

Les toroviridae, une nouvelle famille de virus entéropathogènes chez l'animal et l'homme (*)

M.C. HORZINEK

*Vakgroep Virologie, Fakulteit der Diergeneeskunde,
Rijksuniversiteit Utrecht,
Yalelaan 1, Utrecht-de Uithof, Nederland.*

RESUME

Les Toroviridae forment une nouvelle famille de virus possédant un ARN de polarité positive et une enveloppe. Ils induisent chez l'homme et chez les animaux des infections intestinales. Des enquêtes épidémiologiques devront préciser l'importance du rôle de ces virus dans les pathologies humaine et vétérinaire.

L'illustre Galileo Galilei avait déjà formulé les quatre conditions nécessaires à une bonne recherche scientifique : l'observation, la formulation de l'hypothèse, l'approche expérimentale et la publication des résultats. De nos jours, ces modalités sont restées les mêmes et devraient toujours être envisagées pour toutes les recherches scientifiques. C'est particulièrement le cas lorsqu'on veut étudier un nouveau problème.

A Berne, en 1972, le D^r Frans Steck observa un nouveau virus chez le cheval. Il avait isolé un agent cytopathogène sur

cultures secondaires de rein de cheval en partant d'un raclage de rectum. Cet isolat n'était pas neutralisé par les immunsérums dirigés contre les virus pathogènes connus des équidés. L'étude structurale démontra que ce virus avait un diamètre d'environ 100 nm, qu'il possédait une membrane lipidique et qu'il avait un génome de type ARN.

En 1982, une collaboration étroite entre les instituts de virologie de Berne et d'Utrecht permit une étude en microscopie électronique des particules virales purifiées et des cultures cellulaires infectées par ce virus. On conclut que le virus de Berne avait une morphologie et une substructure uniques. Il fut confirmé, en effet, que la membrane virale contenait une nucléocapside tubulaire allongée de symétrie hélicoïdale. Le virion possédait

(*) Traduction d'un enregistrement sur bande magnétique d'une communication faite en néerlandais et intitulée : « Toroviridae, een nieuwe familie van enteropathogene virussen bij mens en dier ».

la forme d'un disque biconcave ou d'un croissant, selon que la membrane suivait ou non la courbure de la capsid. Une étude sur maquette de la structure virale montra que toutes les formes prévues par le modèle pouvaient être retrouvées.

Le D^r Marianne Weiss a suivi attentivement le processus de maturation du virus de Berne dans des cellules cutanées équines. Elle a pu démontrer que les nucléocapsides tubulaires étaient d'abord fabriquées dans le cytoplasme. Elles sont ensuite retrouvées en grand nombre dans le noyau, ce qui est assez particulier pour un virus ARN. La maturation proprement dite du virion se fait dans le cytoplasme. Les nucléocapsides bacilliformes s'attachent par une de leurs extrémités à la membrane de l'appareil de Golgi, sur le réticulum endoplasmique rugueux et sur les espaces périnucléaires. Ensuite, par un processus de bourgeonnement, elles pénètrent dans la lumière de ces formations cytoplasmiques. Il est surprenant de constater que dans ces vésicules on retrouve uniquement des particules virales bacilliformes. Il semblerait que lors de l'expulsion du virion par la cellule, un nouveau processus de maturation ait lieu. Ce n'est qu'à ce moment que l'on peut retrouver la morphologie définitive, c'est-à-dire, la disquette biconcave et le croissant. Nous basant sur cette découverte, nous avons proposé au Comité international de taxonomie des virus d'accepter le virus de Berne comme prototype d'une nouvelle famille de virus. Le nom de *Toroviridae* fut proposé; ce nom provient du mot *tore* désignant la grosse moulure ronde à la base d'une colonne.

De nos jours, l'étude morphologique ne suffit pas pour prendre une initiative en matière taxonomique. La biochimie

des protéines structurales, les paramètres moléculaires du génome et la stratégie des synthèses sont aujourd'hui indispensables pour permettre une classification. Pour cette raison, à Utrecht, nous avons étudié les protéines du virus de Berne. Nous avons pu démontrer que le virus est composé de quatre protéines différentes. La protéine majeure qui intervient dans l'architecture de la nucléocapside, a un PM de 20.000. L'enveloppe contient deux autres protéines et les spicules portent une glycoprotéine. Il faut préciser que le PM de la protéine contenue dans la nucléocapside est d'une importance particulière, parce qu'elle constitue un critère objectif permettant de différencier les Torovirus des Coronavirus. Ces derniers possèdent une protéine nucléocapsidique d'un PM d'environ 50.000.

Nous avons ensuite étudié le génome viral, et Joke Ederveen a apporté une importante contribution à ce travail. Elle a prouvé que l'acide nucléique de la particule infectieuse était une molécule monocaténaire de polarité positive. Cela veut dire qu'elle peut être directement traduite en protéines au niveau des ribosomes de la cellule hôte. Cette découverte implique que le virus ne possède probablement pas de transcriptase comme composant structural du virion, mais qu'il doit coder pour la protéine, rapidement après l'infection. Sur instruction du génome viral, six à sept ARN messagers différents sont synthétisés dans la cellule infectée. Des messagers sous-génomiques multiples chez un virus ARN non segmenté, constituent une découverte particulière. Jusqu'ici, nous n'avons observé cela que chez les Coronavirus, et, maintenant, chez les Torovirus.

Nous avons souligné plus haut, dans la discussion sur la morphogénèse, que les

nucléocapsides occupent le noyau de la cellule pendant l'infection et que cette découverte est singulière pour un virus de type ARN. Le noyau de la cellule hôte semble donc jouer un rôle essentiel lors de la synthèse des Torovirus. Les inhibiteurs de la synthèse de l'ARN dépendant de l'ADN, comme par exemple l'Actinomycine D, enrayent totalement la multiplication virale. C'est également vrai pour l'alpha-amanitine, un inhibiteur de la polymérase 2. Lorsqu'on perturbe l'activité nucléaire par des rayons UV, le rendement viral baisse.

Quel rôle jouent les Torovirus dans la pathologie des animaux domestiques? Une enquête épidémiologique réalisée sur une échelle réduite a démontré que des anticorps neutralisants sont décelables chez tous les ongulés, chez le lapin et chez deux espèces de souris sauvages. Le test de neutralisation n'est pas une méthode capable de démontrer la présence de virus apparentés aux Torovirus chez les autres espèces animales, parce qu'il est trop spécifique. L'utilisation d'un test plus sensible, comme l'ELISA, pourra sans doute déceler un nombre plus grand d'animaux séropositifs pour les Torovirus. Il est intéressant de relever le haut pourcentage de réagissants parmi

les bovidés. Cela est probablement dû aux infections attribuées au virus Breda découvert par Woode à Ames en Iowa.

Le virus Breda ne se développe pas en cultures cellulaires; il ne se multiplie que par passages sur veaux gnotobiotiques. Des examens sérologiques réalisés en collaboration avec le D^r Woode ont démontré que les virus Breda et Berne sont antigéniquement apparentés. On connaît actuellement deux souches de virus Breda sérologiquement distinctes. Après inoculation orale, le virus Breda induit chez les jeunes veaux, une diarrhée qui peut être mortelle. Beaucoup d'animaux possèdent des anticorps contre ce virus, et ce fait pourrait expliquer la rareté de l'infection clinique. Les symptômes graves ne sont, en effet, observés que sur des veaux gnotobiotiques ou privés de colostrum.

Récemment, des particules virales furent décelées dans les matières fécales d'hommes adultes et d'enfants atteints de diarrhée. La morphologie de ces particules virales et leur immunoaggrégation à l'aide de sérums dirigés contre les virus Breda et Berne, permettent de penser qu'il pourrait s'agir de Torovirus humains.

SUMMARY

Toroviridae a new family of enteropathogenic viruses in man and animal.

Toroviridae constitute a new family of viruses which have a RNA with a positive polarity and an envelop. They induce intestinal infections in humans and animals. Epidemiological surveys should have to specify the importance of the role they play in human and veterinary pathologies.