

# LES CORONAVIRUS

## I- INTRODUCTION

Les infections virales respiratoires constituent un chapitre important de la pathologie infectieuse humaine:

- Fréquence de certaines atteintes: RHUME, GRIPPE
- Caractère épidémique de la plupart d'entre elles
- Gravité d'autres atteintes notamment sur certains terrains :
  - \* bronchiolite à VRS du nourrisson,
  - \* grippe des personnes âgées,
  - \* pneumonies virales de l'immunodéprimé.

- Les coronavirus constituent une vaste famille de virus pouvant provoquer des maladies diverses, allant d'un rhume banal à une pneumonie sévère (SRAS et MERS).

## II- CLASSIFICATION

La famille des Coronaviridae appartient à l'ordre des Nidovirales, elle comporte deux genres, les Coronavirus et les Torovirus.

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.

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.

- ARN monocaténaire
- Capside tubulaire à symétrie hélicoïdale
- Virus enveloppés
- Coronaviridae : **Coronavirus**

### Groupe 1

- **HOMME** : Coronavirus humain **HCoV-229E** (1966)  
Coronavirus humain **HCoV-NL63** (2004)
- **PORC** :Virus de la gastro-entérite porcine TGEV  
Coronavirus porcin respiratoire PRCV  
V. diarrhée épidémique porcine PEDV
- **CHAT** : Coronavirus félin entérique FECV  
V. de la péritonite infectieuse féline FIPV
- **CHIEN** : Coronavirus canin CCoV

### Groupe 2

- **HOMME** : Coronavirus humain **HCoV-OC43** (1967)  
Coronavirus humain **CoV-HKU1** (2005)
- **SOURIS** : Virus de l'hépatite murine MHV  
V. Sialodacryoadenitis SDAV
- **PORC** : V. Encéphalite hémagglutinante HEV
- **BOEUF** : Coronavirus bovin BCoV

### Groupe 3

- **POULET** : Bronchite infectieuse IBV
- **DINDE** : Turkey Coronavirus TCV

### Groupe 4 (2)???

- Coronavirus associé au SRAS **SARS-CoV+++**
- Coronavirus associé au syndrome respiratoire du Moyen-Orient **MERS-CoV+++**

## **III- AGENT PATHOGÈNE**

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

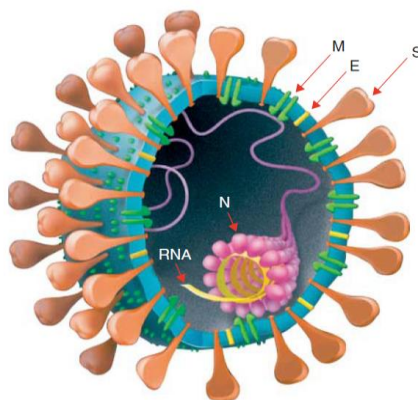
caractéristique, à l'origine de leur dénomination. La capsid est classiquement de structure hélicoïdale (fait d'exception chez les virus à ARN positifs).

Les principales protéines structurales : S, M, E et N.

La glycoprotéine HE est présente uniquement chez certains Coronavirus (groupe 2).

Les protéines non structurales sont en nombre variable selon les espèces.

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.



Représentation schématique d'un coronavirus

## **A- PROPRIETES BIOLOGIQUES**

Les Coronavirus (appelé ainsi car présentant une forme de couronne ou corona) infectent les oiseaux et beaucoup de mammifères, y compris les humains.

l'appareil respiratoire, le système digestif et le système nerveux central sont les cibles les plus fréquentes des coronavirus, (rarement foie, cœur, reins et les yeux).

Ces virus sont relativement restreints dans leur spectre d'hôte, infectant seulement leur hôte naturel, et des espèces animales relativement proche. Occasionnellement, l'infection par le coronavirus passe la barrière d'espèce, comme lors d'infection de dindon par le coronavirus bovin (BCoV), ou l'infection expérimentale de chien par le TGEV. C'est peut être ce qu'il s'est passé avec la SRAS (Syndrome Respiratoire Aiguë Sévère) et le MERS-CoV. Les vecteurs biologiques sont inconnus. Les transmissions par voie aérienne, fécal et oral sont courantes. Les infections de l'homme et des animaux par les coronavirus semblent être ubiquitaires, car l'évidence de l'infection a été obtenue dans tous les pays où des études sérologiques et virologiques ont été effectuées (les anticorps anti-Coronavirus apparaissent dès la petite enfance et leur prévalence augmente avec l'âge pour atteindre 100 % à l'âge adulte).

## **B- LES PROTEINES VIRALES**

Les virions contiennent de grandes glycoprotéines de surface (ou Spicule, S), des protéines intégrées à la membrane (M), une petite protéine membranaire (E), et une protéine de nucléocapside (N).

Protéines virales structurales :

- protéine S :
  - Glycoprotéine transmembranaire , clivage en 2 sous-unités S1 et S2.
  - Rôle majeur dans les premières étapes du cycle : attachement au récepteur (détermination du tropisme), fusion des membranes virales et plasmiques.
  - Principal inducteur d'anticorps neutralisants
- protéine M :
  - Composant protéique principal du virion : rôle structural majeur
  - Protéine requise pour l'assemblage des particules virales
- protéine N :
  - Protéine de la nucléocapside, étroitement lié à l'ARN génomique
  - Le gène N est habituellement localisé en 3'terminal du génome des coronavirus.
- protéine sM :
  - Rôle indéterminé, intervient avec M dans la phase d'assemblage.
- protéine HE :
  - Présente uniquement chez les coronavirus du groupe 2 .

Les autres protéines non-structurales varient dans leurs noms et leur localisation pour la plus part de coronavirus.

## **C- ORGANISATION DU GENOME**

Le génome est constitué d'un unique brin linéaire d'ARN de polarité positive.

L'ARN génomique est l'un des génomes viraux à ARN les plus grands (environ 30 kb).

L'ARN des Coronavirus comprend en 5' le gène codant pour la polymérase virale ( gène ORF1 comprend deux ORF (Open Reading Frame ou cadres de lecture ouverts) : ORF1a, ORF1b = 2/3 de l'ARN viral.

Le tiers restant du génome comprend les gènes codant pour les protéines structurales et les autres protéines non structurales.

Les gènes codant pour les protéines structurales sont situés en 3'.

En 3'terminal du génome se trouve une queue Poly(A).

Les gènes sont donc arrangés dans un ordre précis 5'-Polymérase-(HE)-S-E-M-N-3', avec un nombre variable d'autres gènes qui sont apparemment non-structuraux et souvent non-essentiels et qui sont intercalées entre les gènes des protéines structurales.

Les fonctions de l'ARN du virion sont de faire les ARNm et de participer à l'infection. L'ARN du virion contient entre 7 à 10 gènes fonctionnels, dont 4 ou 5 codent pour les protéines structurales.

Seul le gène situé immédiatement en aval de l'extrémité 5' est efficacement traduit.

## **D- LA REPLICATION DES CORONAVIRUS**

- **Cycle de réplication des coronavirus**

Au sein de l'organisme infecté, le tropisme des coronavirus est multiple.

Chez l'homme, pour les coronavirus classiques, il est triple : respiratoire, digestif et neurologique.

L'existence d'une infection systémique avec virémie est décrite chez les patients infectés par le SARS-CoV.

La spécificité d'hôte et le tropisme tissulaire sont essentiellement déterminés par la distribution et la nature des récepteurs cellulaires. Le cycle intracellulaire de multiplication des coronavirus est exclusivement **intracytoplasmique** et se déroule selon plusieurs phases (6 à 8 heures):

- **Attachement et pénétration:**

Bien que les coronavirus puissent s'attacher aux cellules grâce aux formes ubiquitaires acétylées des glycoprotéines et des lipides, une fixation plus spécifique entre le virus et un récepteur cellulaire est requise pour l'établissement d'une infection virale. Le HCoV-229E utilise l'aminopeptidase N (APN ou CD13) comme récepteur pour l'entrée dans la cellule.

Les glycoprotéines contenant de l'acide sialique sont probablement un composant des molécules de la surface cellulaire requises pour l'infection par HCoV-OC43.

- **Traduction primaire:**

Pour tous les virus à ARN positif, le premier événement de synthèse macromoléculaire suivant l'entrée du génome viral dans le cytoplasme est la traduction du génome viral ARN pour produire l'ARN polymérase ARN-dépendante, laquelle est traduite à partir du gène qui contient 2 ORFs chevauchantes (1a et 1b) lesquels peuvent potentiellement être traduite en une polyprotéine. Le produit de la traduction primaire est post-traductionnellement modifié en multiples protéines par des protéases virales et cellulaires.

- **Réplication et Transcription de l'ARN viral:**

L'ARN génomique viral de brin positif est transcrit en un brin d'ARN négatif (intermédiaire de réplication), lequel est utilisé comme matrice pour la synthèse des brins positifs viraux

d'ARNm et de l'ARN génomique. Suivant les espèces de virus, il existe entre 5 et 7 ARNm subgénomiques numérotés par ordre décroissant.

- **La traduction des protéines virales :**

Les ARNm du coronavirus sont traduits au niveau des ribosomes en protéines structurales et non structurales, voir en polyprotéines qui subirait des modifications post-traductionnelles par des protéases virales et de l'hôte amenant à de multiples protéines.

- **Evolution**

- Taux élevé de mutations ponctuelles : infidélité de l'ARN polymérase ARN dépendante
- Franchissement de barrière d'espèces
- Recombinaisons :
  - hétérologue (avec gènes cellulaires ou gènes d'autres virus)
  - homologue (échange rapide de mutations bénéfiques au virus)
- Délétions :
  - exemple de l'émergence en 1986 d'un mutant du TGEV, le PRCV chez le porc

(Délétion dans le gène S ==> changement de tropisme, de l'appareil digestif à l'appareil respiratoire)

#### **IV- EPIDEMIOLOGIE :**

Les coronavirus humains OC43 et 229E sont responsables d'épidémies hivernales de rhume (2° cause après les Rhinovirus) survenant principalement dans de petites communautés (internats, écoles, familles...) durant en général quelques semaines. La contamination humaine se fait par inhalation de gouttelettes de salives infectées ou par contact direct avec les sécrétions nasales.

### **LES NOUVEAUX CORONAVIRUS**

#### **1) SRAS-CoV (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère Ou SARS Pour Severe Acute Respiratory Syndrome, Coronavirus)**

Le **SRAS-CoV** s'est manifesté en novembre 2002 dans la province de Guangdong en Chine, où 300 personnes sont tombées malades, et au moins cinq en sont mortes (pneumonie atypique). Après des premiers signes tendant à montrer qu'un paramyxovirus serait responsable, la cause réelle à semblait être un nouveau coronavirus.

L'infection se propage en Chine, à Hong-Kong, Taiwan, Singapour, Canada... (hôtels, hôpitaux, laboratoires étudiant le virus).

Origine du virus : certains animaux sauvages : civettes, chauves-souris...

Le SARS-CoV est connu pour être transmis via des gouttelettes produites par la toux et l'éternuement, ils est également manuporté.

- Les symptômes rapportés les plus communs sont la fièvre, avec des symptômes similaires à la grippe, malaise, perte d'appétit, myalgie, céphalées, toux sèche, dyspnée et hypoxémie. Les

symptômes gastro-intestinaux sont détectés mais moins souvent : diarrhée, vomissement, et douleurs abdominale.

- La durée moyenne d'incubation du SRAS serait comprise entre 4 à 6 jours.
- Le taux de mortalité est d'environ 10%.
- L'amplification de petites régions du gène de la polymérase, par RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymérase Chain Réaction) et séquençage des nucléotides ont révélé que le virus du SRAS est un nouveau coronavirus qui n'avait encore jamais été détecté dans la population humaine.
- Cette découverte semblerait montrer que la forme du coronavirus qu'on soupçonne avoir franchi la barrière des espèces, soit depuis la civette, soit depuis le raton laveur, vers l'homme, serait moins dangereuse que le coronavirus du SRAS que se transmettent les humains entre eux et qui a fait près de 774 morts parmi les 8.096 contaminés dans le monde.

Après être passé par l'animal, le virus du SRAS subirait des modifications en pénétrant dans le corps humain qui augmentent sa dangerosité.

## **2) MERS-CoV** (Middle-East Respiratory Syndrome Coronavirus ou syndrome respiratoire du Moyen-Orient)

- Agent pathogène : un Coronavirus (MERS-CoV) proche du coronavirus du SRAS à l'origine de l'épidémie de 2003.
- MERS-CoV détecté pour la première fois en 2012 en Arabie saoudite.

Depuis, 27 pays ont signalé des cas de MERS:

Arabie saoudite, Péninsule arabique, Allemagne, Royaume-Uni, France, Italie, Tunisie, Algérie (2014), Autriche, Égypte, Grèce, Iran, Liban, Malaisie, Pays-Bas, Turquie, Corée du sud (185 cas dont 36 décès), Thaïlande et Philippines.

- Transmission : La source du virus n'est pas connue mais l'hypothèse d'une transmission zoonotique par l'intermédiaire des camélidés (Chameaux) au Moyen-Orient est privilégiée. La contamination interhumaine par voie respiratoire (contact étroit avec une personne infectée) est amplifiée en milieu hospitalier et intrafamilial.

- Le délai d'incubation moyen est de 5-6 jours ; 95% des patients ont présenté des symptômes de la maladie dans les 12 jours suivant le contact (personne malade ou dromadaire malade). Au delà de 14 jours après un dernier contact avec un sujet contagieux, le risque de déclarer la maladie est considéré comme nul.
- Pathologie :
  - Toux, dyspnée et fièvre sont les symptômes principaux.
  - La pneumopathie n'est pas systématique (formes asymptomatiques).
  - Les formes graves sont plus souvent constatées chez des personnes immunodéprimées, ou ayant des pathologies chroniques sous-jacentes comme un diabète, une insuffisance cardiaque ou respiratoire. Les formes cliniques graves associent un syndrome de détresse respiratoire aigue (SDRA), et parfois une insuffisance rénale aigue. Nécessité fréquente de recours à l'oxygénothérapie transmembranaire extra-corporelle (ECMO) et à la dialyse.
  - Environ 36% des cas notifiés d'infection par le MERS-CoV ont abouti au décès du patient : **2274** cas avec **806** décès dont > 85% en Arabie saoudite (30 Nov 2018).

- Diagnostic : Le diagnostic d'une infection par le SARS-CoV repose sur l'examen clinique, les signes radiologiques et le fait d'avoir voyagé dans un pays où le virus a été détecté.
- Clinique : Les signes initiaux de l'infection ne sont pas spécifiques et ce diagnostic reste un diagnostic d'exclusion. critères de cas probable de syndrome respiratoire aigu sévère : une fièvre supérieure à 38 °C associée à des signes d'atteinte respiratoire basse (toux, dyspnée, gêne respiratoire) survenant chez une personne en provenance d'un pays ou d'une zone où une transmission active du SARS-CoV a été décrite.
- Biologie : Sur le plan biologique, de nombreuses anomalies hématologiques ont été rapportées au cours de l'évolution de la maladie : lymphopénie, leucopénie, élévation des LDH, des ASAT et ALAT et de la créatine kinase.
- Radiologie signes de pneumopathie sévère.

### 3) SRAS CoV 2

- Responsable de la Covid-19 qui fait référence à « *Coronavirus Disease 2019* ». Cette maladie infectieuse est une zoonose, dont l'origine est encore débattue, qui a émergé en décembre 2019

dans la ville de Wuhan, dans la province du Hubei en Chine. Elle s'est rapidement propagée, d'abord dans toute la Chine, puis à l'étranger provoquant une épidémie mondiale.

Le Covid-19 est une maladie respiratoire pouvant être mortelle chez les patients fragilisés par l'âge ou une autre maladie chronique. Elle se transmet par contact rapproché avec des personnes infectées. La maladie pourrait aussi être transmise par des patients asymptomatiques.

- Transmission : identique au SRAS CoV.
- Clinique : Les symptômes principaux de la maladie sont la fièvre, la fatigue et une toux sèche. Certains patients ont aussi présenté des douleurs, une congestion et un écoulement nasal, des maux de gorge et une diarrhée. Ces symptômes sont généralement bénins. Mais environ une personne sur six présente des symptômes plus sévères, notamment la dyspnée.

La pneumonie est la complication la plus fréquente du Covid-19. Il existe aussi des cas asymptomatiques, c'est-à-dire que les patients n'ont aucun symptôme apparent malgré la détection du virus. Nous pouvons retrouver aussi une agueusie et une anosmie.

- Au 31 mai 2021, nous avons 170 millions de cas confirmés et 3.5 millions de décès.

#### V- DIAGNOSTIC :

- Prélèvements : aspirations naso-pharyngées, écouvillonnages gorge et nez, selles, urines, sérum.
- Les tests diagnostiques pour les infections par des coronavirus sont :
  - Des tests sérologiques par ELISA ou ImmunoFluorescence détectant les anticorps anti-coronavirus produit en réponse à l'infection. 02 sérums testés en parallèle : Soit Séroconversion (apparition des Ac sur le 2<sup>e</sup> sérum), soit augmentation de 4 fois ou plus du titre.
  - Isolement du SARS-CoV en culture cellulaire (Labo P3) et confirmation par PCR
  - Les tests moléculaires consistent en des tests de RT-PCR spécifique pour l'ARN de ce nouveau Coronavirus. Ils peuvent détecter l'infection dans les 10 jours après le début de la

fièvre chez les patients atteints de SRAS. Des tests de diagnostics commerciaux sont maintenant disponibles.

- Diagnostic du SRAS CoV 2 :

- ***rt PCR***

Dès l'identification de l'agent pathogène, les chercheurs chinois ont partagé le génome viral en accès libre. Depuis deux protocoles sont proposés : la RT-PCR en temps réel et le séquençage de nouvelle génération.

Examen spécifique à 100%. Plusieurs trousseaux existent pour détecter différents gènes de virus

Le prélèvement le plus sensible est le lavage bronchoalvéolaire,, les écouvillonnages nasopharyngé et oropharyngé. Ce dernier prélèvement doit être répété pour atténuer le taux des faux négatifs. Des études ont montré la présence du virus dans les selles, le sang et les urines.

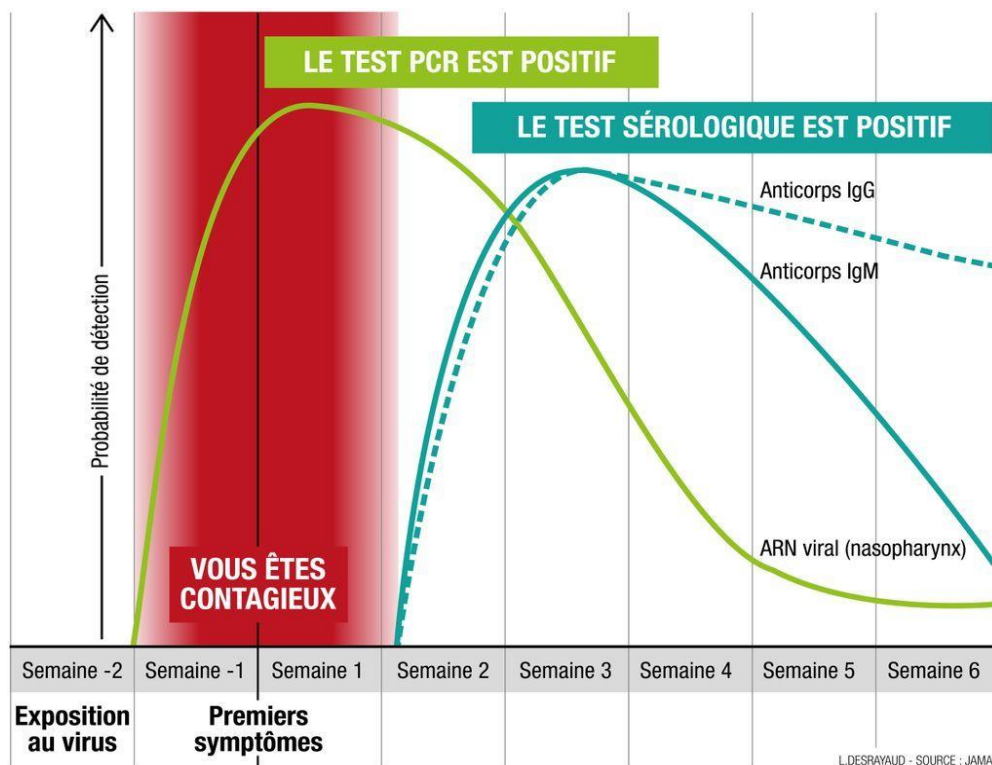
- ***Tests antigéniques***

Les tests antigéniques détectent les protéines spécifiques du Sars-CoV-2. Ces tests peuvent être réalisés sur des prélèvements nasopharyngés, des prélèvements des voies respiratoires basses. Comme les tests de RT-PCR, ils assurent le diagnostic précoce de la maladie dès la phase aiguë. Toutefois, ces tests sont moins sensibles que la rt PCR.

- ***Tests sérologiques***

Les tests sérologiques permettent la détection des anticorps (Ac) spécifiques (immunoglobulines : Ig) produits par l'organisme et dirigés contre le Sars-CoV-2. Ces tests sont réalisés sur des prélèvements de sang et pourraient utiliser pour identifier les patients ayant développé une immunité vis-à-vis du Sars-CoV-2 qu'ils aient été symptomatiques ou pas. Les tests sérologiques pourraient identifier dans certaines circonstances les patients étant ou ayant été infectés par le Sars-CoV-2, connaître le statut sérologique de personnes exposées (professionnels de santé par exemple). Enfin, ces tests pourraient également avoir une utilité dans le recueil des données épidémiologiques liées au Covid-19 (patients réellement infectés, taux de mortalité...).





## VI- TRAITEMENT

- Aucun traitement spécifique n'est disponible actuellement.
- Le traitement est symptomatique, fondé sur l'état clinique du patient.
- Oxygénothérapie - corticothérapie.
- Ribavirine +/- (antiviral utilisé au cours de l'épidémie de 2003).
- L'isolement des patients et la protection du personnel soignant et des proches des patients font partie intégrante du traitement puisqu'il s'agit d'une maladie transmissible par contact direct.
- Mesures "barrières" simples :
  1. Isoler strictement le patient : chambre individuelle à pression négative si possible
  2. Porter gants, masque, blouse, lunettes
  3. Lavage des mains soigneux après retrait des gants
  4. Limiter le nombre des soignants accédant au patient
  5. Interdire / limiter visiteurs
  6. Obtenir prélèvements pour confirmer le diagnostic (et/ou éliminer autres causes de pneumonie atypique).
  7. Notifier le cas.

## VII- VACCINATION

### 1- Vaccins inactivés.

Proposés par les laboratoires sinovac et sinopharm. Pour rendre un vaccin plus efficace, les scientifiques ont aussi recouru à d'autres composants, que l'on appelle les adjuvants. Le produit

ajouté, comme les sels d'aluminium, permet par exemple dans les vaccins inactivés d'augmenter la réponse immunitaire, et aussi de mieux le conserver.

## 2- Vaccin à ARN messenger

vaccins de Pfizer et de son partenaire allemand BioNTech, ainsi que de Moderna, c'est que l'on injecte dans l'organisme des brins d'instructions génétiques appelées "**ARN messenger**". L'ARN messenger du vaccin est fabriqué en laboratoire. Il a été programmé pour faire fabriquer des protéines ou "antigènes" spécifiques du coronavirus, en l'occurrence la protéine « S ». C'est une méthode beaucoup plus ciblée. On appelle cette molécule "messenger" parce qu'elle dit directement à nos cellules ce qu'il faut fabriquer. La molécule dit à notre système immunitaire de ne pas se poser de question et de reconnaître et neutraliser le coronavirus s'il arrive dans notre corps. Contrairement à ce qui a pu être dit, cet ARN ne peut pas s'intégrer dans notre génome et modifier notre ADN. Cette technique est connue déjà depuis le début des années 90. La technologie des vaccins à ARN messenger est, semble-t-il plus performante, mais elle est malgré tout fragile et le vaccin doit être stocké à très basse température.

## 3- vaccins à vecteurs viraux non répliquants

Les vaccins développés par AstraZeneca, Gamaleya (Sputnik V) et Jensen & Jensen reposent sur **un vecteur viral**. Cette technique a notamment contribué à mettre un terme à l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest, fin 2014. Il s'agit d'utiliser un vecteur viral non répliquant de chimpanzé ou humain, basé sur une version atténuée d'un virus commun du rhume (adénovirus) qui contient le matériel génétique de la protéine de pointe (ou protéine spike) caractéristique du virus SARS-CoV-2. Cette protéine spike est la clé qui permet au SARS-CoV-2 de pénétrer dans nos cellules. Après la vaccination, cette protéine spike est produite, amorçant le système immunitaire du sujet vacciné, lui permettant de se défendre contre le virus SARS-CoV-2 s'il est infecté par la suite. Ce vaccin est plus long à produire mais plus facile à stocker.