

## APPARITION D'UN NOUVEAU CORONAVIRUS (pseudo G.E.T.) PORCIN EN FRANCE

P. VANNIER\*, A. JESTIN\*, Y. LE FORBAN\* et F. MADEC\*

**RESUME** : Les auteurs décrivent les faits conduisant à conclure à l'apparition d'un nouveau coronavirus porcine en France et étudient les différentes hypothèses permettant d'expliquer son origine.

**SUMMARY** : The authors report the facts leading to admit the appearance of a new coronavirus in swine in France. They discuss of the different hypotheses trying to explain its origin.

\*  
\* \*

### INTRODUCTION

Jusqu'à présent trois coronavirus étaient connus chez le porc : le virus de la gastro-entérite transmissible (G.E.T.), le virus de la diarrhée épidémique porcine (D.E.P.) et le virus hémagglutinant encéphalitique ou de la maladie du vomissement et du dépérissement (M.V.D.). Ces trois virus ne présentent aucune communauté antigénique entre eux (10).

Le virus de la G.E.T. se multiplie dans les cellules des villosités intestinales de l'intestin grêle considérées comme le site de répllication primaire du virus (6). La destruction de l'épithélium est suivie par une diarrhée et une déshydratation pouvant entraîner la mort de l'animal jeune. Cependant, des travaux ont montré qu'il pouvait se multiplier dans les macrophages pulmonaires (8). La répllication de ce virus dans le poumon, s'il traduit un tropisme pour ce tissu, n'a jamais entraîné de symptômes respiratoires.

Le virus de la maladie du vomissement et du dépérissement se multiplie dans le système nerveux, le poumon et dans la partie supérieure du tube digestif (oesophage, estomac et intestin grêle) (1).

En revanche, le virus de la D.E.P. ne semble se répliquer que dans l'intestin, la répllication virale dans d'autres organes n'ayant jamais pu être prouvée (4).

A partir de 1983, dans plusieurs pays, des enquêtes sérologiques de routine ont révélé l'existence d'anticorps neutralisant le virus de la G.E.T. dans plusieurs élevages, en l'absence de signes cliniques de gastro-entérite.

\* Ministère de l'Agriculture, Direction Générale de l'Alimentation, Station de Pathologie Porcine, B.P. 9, 22440 Ploufragan.

La rapidité de la diffusion du virus est en faveur d'une forme respiratoire de l'infection et le virus est isolé en Belgique, au Danemark et en Grande-Bretagne.

Dans cet article, sont évoquées les observations épidémiologiques réalisées en France, ainsi que les hypothèses relatives à l'origine et à la diffusion de ce nouveau coronavirus "pseudo-G.E.T."

### UNE NOUVELLE INFECTION ?

#### 1/ DATE D'APPARITION EN FRANCE

Deux élevages, A et B (de très haut niveau sanitaire), ont été suivis régulièrement sur le plan sérologique depuis 1984. Dans ces deux élevages, des anticorps neutralisant le virus de la G.E.T. sont apparus en août 1985 (tableau I).

Tableau I : Apparition d'anticorps sériques de la G.E.T. dans deux élevages sans troubles digestifs.

Elevage	Date des prises de sang	Nombre de sérums analysés	Nombre de sérums possédant des anticorps G.E.T.
A	11/84	20	0
	08/85	30	29
	12/85	20	20
	05/86	22	19
B	12/84	4	0
	02/85	3	0
	08/85	15	15

La séroconversion concerne près de 100 p. cent des animaux, les titres sériques sont similaires à ceux décrits lors de foyers de gastro-entérite transmissible (tableau II). Aucun épisode clinique de gastro-entérite n'a été observé dans ces élevages.

Tableau II : Diffusion du virus dans deux élevages.

Elevage	% sérums positifs	Titre maximal en anticorps
A	96	≥ 1/128
B	100	≥ 1/128

## 2/ PREVALENCE

Afin d'estimer la prévalence de cette infection, une étude a porté sur des sérums de porcs charcutiers prélevés dans des abattoirs du Morbihan. 386 élevages ont constitué l'échantillon de cette enquête. Neuf porcs ont été prélevés par élevage, puis les sérums ont été mélangés par trois ; ce qui correspond à trois échantillons par élevage et à un total de plus de 1.000 échantillons analysés. Les résultats de l'enquête sérologique montrent que 286 des 386 élevages analysés, soit plus de 73 % ont été contaminés par un virus ayant entraîné l'apparition d'anticorps neutralisant le virus de la G.E.T. (tableau III).

Tableau III : Pourcentage d'élevages positifs  
(Enquête dans le Morbihan)

	Elevages non infectés	Elevages infectés	Total
Nombre	100	286	386
Pourcentage	26,3	73,7	100

L'étude détaillée des résultats obtenus dans les élevages infectés montre que, dans 5 p. cent des élevages, un seul échantillon sur les trois analysés, contient des anticorps spécifiques ; dans 12 p. cent des élevages, deux échantillons sont positifs et dans 83 p. cent, les trois échantillons sont positifs.

Cette enquête a été réalisée en juillet 1986. Les porcs charcutiers dont le sérum a été prélevé à l'abattoir étaient âgés, en moyenne, de 6 mois. Ils sont donc nés en janvier-février 1986. Au cours de cette période, aucune épizootie de G.E.T. n'a été observée et la présence d'anticorps dans le sérum de ces animaux, somme toute assez jeunes, ne peut témoigner que d'une immunité active induite par une infection postérieure à la naissance. L'absence d'épizootie de gastro-entérite, associée à une forte prévalence d'anticorps neutralisant le virus de la G.E.T. indiquent très certainement que ce coronavirus, à tropisme respiratoire, a largement diffusé dans la population porcine de l'ouest de la France à cette époque de l'année 1986.

### UNE NOUVELLE MALADIE ?

Dans un groupe de six élevages, des troubles ont été observés sur les animaux en engraissement soit quelques jours après leur entrée en porcherie, soit en fin de période d'engraissement. La symptomatologie était dominée par l'anorexie, l'hyperthermie et parfois des troubles respiratoires ; les symptômes digestifs étaient toujours absents. Une première série de prises de sang a été effectuée sur les malades et un contrôle sérologique a été renouvelé trois semaines plus tard sur les mêmes animaux afin d'étudier les cinétiques d'apparition ou d'évolution des anticorps sériques spécifiques des virus classiquement étudiés lors de ce type d'affection et du virus de la G.E.T.

Dans ces six élevages, des anticorps sériques spécifiques du virus de la G.E.T. ont été mis en évidence.

Tableau IV : Séroconversions observées dans six élevages porcins.

Numéro d'élevage	Séroconversion		
	V. G.E.T.	V. Grippe	V. Mal. Aujeszky
1	+	-	-
2	+	-	-
3	+	+	-
4	-	-	-
5	-	+	-
6	-	+	-

Dans trois élevages (1, 2, 3) les anticorps ne sont détectés que dans les sérums prélevés trois semaines après la date d'apparition des troubles (tableau IV) ; les titres sont variables et un sérum contient des anticorps à un titre élevé ( $\geq 128$ ). Dans les élevages 4, 5 et 6 les sérums prélevés contiennent déjà des anticorps au moment de l'apparition des troubles. Pendant la période d'observation, les titres sériques restent constants ou augmentent légèrement dans les élevages 4 et 5.

En revanche, les anticorps ne sont plus détectés dans les sérums des animaux prélevés trois semaines après l'apparition des troubles dans le dernier élevage (n° 6). Au cours de cette étude, la recherche des anticorps spécifiques des orthomyxovirus de la grippe permet de mettre en évidence l'infection des animaux étudiés dans trois élevages (3, 5 et 6).

En conclusion, dans ce groupe de six élevages, la cinétique des anticorps est analogue à celle décrite lors d'infection par le virus de la G.E.T. : disparition des anticorps passifs et apparition d'anticorps actifs ou persistance des anticorps. Ce suivi sérologique montre que, dans certains cas, l'infection par ce nouveau virus est la seule infection virale étroitement associée à l'apparition de troubles respiratoires. Pour le moment, il paraît prématuré, après une telle étude sérologique rétrospective, de conclure définitivement sur le pouvoir pathogène de ce nouveau virus.

#### UN NOUVEAU VIRUS ? HYPOTHESES SUR L'ORIGINE

Les travaux des équipes belge (11) et danoise apportent d'intéressantes précisions sur les propriétés du virus isolé. Ce virus cultive sur des cellules primaires de rein et de thyroïde de porc. L'effet cytopathique apparaît rapidement en deux jours après l'inoculation, mais, par la suite, l'infection n'évolue pas et elle n'atteint pas la totalité du tapis cellulaire.

Le virus n'est ni hémagglutinant ni hémadsorbant et peut être détecté en immunofluorescence par les réactifs utilisés pour la mise en évidence du virus de la G.E.T. (11). L'inoculation par voie oronasale de jeunes porcelets issus d'hystérectomie est suivie par une infection localisée à l'appareil respiratoire, le virus n'étant pas retrouvé dans le tube digestif. Ce caractère pneumotrope non entéropathogène, du virus est confirmé chez le porc charcutier naturellement infecté. Ces résultats excluent donc la possibilité d'une infection par le virus entéropathogène de la G.E.T. et confirment en revanche l'existence, soit d'un nouveau coronavirus voisin de celui de la G.E.T., soit d'une souche de virus de la G.E.T. ayant perdu tout tropisme pour le tube digestif, au profit d'un tropisme strictement respiratoire. Quatre hypothèses peuvent donc être émises pour tenter d'expliquer l'origine de ce nouveau coronavirus "pseudo-G.E.T."

#### ■ La mutation d'une souche de G.E.T.

Toute mutation ponctuelle du génome peut entraîner une modification de la structure protéique correspondante. Une éventuelle mutation pourrait donc porter sur un gène codant pour la partie protéique de la glycoprotéine E2. En effet, les sites de neutralisation sont localisés sur cette glycoprotéine d'enveloppe qui joue un rôle déterminant lors de la pénétration du virus dans la cellule (9). Une telle modification pourrait expliquer la perte du tropisme du virus pour les cellules épithéliales du tube digestif. Des mutants de ce type ont été sélectionnés "in vitro" sous la pression sélective d'anticorps monoclonaux (5). Le pouvoir entéro-pathogène de ces souches n'a pas été étudié pour l'instant. L'étude comparative de ce coronavirus "pseudo-G.E.T." et du virus de la G.E.T. à l'aide des anticorps monoclonaux devrait permettre de mieux connaître les différences entre ces virus.

#### ■ La recombinaison entre deux coronavirus porcins

Au vu des caractéristiques culturelles du nouveau coronavirus et de ses analogies avec le virus H.E.V., l'hypothèse de la recombinaison entre un virus H.E.V. et un virus G.E.T. a d'abord été envisagée (Pensaert, communication personnelle). Sans pour autant exclure définitivement cette possibilité de recombinaison, cette hypothèse semble actuellement très peu probable.

#### ■ La contamination interspécifique

Le coronavirus du chat et le coronavirus du chien induisent après l'infection de leur hôte respectif, l'apparition d'anticorps neutralisant le virus de la G.E.T. (12). Des essais d'inoculation de porcs par les coronavirus félin et canin ont été entrepris aux Etats-Unis. Les virus de la péritonite infectieuse féline (P.I.F.) et de la gastro-entérite canine se répliquent dans l'épithélium digestif des jeunes porcelets infectés. Des anticorps sont apparus dans le sérum de truies infectées avec le coronavirus canin, mais les titres neutralisant le virus de la G.E.T. étaient quatre fois plus faibles que ceux obtenus avec le test de séroneutralisation contre le virus canin homologue (13).

Ces résultats n'excluent donc pas la possibilité d'une contamination accidentelle des porcs par un coronavirus provenant d'une autre espèce animale. Cependant, lors des enquêtes sérologiques effectuées en France, les titres des anticorps neutralisant le virus de la G.E.T. étaient très voisins de ceux observés dans des foyers de G.E.T. Ces résultats sont en faveur de la circulation d'un virus antigéniquement très proche du virus de la G.E.T. L'existence d'anticorps neutralisant les coronavirus félines et canins à des titres trois et cinq fois inférieurs à ceux dirigés contre le virus de la G.E.T. dans les sérums de porcs infectés par le nouveau coronavirus a conduit Pensaert à exclure définitivement la possibilité d'une origine féline ou canine du nouveau coronavirus.

#### ■ L'origine vaccinale

L'origine vaccinale du nouveau coronavirus a été suspectée au Danemark. Ce pays indemne de G.E.T. n'utilise aucun vaccin contre la maladie. Le coronavirus vaccinal aurait pu être introduit par voie aérienne en provenance de pays voisins utilisant la vaccination par aérosols. Cette hypothèse repose sur la séroconversion observée dans certains élevages exempts d'organismes pathogènes spécifiques complètement clos où la seule possibilité de contamination est aérienne. En effet, certains pays utilisent des souches vaccinales administrées sous forme d'aérosols produits directement dans les bâtiments d'élevage (2). Les propriétés biologiques de ces souches sont inconnues.

A nouveau, il faudrait comparer ces souches vaccinales avec les souches de coronavirus "pseudo-G.E.T." isolées dans les différents pays pour confirmer ou infirmer cette hypothèse.

### CONCLUSION

La convergence des observations épidémiologiques et expérimentales montre qu'une nouvelle infection est apparue, presque simultanément dans différents pays d'Europe. Le pouvoir pathogène de ce virus pour l'appareil respiratoire est encore mal défini, mais des essais d'infection expérimentale sur des animaux de statuts sanitaires divers devraient permettre de mieux cerner ses propriétés biologiques. L'origine de ce coronavirus pseudo-G.E.T. demeure encore mystérieuse. Des études complémentaires, réalisées avec les anticorps monoclonaux, d'une part, et de biologie moléculaire, permettant d'étudier les séquences génétiques correspondantes, d'autre part, devraient conduire rapidement à mieux comprendre les conditions d'apparition du virus et les raisons de sa diffusion récente et rapide. Il est possible que des accidents génétiques modifiant assez profondément la nature d'un virus se produisent assez fréquemment dans les conditions naturelles. Cependant, les nouvelles familles de virus ainsi produites peuvent disparaître rapidement faute de trouver des conditions propices à leur multiplication. Dans le cas de ce coronavirus, il serait du plus grand intérêt de pouvoir établir avec précision les facteurs épidémiologiques liés au mode d'élevage intensif qui ont créé les conditions favorables à la naissance de ce virus et à son extension brutale et rapide.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ANDRIES K. and PENSAERT M.B.- Immunofluorescent studies on the spread of hemagglutinating encephalomyelitis virus (H.E.V.) in pigs. I.P.V.S. Congress, 1980, 125.
2. ANON.- Roumanie. Situation zoo-sanitaire et méthodes de prophylaxie des maladies animales. Bull. O.I.E., 1986, 421.
3. BROWN I. and CARTWRIGHT S.- New Porcine Coronavirus ? The Vet. Rec., 1986, 119, 282-283.
4. DEBOUCK P., PENSAERT M.B. and COUSSEMENT W.- The pathogenesis of an enteric infection in pigs, experimentally induced by the coronavirus-like agent, CV 777. Vet. Microb., 1981, 6, 157-165.
5. DELMAS B., GELFI J. and LAUDE H.- Antigen structure of Transmissible Gastro enteritis virus II. Domains in the peplomer glycoprotein. J. Gen. Virol., 1986, 67, 1405-1418.
6. HAELTERMAN E.D.- On the pathogenesis of Transmissible Gastro enteritis of swine. J.A.V.M.A., 1972, 160, (4), 534-539.
7. JESTIN A., LEFORBAN Y. et VANNIER P.- Apparition et prévalence d'un nouveau coronavirus dans les élevages porcins français. J. Rech. Porc., 1987, 19, 167-172.
8. LAUDE H., CHARLEY B. and GELFI J.- Replication of Transmissible Gastro enteritis coronavirus (T.G.E.V.) in swine alveolar macrophages. J. Gen. Virol., 1984, 65, 327-332.
9. LAUDE H., CHAPSAL J.M., GELFI J., LABIEAU S. and GROSCLAUDE J.- Antigenic structure of Transmissible Gastro enteritis virus I - Properties of monoclonal antibodies directed against virion proteins. J. Gen. Virol., 1986, 67, 119-130.
10. PENSAERT M. and CALLEBAUT P.- The coronaviruses : clinical and structural aspects with some practical implications. Ann. Méd. Vét., 1978, 122, 301-322.
11. PENSAERT M., CALLEBAUT P. and VERGOTE J.- Isolation of a porcine respiratory, non enteric coronavirus related to Transmissible Gastro enteritis. The Vet. Quart., 1986, 8, 257-261.
12. REYNOLDS D.J., GARWES D.J. and LUCY S.- Differentiation of canine coronavirus and porcine Transmissible Gastro enteritis virus by neutralization with canine, porcine and feline sera. Vet. Microb., 1980, 5, 283-290.
13. WOODS R.G. and WESLEY R.D.- Immune response in sow given Transmissible Gastro enteritis virus or canine coronavirus. Am. J. Vet. Res., 1986, 47, 1239-1242.