

Coronaviridae

Astrid Vabret

La famille des *Coronaviridae* comprend les *Coronavirus* et les *Torovirus*. Seuls les *Coronavirus* infectent l'homme. Ces virus sont des pathogènes importants en médecine vétérinaire. Chez l'homme, ils sont essentiellement connus comme des agents du rhume. Ils sont également impliqués dans des pathologies respiratoires basses, des troubles digestifs et des infections démyélinisantes. Ils sont ubiquitaires, leur prévalence est proche de 100 % chez les sujets adultes. Leur épidémiologie est peu documentée. Leur génome est le plus gros ARN viral connu. Il n'existe pas d'outils diagnostiques standardisés pour le diagnostic des infections à *Coronavirus*. Le nombre d'études cliniques est très restreint. Le rôle de ces virus en pathologie humaine est donc largement méconnu et probablement sous-estimé.

© 2003 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Plan

■ Introduction	1
■ Définition de l'agent pathogène	1
■ Épidémiologie	1
■ Physiopathologie	2
Réplication in vitro	2
Cycle biologique in vivo	2
■ Rappel clinique	2
■ Prélèvement (étape préanalytique)	3
■ Diagnostic spécifique indirect	3
■ Diagnostic spécifique direct	3
Culture cellulaire	3
Microscopie électronique	3
Détection d'antigènes intracellulaires	3
Biologie moléculaire	3
■ Interprétation des résultats	3
■ Conclusion	3
■ Addendum	3

■ Introduction

La famille des *Coronaviridae* appartient à l'ordre des Nidovirales, elle comporte deux genres, les *Coronavirus* et les *Torovirus* (Tableau I). Il s'agit de virus enveloppés ayant en commun l'organisation de leur génome, une molécule d'ARN de polarité positive et leur stratégie de réplication. Les *Torovirus* ne sont pas décrits comme agents pathogènes pour l'homme, ils infectent essentiellement les bovidés et les équidés [3]. Ce chapitre se limite donc aux *Coronavirus*. Ces virus sont surtout étudiés en médecine vétérinaire, ils sont en effet responsables de maladies graves chez plusieurs espèces d'élevage (porc, volaille). En pathologie humaine, ils sont essentiellement connus comme des agents du rhume.

■ Définition de l'agent pathogène [2]

Les *Coronavirus* sont des virus enveloppés pléomorphes, le plus souvent sphériques (80 à 150 nm de diamètre). Ils portent à leur surface de hautes projections dont l'assemblage forme une couronne caractéristique, à l'origine de leur dénomination. La capsid est classiquement de structure hélicoïdale (fait d'exception chez les virus à ARN positifs). Il semble exister une autre structure, icosaédrique, constituant une capsid externe et décrite en 1996 [7].

Les principales protéines structurales S, M, sM et N sont représentées sur la figure 1. La glycoprotéine HE est présente uniquement chez certains *Coronavirus*. Les protéines non structurales sont en nombre variable selon les espèces. Leur rôle est inconnu.

Ce qui caractérise le plus les *Coronavirus* est la très grande taille de leur génome : une molécule d'ARN d'environ 30 kb. Il s'agit d'un ARN monobrin, non segmenté, linéaire, et de polarité positive (fig 2).

■ Épidémiologie

Chez l'homme, les *Coronavirus* ont été identifiés dans les années 1960 chez des patients présentant un rhume. La difficulté à étudier ces virus et le caractère banal de la pathologie incitent peu la communauté médicale à les rechercher et à préciser leur cadre nosologique. Les études épidémiologiques montrent que ces virus sont ubiquitaires, les anticorps anti-*Coronavirus* apparaissent dès la petite enfance et leur prévalence augmente avec l'âge pour atteindre 100 % à l'âge adulte. Le caractère épidémique (automne et printemps) est peu documenté [5]. Les *Coronavirus* sont impliqués dans des pathologies touchant trois sphères : l'appareil respiratoire, le système digestif et le système nerveux central [6]. Les *Coronavirus* sont classiquement divisés en trois groupes antigéniques distincts. Les souches isolées chez l'homme sont rattachées aux groupes antigéniques 1 et 2, dont les prototypes HCoV-229E et HCoV-OC43 servent de référence pour la mise au point des techniques de détection (Tableau I).

Tableau I.

Ordre Nidovirales		
Famille	Genre	Espèce
Coronaviridae	Coronavirus	Groupe 1* Groupe 2* Groupe 3*
	Torovirus	Human Torovirus HU TV Bovine Torovirus Eq TV Equine Torovirus BoTV Porcine Torovirus PoTV
Arteriviridae	Arterivirus	Equine arteritis virus EAV
Groupe 1		
Homme : Human Coronavirus 2229E : HCoV-229E		
Chien : Canine Coronavirus : CCoV		
Porc : Porcine Epidemic diarrhea Coronavirus : PEDV		
Transmissible gastroenteritis virus : TGEV		
Porcine respiratory Coronavirus : PRCoV		
Chat : Feline Coronavirus : FCoV		
Feline infectious peritonitis virus : FIPV		
Groupe 2		
Homme : Human Coronavirus OC43 : HCoV-OC43		
BS uf : Bovine Coronavirus : BCoV		
Souris : Murine Hepatitis Virus : MHV		
Porc : Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus : HEV		
Groupe 3		
Poulet : Infectious bronchitis virus : IBR		
Dinde : Turkey Coronavirus : TCoV		



Fig. 1. A. HCoV-229E: image en microscopie électronique (P Lebon, Saint-Vincent de Paul, Paris).
B. Représentation schématique des Coronavirus. À gauche : modèle classique avec nucléocapside hélicoïdale (d'après [2]). À droite : modèle proposé par Risco et al avec nucléocapsides icosaédrique externe et hélicoïdale interne.

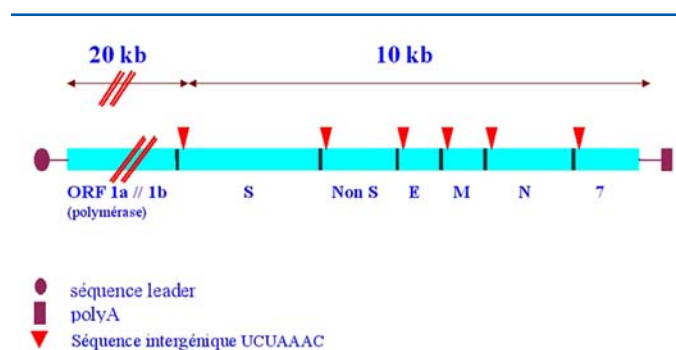


Fig. 2. Représentation schématique du génome ARN des Coronavirus (modèle virus de la bronchite aviaire ou IBV). L'ordre des gènes est identique pour tous les Coronavirus, le nombre de gènes codant pour les protéines non structurales est variable selon les espèces.

■ Physiopathologie

Réplication in vitro [8]

L'aminopeptidase N a été identifiée comme récepteur des Coronavirus rattachés à HCoV-229E, pour l'autre groupe antigénique le(s) récepteur(s) n'est (ne sont) pas connu(s).

Le cycle infectieux se déroule dans le cytoplasme de la cellule infectée, où on trouve des ARN génomiques et subgénomiques ayant une extrémité 3' commune et une séquence leader en 5'. La transcription se fait sur un mode discontinu, son déroulement précis et sa régulation ne sont pas bien connus.

Cycle biologique in vivo

Les Coronavirus peuvent infecter de nombreux types cellulaires, leur mode d'entrée dans l'organisme n'est probablement pas univoque. La voie respiratoire est la plus évidente, il existe probablement une transmission indirecte manuportée. Les infections surviennent tout au long de la vie, l'immunité secondaire à l'infection étant spécifique de la souche responsable. Les Coronavirus ont un potentiel évolutif élevé. En dehors des mutations, des événements de recombinaison peuvent faire apparaître de nouveaux variants, comme cela a été montré chez des Coronavirus infectant les animaux [4]. À signaler également la mise en évidence récente du caractère neuro-invasif de ces virus respiratoires [1].

■ Rappel clinique [6]

Les pathologies rattachées aux Coronavirus sont présentées dans le Tableau II. Seules les infections respiratoires sont clairement documentées. Les Coronavirus représentent le deuxième agent du rhume, après les Rhinovirus. Ils peuvent être responsables de pathologies respiratoires basses, notamment aux âges extrêmes de la vie et lors de situations d'immunodépression. Les pathologies digestives à Coronavirus sont certainement sous-estimées, faute d'outils diagnostiques. Si le neurotropisme de ces virus a été

Tableau II.

Coronavirus humains		
Appareil respiratoire	Appareil digestif	Système nerveux central
rhume bronchite bronchiolite pneumopathies	portage sains ? diarrhées aiguës, chroniques ? entérocolite du nourrisson ?	site de persistance ? infections démélinisantes ?

bien mis en évidence, leur rôle dans la survenue des infections démyélinisantes n'est pas encore formellement démontré.

■ Prélèvement (étape préanalytique)

Le diagnostic virologique n'est pas réalisé en routine dans la plupart des laboratoires. Il n'existe aucune technique standardisée disponible sur le marché. Ces virus sont surtout recherchés dans le cadre d'infections respiratoires. Le prélèvement peut être une aspiration nasale, une aspiration trachéale et/ou bronchique, un liquide bronchioloalvéolaire. La qualité du recueil de ces échantillons est primordiale pour l'efficacité des techniques de détection. Le transport au laboratoire doit être rapide.

■ Diagnostic spécifique indirect

En dehors des enquêtes de séroprévalence, la recherche d'anticorps anti-*Coronavirus* a peu d'intérêt. Dans le cas de diagnostic d'infections aiguës, il est nécessaire d'obtenir deux prélèvements sanguins à 15 – 21 jours d'intervalle, ce qui est toujours difficile. De plus, la mise au point technique et la production d'antigènes restent très confidentielles.

■ Diagnostic spécifique direct

Culture cellulaire

Les souches prototypes 229E et OC43 sont adaptées à des systèmes de culture couramment utilisés en laboratoire. HCoV-229E est cultivable sur MRC5 (fibroblastes humains embryonnaires) et HCoV-OC43 est cultivable sur HRT18 (adénocarcinome rectal humain). Les isolats sont très difficiles à obtenir, seules quelques souches humaines sont décrites. De plus, en l'absence d'effet cytopathique caractéristique décrit, il est indispensable de réaliser une confirmation par une technique de détection spécifique.

Microscopie électronique

Les *Coronavirus* sont pléomorphes, leur détection par microscopie électronique nécessite un œil très expérimenté.

Détection d'antigènes intracellulaires (fig 3)

La détection d'antigènes intracellulaires par immunofluorescence sur les cellules du prélèvement respiratoire est une technique simple, rapide, et peu coûteuse. Elle est largement utilisée dans le diagnostic des autres infections respiratoires. La grande difficulté est d'obtenir des anticorps spécifiques, sensibles, et validés sur des prélèvements respiratoires. Il n'existe pas de réactivité croisée entre les souches HCoV-229E et HCoV-OC43.

Biologie moléculaire

Les *Coronavirus* ne sont pas détectés par les méthodes de diagnostic classique. Les techniques de biologie moléculaire sont les plus appropriées pour la recherche de ces virus. Plusieurs méthodes ont été publiées, la plupart reposent sur une réaction de polymérisation en chaîne précédée d'une transcription inverse (RT-PCR). Dans le cadre du diagnostic virologique, une réaction d'hybridation moléculaire contrôlant la spécificité du produit amplifié doit être réalisée et préférée à une PCR nichée, du fait du risque de contamination important lié à ces techniques. Pour le choix des amorces définies dans le gène N ou M, il n'est pas possible de définir un système de détection commun à tous les *Coronavirus*.

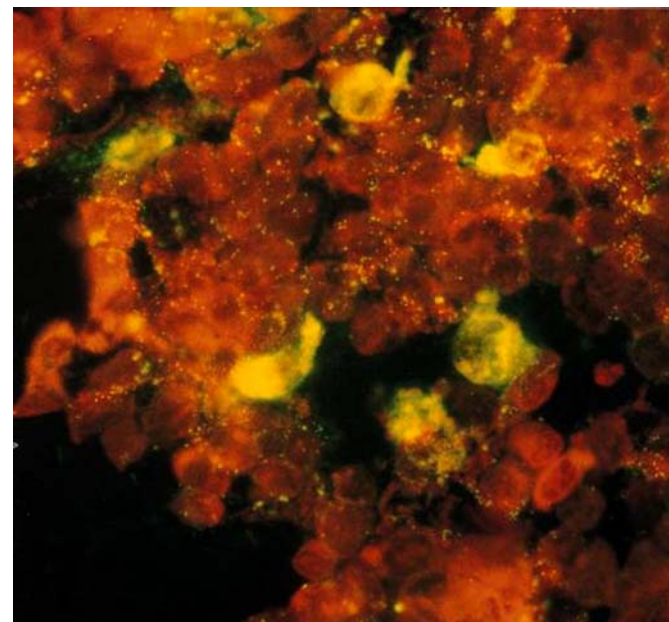


Fig. 3. Immunofluorescence indirecte (anticorps 1-OC1, P Talbot Canada). Culture de HCoV-OC43 sur cellule HRT18. Lecture au microscope à fluorescence (x50). La fluorescence est exclusivement cytoplasmique.

■ Interprétation des résultats

La mise en évidence du virus infectieux en culture ou de cellules respiratoires infectées (mise en évidence d'antigènes viraux intracellulaires) au cours d'une infection aiguë permet de corréler cette infection respiratoire aiguë à un *Coronavirus*. L'interprétation de la présence de séquences virales dans les prélèvements est plus délicate, sa signification précise n'est pas démontrée.

■ Conclusion

Quarante ans après la découverte des *Coronavirus* humains, de nombreuses informations manquent encore. L'intérêt suscité par ces virus en pathologie humaine est marginal, peu d'équipes travaillent au développement d'outils diagnostiques, pratiquement inexistantes. Ces virus, difficilement cultivables, devraient bénéficier des outils moléculaires.

■ Addendum

Un nouveau coronavirus a été identifié en avril 2003 : le SARS-CoV, responsable du SRAS ou syndrome respiratoire aigu sévère. Cette épidémie a débuté en novembre 2002 en Chine (mi-juin 2003 : 8 500 cas probables dans 29 pays, 800 cas mortels). Ce virus est nouveau chez l'homme. Il constitue à lui seul un 4^e groupe antigénique.

■ Références

- [1] Arbour N, Day R, Newcome J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol* 2000;**74**:8913–21.
- [2] Holmes KV. Coronaviridae and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, editors. *Virology*. New York: Raven Press; 1990. p. 841–56.
- [3] Horzinek MC. Molecular evolution of corona- and toroviruses. *Mechanisms in the pathogenesis of enteric diseases*, 5. New York: Kluwer Academic/Plenum Published; 1999. p. 61–72.
- [4] Lai MM, Cavanagh D. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* 1997;**48**:1–100.
- [5] Monto AS, Lim SK. The Tecumseh study of respiratory illness VI. Frequency of and relationship between outbreaks of coronavirus infection. *J Infect Dis* 1974;**129**:271–6.

- [6] Myint SH. : a brief review. *Med Virol* 1994;4:35–46.
- [7] Risco C, Anton IM, Enjuanes L, Carrasosa JL. The transmissible gastroenteritis coronavirus contains a spherical core shell consisting of M and N proteins. *J Virol* 1996;70:4773–7.
- [8] Van der Most RG, Spaan WJ. Coronavirus replication, transcription, and RNA recombinaison. In: Sidell SG, editor. *The coronaviridae*, 2. New York: Plenum Press; 1995. p. 11–33.

Astrid Vabret, Praticien hospitalier.

Laboratoire de virologie, centre hospitalier universitaire de Caen, avenue Georges Clemenceau, 14033 Caen cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Vabret A. Coronaviridae. EMC - Biologie médicale 2006;1(1):1-4 [Article 90-55-0030].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique