux virus SARS et MERS ont été identifiés chez des chauves-souris appartenant aux genres *Rhinolophus* et *Vespertillio*, respectivement. Néanmoins c'est par l'intermédiaire de carnivores sauvages synanthropes tels que la civette palmiste ou le chien viverrin dans le cas du SARS, et du dromadaire dans le cas du MERS, que la transmission à l'homme a pu s'effectuer, des virus quasi-identiques au virus humain ayant été isolés à partir de ces animaux. Dans le cas du SARS-CoV-2, un virus génétiquement apparenté a également été isolé chez une chauve-souris rhinolophe en 2013, mais la nature de l'événement zoonotique reste à élucider car aucun hôte intermédiaire potentiel n'a pu être identifié à ce jour, la possibilité d'une transmission directe à l'homme d'un virus de chauve-souris présentement non-identifié restant d'ailleurs ouverte. Contrairement au SARS et à la COVID-19, dont la propagation est devenue exclusivement interhumaine, la transmission interhumaine du MERS a été très limitée en dehors d'un contexte hospitalier. Des transmissions du dromadaire à l'homme continuent d'être observées épisodiquement avec le MERS, auquel le qualificatif de zoonose peut donc être appliqué: s'agissant des coronavirus, un cas singulier de zoonose transmise par un animal domestiqué, dans la période contemporaine.

Outre les deux flambées épidémiques successives de coronavirus SARS et MERS, on peut être tenté de considérer comme une alerte supplémentaire la série de foyers épidémiques de diarrhées observés en 2017-2019 dans des élevages porcins de la province de Guandong, là même où le SARS s'est déclaré en 2002. L'agent causal du SADS (*swine acute diarrhea syndrome*), n'est autre qu'un BétaCoV, génétiquement proche de virus circulant chez des chauves-souris rhinolophes résidant dans des grottes situées dans la région des élevages concernés. Même si là encore la chaîne de transmission comporte des zones d'ombre, on ne peut qu'être frappé par les similitudes circonstanciées d'apparition du SADS chez le porc et des coronavirus source de pneumopathies chez l'homme. En outre, la capacité de ce virus à se multiplier sur diverses cellules de mammifères, y compris humaines, doit conduire à s'interroger sur son potentiel zoonotique éventuel.

LA GRANDE PLASTICITÉ DU GÉNOME DES CORONAVIRUS

Le génome des coronavirus est constitué d'une seule molécule d'ARN de polarité positive d'environ 30 000 nucléotides, une taille exceptionnellement grande pour un virus à ARN. Il code une quinzaine de protéines non-structurales, qui assurent l'expression de l'information génétique. Certaines d'entre elles ont une fonction enzymatique (polymérase, protéase) et constitueront donc des cibles pour le développement de molécules antivirales aptes à bloquer leur activité. Les virions se forment par assemblage de quatre protéines, dont la fameuse protéine S qui constitue les spicules hérissant la surface des virions. La protéine S est celle qui reconnaît le récepteur cellulaire, une interaction conditionnelle à l'entrée du virus dans les cellules cibles, et à ce titre est un déterminant majeur non seulement du tropisme tissulaire mais aussi de la spécificité d'espèce des coronavirus. Elle est également responsable de l'induction d'anticorps neutralisants, qui participent à l'établissement d'une immunité protectrice chez les individus infectés ou vaccinés.

Quels mécanismes moléculaires sous-tendent l'évolution des coronavirus, à l'origine de leur diversité et responsables de l'émergence de souches aux caractéristiques biologiques et pathogéniques nouvelles ?

Dans le génome des virus à ARN des mutations ponctuelles surviennent à une fréquence relativement élevée, lorsqu'en répliquant l'ARN génomique la polymérase incorpore un nucléotide erroné. Fait unique chez les virus à ARN, une protéine non-structurale des coronavirus possède une activité dite correctrice d'erreur - vraisemblablement un avantage évolutif eu égard à la grande taille de leur génome - d'où une moindre fréquence de mutation, estimée à deux à trois fois inférieure à celle du virus influenza. D'autres mutations résulteraient d'une «édition génomique» liée à certains mécanismes de défense de la cellule hôte. Toutefois seule une partie de toutes ces mutations seront transmises d'individu à individu, du fait soit d'un événement dit fondateur, soit d'un avantage compétitif significatif conféré au variant, devenant ainsi visibles à l'échelon d'une population. Certains de ces variants peuvent être porteurs de traits phénotypiques nouveaux. Le SARS-CoV-2, qui fait l'objet d'une surveillance épidémiologique massive avec plus de 600 000 isolats séquencés au fil d'un an de pandémie, n'échappe pas à la règle, avec l'émergence récente de variants dits préoccupants en raison d'une transmissibilité interindividuelle ou d'une virulence accrue, ou d'un échappement partiel aux anticorps neutralisants.

Un autre exemple illustratif à cet égard est celui de la péritonite infectieuse féline, due à l'AlphaCoV FIPV. Ce virus ne diffère du FeCoV (*feline enteritis coronavirus*) dont il dérive que par une série de mutations siégeant notamment sur la protéine S. Alors que le FeCoV n'est responsable que d'une infection intestinale bénigne, fréquente chez les chats, ceux chez lesquels le virus a muté en biotype pathogène développent une pyogranulomatose périvasculaire accompagnée d'une dérégulation des cytokines proinflammatoires, inexorablement fatale, et contre laquelle il n'existe actuellement ni traitement ni vaccin efficace.

Le phénomène de recombinaison intergénomique joue d'autre part un rôle prépondérant dans le processus de diversification génétique des coronavirus. Il arrive qu'en cours de synthèse, l'ARN polymérase saute d'une molécule d'ARN (donneuse) à une autre (accepteuse) en restant attachée à la chaîne d'acide nucléiques naissante, générant ainsi une molécule mosaïque issue de deux génomes parentaux. Il a été montré expérimentalement que lors de la co-infection d'une culture par deux variants d'un même coronavirus, la fréquence de génomes recombinants peut atteindre jusqu'à 25 % de la progénie. Quelques exemples choisis dans le monde vétérinaire attestent qu'un tel mécanisme est effectivement à l'œuvre sur le terrain, dès lors que la co-infection d'un même hôte par deux virus distincts est possible. Le contrôle de la bronchite infectieuse aviaire repose sur des campagnes vaccinales, nécessitant une adaptation permanente des vaccins en fonction de l'évolution des souches circulantes dans les élevages. Des recombinants entre virus sauvage et virus vaccinal atténué ont été observés à maintes reprises, participant à cette évolution. La co-circulation des deux AlphaCoV entéropathogènes dans les élevages porcins européens a conduit à l'identification entre 2007 et 2014 de souches d'un troisième virus, dénommé SeCoV (*swine enteritis coronavirus*), pourvu d'un génome de TGEV (*transmissible gastroenteritis virus*) dans lequel le gène S est remplacé par celui du PEDV (*porcine enteritis diarrhea*). Le virus TCoV (*turkey coronavirus*), un virus entéropathogène sévère de la dinde, est issu de la recombinaison d'un virus proche de l'IBV, auquel cette espèce est peu vulnérable, avec un autre GammaCoV qui proviendrait d'un gallinacé sauvage. Des échanges de gènes entre AlphaCoV canins et félins sont également documentés.

Un phénomène apparenté à la recombinaison peut aussi aboutir à la perte - ou délétion - d'une partie du génome. Le virus TGEV est l'agent causal de diarrhées induisant des taux de mortalité proches de 100 % chez les porcelets nouveau-nés. Plusieurs variants ont donné naissance à des souches de virus respiratoire PRCV (*porcine respiratory coronavirus*), dépourvues de pouvoir entéropathogène et n'induisant que des troubles respiratoires discrets. Ces souches ont notamment pour trait commun une délétion produisant une protéine S substantiellement tronquée. L'une d'entre elles a réussi une émergence spectaculaire en infectant la quasi-totalité du cheptel porcine européen dans les années 1984 et suivantes. L'existence d'événements de recombinaison illégitime est également avérée, avec par exemple la présence chez certains coronavirus, dont le virus entérique bovin BoCoV, d'une seconde couronne de spicules, plus discrète, conséquence supposée de la capture d'un gène cellulaire ancestral.

Les exemples précités soulignent la grande plasticité du génome des coronavirus. La protéine S, de par sa fonction biologique, est souvent mais non exclusivement la cible de ces modifications génétiques. Les coronavirus utilisent plusieurs récepteurs cellulaires pour la reconnaissance des cellules cibles et l'entrée des virions, lesquels varient selon les membres, de même que le domaine de la protéine S qui se fixe au récepteur. Des membres de genres distincts peuvent utiliser le même récep-

teur: l'APN (*aminopeptidase N*), par un Alpha- et un DeltaCoV porcine; l'ACE2 (*angiotensin-converting enzyme*), récepteur des deux virus SARS (BétaCoV) et du virus respiratoire humain NL63 (AlphaCoV). Une telle modularité structurale et fonctionnelle de la protéine S est de nature à contribuer à la flexibilité adaptative des coronavirus. La plasticité de leur génome se reflète également dans la présence, en nombre et position variable dans les différents sous-groupes, de gènes codant pour des protéines non-structurales, capables d'altérer des fonctions notamment défensives de la cellule hôte, et qui supposément accompagnent un changement de tropisme tissulaire ou un saut d'espèce.

LES VERTÉBRÉS VOLANTS, RÉSERVOIRS NATURELS DE CORONAVIRUS

Les chiroptères et les oiseaux doivent être considérés comme les grands pourvoyeurs de coronavirus, dont ils sont réservoirs primaires naturels. Les chauves-souris, avec 1350 espèces répertoriées, représentent plus de 20 % des espèces de mammifères. Des approches de métagénomique, fondées sur le séquençage de toute trace de matériel génétique présent dans des prélèvements biologiques, ont permis de mettre en lumière la surprenante diversité des coronavirus infectant les chauves-souris, principalement en Chine où une centaine d'espèces sont recensées. Chacune hébergerait en moyenne trois virus, Alpha- et BétaCoV, et leur nombre, rapporté à l'ensemble des chiroptères, a été estimé à plusieurs milliers. En outre, des études phylogénétiques montrent l'occurrence de transmission inter-hôtes d'Alpha- et de BétaCoV, y compris en direction de taxons éloignés, ainsi que la trace de nombreux événements de recombinaison intergénomique, faisant ainsi des chiroptères un creuset propice à l'évolution de ces virus. La diversité des coronavirus chez les oiseaux, qui comptent environ 10 000 espèces, moins documentée, pourrait être du même ordre. Or la barrière d'espèce entre oiseaux et mammifères n'est pas imperméable. Certains cétacés, tels le béluga, hébergent des virus apparentés aux GammaCoV aviaires. Les DeltaCoV, découverts lors d'enquêtes prospectives en Chine, ont été isolés principalement sur des passériformes mais aussi sur certains carnivores sauvages et le porc. En 2014 a été établi le rôle étiologique d'un DeltaCoV dans l'apparition de diarrhées dans des élevages porcins nord-américains et asiatiques. Fait remarquable, la transmission expérimentale de ce virus à des poulets et des dindonneaux est possible.

Outre la grande diversité d'espèces, les oiseaux et les chauves-souris partagent plusieurs traits physiologiques et comportementaux, propices à la diffusion des virus dont ils sont porteurs et à la conquête vers de nouvelles niches écologiques. En particulier l'infection virale est souvent silencieuse, une tolérance à mettre en relation avec plusieurs singularités du système de défense immunitaire, inné et adaptatif de ces animaux. Des recherches complémentaires seront indispensables afin d'appréhender l'ensemble des mécanismes susceptibles de faire évoluer les coronavirus circulants chez les vertébrés volants vers des virus plus «généralistes», potentiellement capables d'infecter des mammifères terrestre ou marins.

L'intense circulation du SARS-CoV-2a vite soulevé la question cruciale d'une possible transmission en retour à l'animal, d'autant que des études *in silico* fondées sur l'analyse structurale des interactions entre protéine S et récepteur ACE2 animal, et sur le calcul de l'énergie de liaison comparé à l'ACE2 humaine, suggéraient que nombres d'espèces pouvaient potentiellement être infectées. Il est maintenant bien établi que les félidés- chat domestique et animaux de zoo - ainsi que les chiens peuvent se contaminer spontanément au contact de l'homme, l'infection étant a- ou pauci-symptomatique, avec une transmission interindividuelle faible ou nulle. L'inoculation expérimentale aux bovins et aux porcs a révélé une faible réceptivité de ces animaux. Sans surprise, les singes sont sensibles à la COVID-19, et les primatologues de terrain s'imposent des règles strictes afin d'éviter une transmission aux espèces sauvages. Les mustélidés font également montre d'une grande réceptivité, et développent des désordres respiratoires marqués. Des foyers d'infection se sont déclarés dans nombre d'élevages de visons européens, événement d'autant plus préoccupant que la transmission au vison génère des variants eux-mêmes transmissibles en retour à l'homme, ce qui a conduit à des mesures d'abattage massif. Cet épisode montre l'importance de la surveillance du statut sanitaire et de la biosécurité des élevages exercée par les vétérinaires. Par ailleurs, la constitution d'un réservoir sauvage de virus serait de nature à affecter la mise sous contrôle de la pandémie. Des mesures devront être mises en place à fin d'estimer le risque de transmission anthroozoonotique à la faune domestique et sauvage, et le risque théorique d'endémisation qui peut en découler, ce en intégrant l'observation récente que certaines mutations pourraient conférer au SARS-CoV-2un spectre d'hôte élargi comparé à la souche originelle.

EN GUISE DE CONCLUSION

Différents facteurs ont contribué à l'émergence et à la diffusion de la COVID-19. L'un d'entre eux est notre mode de vie moderne, marqué notamment par une intensification des échanges à l'échelon mondial, en particulier par voie aérienne, un mode de transport dont le rôle dans la diffusion explosive de la pandémie doit être souligné, et mieux pris en compte qu'il ne l'a été lors d'une future alerte. S'il n'y a pas à ce jour d'exemple fermement établi de transmission directe d'un coronavirus de chauve-souris à l'homme, la prévalence dans ces espèces d'une grande diversité génétique de virus à fort potentiel d'évolution conduit à s'interroger sur la nature des interactions que nous avons avec ces animaux, et d'une manière générale avec la faune sauvage. Le lien direct fait, et médiatiquement amplifié, entre érosion de la biodiversité et apparition de la COVID-19 relève sans doute plus d'une démarche militante que de l'évidence scientifique. En revanche la pratique des prélèvements alimentaires et l'anthropisation des milieux naturels, liées bien souvent - il convient de ne pas l'oublier - à la pauvreté et à la précarité agricole, conduit à un accroissement des interactions avec la faune sauvage et donc de la probabilité d'événements zoonotiques. Enfin, s'agissant des coronavirus comme des autres virus, insistons aussi sur le rôle que peut jouer la concentration en un même lieu d'espèces animales diverses, domestiques et/ou sauvages, à laquelle peuvent s'ajouter des conditions sanitaires dégradées, et qui doit à l'avenir faire l'objet d'un surcroît d'attention

CONFLITS D'INTÉRÊTS

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