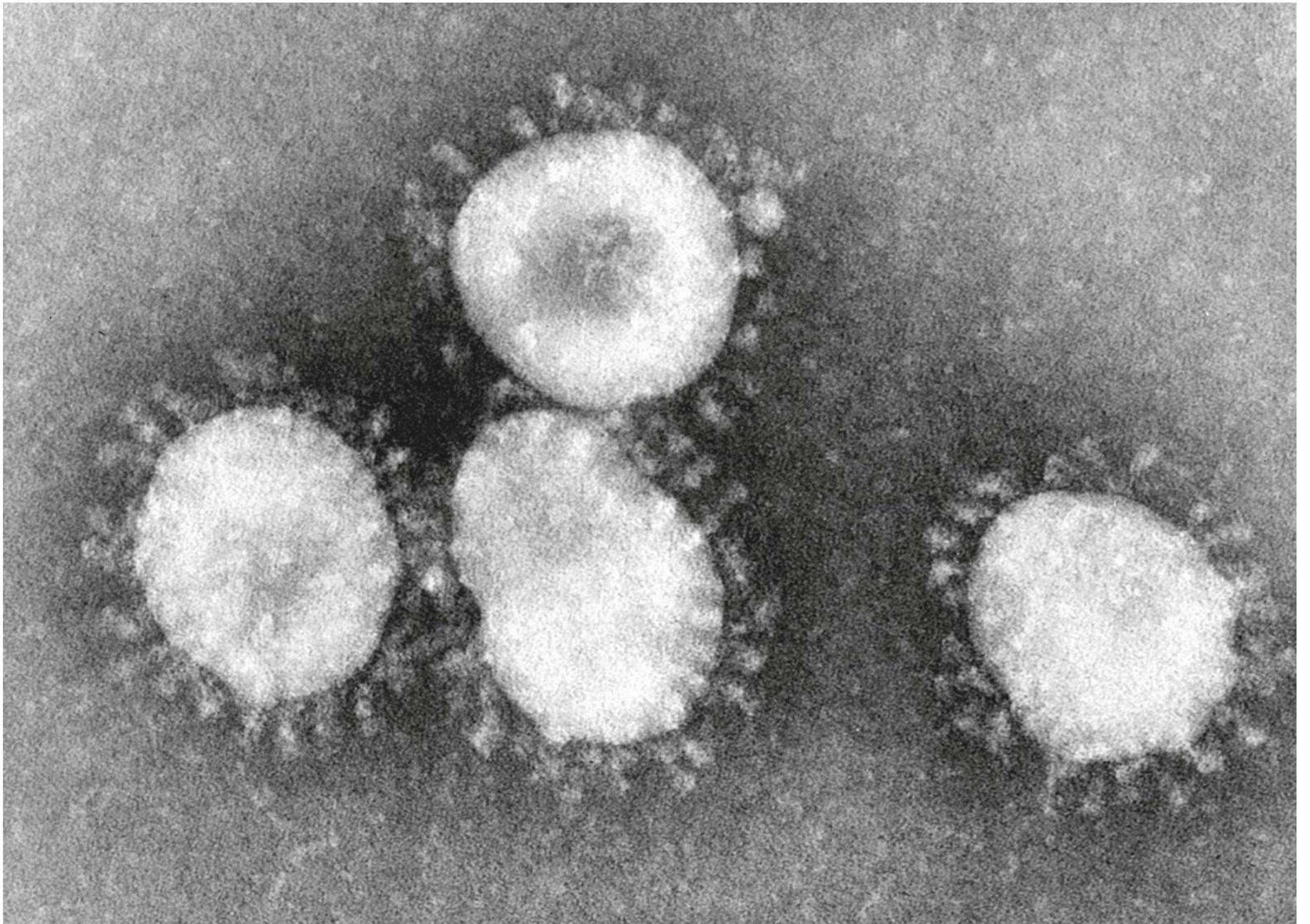
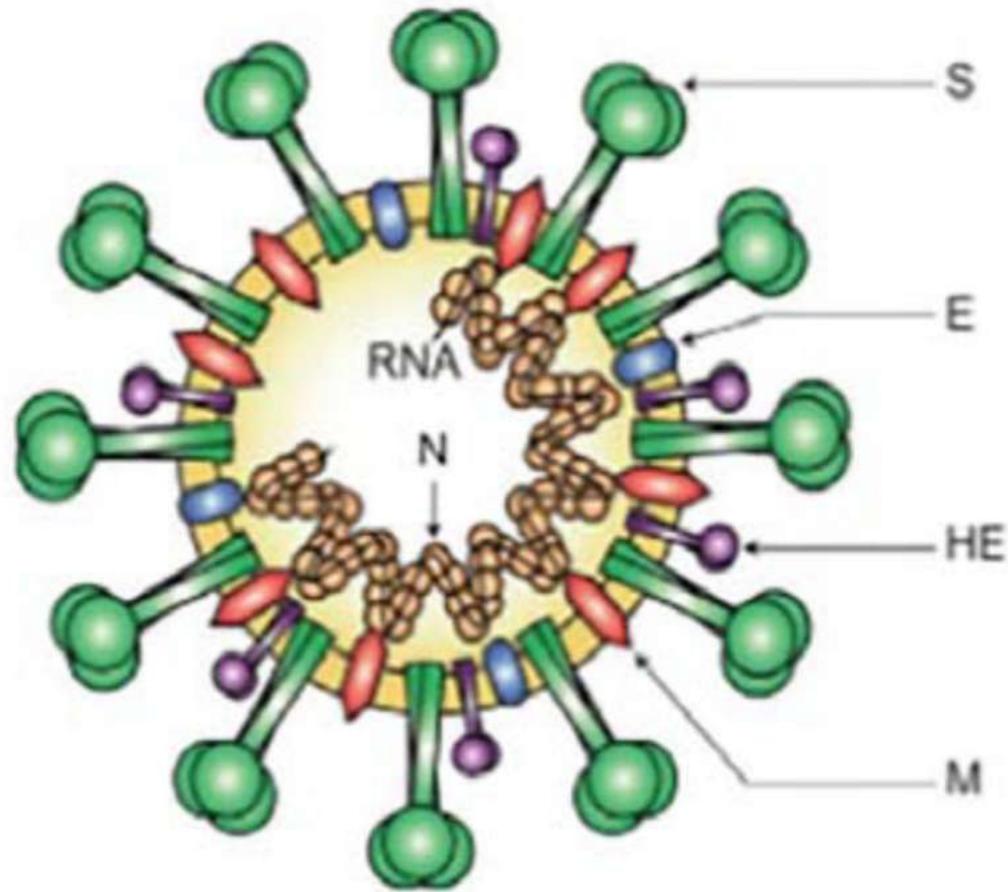


rhinovirus

Les **rhinovirus** sont une espèce de **virus** appartenant à la famille des **Picornavirus**. Leur nom provient du fait que ces virus possèdent une **adaptation** spéciale pour croître dans les **voies nasales**. Leur température de croissance optimale, dans les alentours de 33 °C, existe à l'intérieur de voies nasales. On retrouve rarement les rhinovirus dans les selles. Ils sont l'agent causal principal de la **rhinite**, de la rhinosinusite et de la **rhinopharyngite** chez l'humain. Le premier fut découvert en 1956. Au début du XXI<sup>e</sup> siècle, il y a plus de 100 **sérotypes** différents de rhinovirus humains connus.



The nucleocapsid (N) protein plays an essential role in the virus structure, the replication and transcription of CoV via interactions



Coronavirus virion structure shown with structural proteins. N: Nucleocapsid protein; S: Spike protein, M: Membrane protein, HE: Hemagglutinin-Esterase and E: Envelope protein

La protéine E2 forme une projection d'environ 20 nm sur la surface du **virion**, en forme de pétale. On pense que la protéine E2 est impliquée dans la **pathogénèse** en aidant le virus à pénétrer dans le **cytoplasme** de l'hôte. La protéine E2 a initialement 1447 **acides aminés**, avant clivage d'une courte séquence **hydrophobe**. Après **glycosylation** de la protéine dans l'**appareil de Golgi**, la protéine est ensuite incorporée au nouveau **virion**. Il existe plusieurs domaines fonctionnels au sein de la protéine E2: un segment hydrophobe de 20 résidus à l'extrémité C-terminale ancre la protéine dans la membrane lipidique; le reste de la protéine est divisé en deux parties: un tronçon **hydrophile** qui se trouve à l'intérieur du virion et un tronçon riche en **Cystéine** qui sont probablement des sites d'acylation.

La protéine E1 est principalement intégrée dans l'enveloppe lipidique du virion et joue donc un rôle essentiel dans l'architecture du virus. On pense que la protéine E1 interagit avec la membrane lymphocytaire, ce qui conduit à l'induction de gènes codant l'IFN.

Les coronavirus sont des **virus à ARN** ; les coronavirus du groupe 1 sont recouverts de plusieurs types de protéines dont **les protéines S** (ou E2) formant une couronne de **spicules** à la surface du virus. Les coronavirus tirent leur nom de l'observation, au microscope électronique, de cette couronne de spicules.

Ces spicules des Cov (du groupe 1 et de sérotype II) sont responsables du pouvoir d'infection du virus en se liant à un récepteur membranaire de la cellule hôte : la **Féline Aminopeptidase N (fAPN)**<sup>3, 4, 5</sup>.

### **Le récepteur viral : l'aminopeptidase N (APN)**

---

fAPN (féline), hAPN (humaine) et pAPN (porcine) se différencient par certaines zones de **N-glycosylation**, ceci conditionne ce qui suit :

- **toutes les souches de coronavirus du groupe 1 étudiées (félin, humain et porcin) peuvent se lier à l'aminopeptidase N féline fAPN** mais :
- le coronavirus humain peut se lier à l'APN humaine (hAPN) mais pas à la forme porcine du récepteur (pAPN),
- le coronavirus porcin peut se lier à l'APN porcin (pAPN) mais pas à la forme humaine du récepteur (hAPN).

À l'échelle cellulaire ceci explique pourquoi le niveau de glycosylation du APN des entérocytes est important pour la liaison du virus au récepteur<sup>6, 7</sup>.

## Les récepteurs connus

- Le CoV humain du **SRAS, SARS-CoV**, se lie à l'**enzyme de conversion de l'angiotensine ACE**. Cette ACE est également nommée **L-SIGN**.
- Les Coronavirus se lient aux macrophages par la voie "**DC-SIGN**". DC-Sign est un acronyme pour "Dendritic Cell" (c'est-à-dire macrophage) et pour "SIGNalisation". Il s'agit d'un récepteur au mannose impliqué dans la pathogénie de plusieurs virus : hépatite C<sup>11</sup>, hépatite B, HIV<sup>12</sup>, HTLV<sup>13</sup>...

Au total : ACE et DC-SIGN sont deux récepteurs trans-membranaires (des récepteurs au mannose) où peuvent se fixer **les lectines végétales de type C liant du mannose**. DC-SIGN et ACE servent de récepteurs aux rétrovirus<sup>14</sup>.

- L'aminopeptidase N a les mêmes capacités à interagir avec les lectines végétales de type C liant le mannose et sert également de récepteur à des rétrovirus.
- L'enzyme de conversion ACE, l'aminopetidase A et l'aminopeptidase N ont des actions en cascade dans le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone [1] [\[archive\]](#), suggérant une origine **phylogénétique** commune entre ces molécules.
- Des études poussées ont montré **une grande homologie entre l'Aminopeptidase N et l'enzyme de conversion de l'angiotensine**<sup>15</sup>.

## Inhibition de la fusion : quelques études (in vitro)

---

De nouvelles stratégies anti-virales ayant pour cible ce processus de reconnaissance lié au mannose (**common sugar recognition process**) sont en cours de développement<sup>27</sup>. Ainsi pour inhiber la fusion du virus à la cellule, plusieurs solutions sont possibles :

1. déglycosyler les spikes viraux,
  2. modifier le niveau de glycosylation du récepteur (fAPN),
  3. entrer en compétition avec les spikes, grâce à des molécules qui vont se lier aux récepteur (occupation du site de liaison),
  4. inhiber la liaison dépendant de l'acide sialique du mucus.
- Expérimentalement la liaison du FIPV (spike) aux macrophages (fAPN) est fortement inhibé par le(s) **mannane(s)** (*sucre complexe composé de plusieurs molécules de mannose - voire aussi polyside, glycan, manno-oligosaccharide, MOS, oligosaccharide*) : effet de compétition avec la fAPN<sup>9</sup>. L'inhibition est beaucoup moins importante avec le mannose qu'avec les oligosaccharides de mannose (mannanes).
  - Les molécules inhibant la glycosylation des spikes (Monensine, Tunicamycine ...) diminuent ou annulent le pouvoir infestant du CoV (action au niveau de l'appareil de Golgi): non glycosylation des spikes. Il en est de même pour les mannanases (ou mannosidase = enzymes) déglycosylant le mannose les spikes.
  - La mise en compétition des spikes par d'autres molécules ayant une affinité pour fAPN diminuent ou annulent le pouvoir infestant du CoV :

## Rôle du **mucus** :

### le **glycocalix** - Interactions entre les virus et l'**Acide sialique**

---

L'acide sialique est un sucre complexe composant du glycocalix, c'est-à-dire du mucus protégeant les muqueuses notamment digestives (mais aussi respiratoires...). L'acide sialique est un facteur important facilitant la fusion de certains virus à la cellule hôte. Ceci est très bien détaillé pour la **grippe**.

De nombreuses données montrent également que des processus utilisant l'acide sialique participent directement à l'interaction avec des récepteurs des lectines<sup>20</sup>.

Au sujet du coronavirus entérique porcine (du groupe 1), il vient d'être démontré que la fusion à l'entérocyte se faisait par la liaison à l'APN en présence d'acide sialique, les 2 éléments étant nécessaire<sup>21, 22, 23</sup>.

Chez le chat il semble bien que l'infection au FCoV soit liée (dépendante) à l'acide sialique<sup>24, 25, 26</sup>.

**Coronavirus lié au syndrome respiratoire aigu sévère**  
**Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient**

**Coronavirus humain 229E**

**Coronavirus humain OC43**

**Coronavirus humain NL63**

**Coronavirus aviaire**

**Coronavirus félin**

**Coronavirus du syndrome de la diarrhée aiguë porcine**

**Coronavirus de la gastro-entérite transmissible porcine**

Le **Coronavirus de la gastro-entérite transmissible (TGEV**, pour "Transmissible gastroenteritis coronavirus)" est un coronavirus qui infecte les porcs. Il s'agit d'un virus à ARN simple brin enveloppé, de sens positif, qui pénètre dans sa cellule hôte en se liant au récepteur APN<sup>1</sup>. Le virus appartient au genre *Alphacoronavirus*, sous-genre *Tegacovirus*, espèce *Alphacoronavirus 1*<sup>2,3</sup>.

Les protéines qui contribuent à la structure globale du TGEV comprennent la pointe (S), l'enveloppe (E), la membrane (M) et la nucléocapside (N). Le génome des coronavirus comprend environ 28,6 nucléotides. D'autres coronavirus appartenant à l'espèce *Alphacoronavirus 1* sont le coronavirus félin, le coronavirus canin et le virus de la péritonite infectieuse féline .

# Pathologie

Le TGEV infecte les porcs. Chez les porcelets de moins d'une semaine, le taux de mortalité est proche de 100%. La pathologie du TGEV est similaire à celle des autres coronavirus. Une fois que le virus infecte l'hôte, il se multiplie dans la paroi cellulaire de l'intestin grêle, entraînant la perte de cellules absorbantes, ce qui entraîne à son tour un raccourcissement des villosités. Les porcs infectés ont alors une capacité réduite à digérer les aliments et meurent de déshydratation<sup>5</sup>.

Le TGEV était répandu aux États-Unis lorsqu'il a été découvert à l'origine au début du XX<sup>e</sup> siècle. Il est devenu plus rare à la fin des années 1980 avec la montée du coronavirus respiratoire porcin (PRCV). On pense que le PRCV confère une certaine immunité au TGEV<sup>6</sup>.

# Biologie

Les coronavirus pénètrent dans l'hôte en se fixant d'abord à la cellule hôte à l'aide de la glycoprotéine "Spike" qui forme des péplomères à la surface du virion. La protéine Spike interagit avec l'aminopeptidase porcine N (pAPN), qui joue le rôle de récepteur cellulaire, pour faciliter l'entrée du virus dans la cellule. Le même récepteur cellulaire est également un point de contact pour certains coronavirus humains.

## Le TGEV en biotechnologies

Le TGEV a été utilisé comme vecteur d'expression<sup>8</sup>. Le vecteur a été construit en remplaçant les cadres ouverts de lecture non essentiels 3a et 3b, sous le contrôle de séquences de régulation de la transcription (TRS) par la protéine fluorescente verte (GFP). La construction résultante était encore entéropathogène, mais avec une multiplication réduite. L'infection des cellules par ce virus altéré provoque une réponse immunitaire spécifique contre la protéine hétérologue. Ce vecteur est utilisé dans le développement d'un vaccin voire d'une thérapie génique. La motivation pour l'ingénierie du génome du TGEV est que les coronavirus ont de grands génomes, donc ils ont de la place pour l'insertion de gènes étrangers. Les coronavirus infectent également les voies respiratoires et peuvent être utilisés pour cibler des antigènes sur cette zone et générer une réponse immunitaire.

Le **Coronavirus du syndrome de la diarrhée aiguë porcine** (ou **SADS-CoV**, pour "Swine acute diarrhea syndrome coronavirus") décrit chez le porc en Chine en 2016 <sup>1,2</sup> est un **coronavirus**, appartenant à l'espèce apparenté au *Rhinolophus bat coronavirus HKU2*<sup>3</sup> dans le genre *Alphacoronavirus*. Il cause des **diarrhées** aiguës et très contagieuses chez le porc.

Le virus serait transmis par les **excréments** de chauves-souris du genre **Rhinolophes** aux porcs<sup>3</sup>.

Les symptômes sont les mêmes que ceux induits par le **virus de la diarrhée épidémique porcine** ; le **pathogène** est hautement virulent, et **hautement pathogène** chez les **porcelets** de moins de 5 jours (ils meurent avec une probabilité de 90%).

## Écoépidémiologie

Selon les données disponibles en 2020, ce coronavirus ne peut pas infecter les humains<sup>5,6,7,3</sup>. Il reste à surveiller, car en mutant il pourrait devenir contagieux pour d'autres espèces (dont pour l'homme éventuellement)<sup>8</sup>. Et les élevages industriels de porcs étant nombreux, cet animal pourrait faire un bon creuset pour une recombinaison virale dangereuse, par exemple avec du SARS-CoV-2<sup>8</sup>.

## Génétique

La souche nouvelle baptisée SADS-CoV, identifiée chez le porc en Chine, est un Alphacoronavirus<sup>3,4</sup>. Il est génétiquement très proche (98,48% d'identité) à celui collecté dans des écouvillons anaux chez le rhinologie roux chinois (*Rhinolophus sinicus*), le petit Rhinolophe (*Rhinolopus pusillus*), le Rhinolophe royal (*Rhinolopus rex*) et intermédiaire (*Rhinolopus affinus*)<sup>3</sup>.

## Contrôle

Lors de sa ré-émergence en 2019, le SADS-CoV a pu être contrôlé par l'utilisation d'un vaccin basé sur un virus atténué par propagation *in vitro*<sup>4</sup>.

**Le coronavirus félin FCoV** est un **virus à ARN** qui infecte le chat.

Ce virus présente 2 formes :

- une forme **entérique** (intestinale) **FECV** (*Feline Enteric CoronaVirus*) ;
- une forme responsable de la **péritonite infectieuse féline FIPV** (*Feline Infectious Peritonitis Virus*).

Il fait partie du genre **Alphacoronavirus**, comme le **coronavirus de la gastro-entérite porcine** (TGEV), le **coronavirus canin** (CCoV) et certains coronavirus humains (**HCoV-229E, HCoV-NL63**).