

## Brève. Coronavirus du Syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) : quel réservoir animal ? Short item. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): which animal reservoir?

Ahead of print février 2014

Elena Arsevska (elena.arsevska@cirad.fr) (1) dans le cadre de la Veille internationale de la Plateforme ESA\*

\* Contributeurs: Didier Calavas (2), Francisco Esmail de Sales Lima (1), Bernard Faye (3, 4), Pascal Hendrikx (5), Renaud Lancelot (1), Thierry Lefrançois (1) Geneviève Libeau (1)

(1) Cirad, UMR CMAEE, Montpellier, France

(2) Anses, Unité Épidémiologie, Laboratoire de Lyon, France

(3) Cirad, UMR SELMET, Montpellier, France

(4) FAO, Al-Kharj Camel project, Arabie Saoudite

(5) Anses, Unité Survepi, Direction scientifique des laboratoires, Maisons-Alfort, France

**Mots-clés: MERS-CoV, chauve-souris, dromadaire, Moyen Orient / Keywords: MERS-CoV, bat, camel, Middle East**

### De nouveaux Coronavirus émergents

Les infections à Coronavirus (CoV) sont généralement associées à des troubles respiratoires ou intestinaux bénins chez l'Homme et les animaux. Les Coronavirus sont divisés en quatre genres: Alpha-, Beta-, Gamma- et Delta-CoV. Les CoV humains connus à ce jour appartiennent aux genres Alpha- et Beta-CoV. Au cours de la dernière décennie, l'émergence de nouveaux Beta-CoV humains, également très représentés dans les populations animales (Anses, 2013), a été observée.

La pandémie de 2003 due au Syndrome respiratoire aigu sévère (due au SRAS-CoV, un Beta-CoV), a provoqué plus de 8000 infections pulmonaires dont 800 décès dans trente pays (WHO, 2003). On considère que les chauves-souris sont des réservoirs naturels du virus et la civette aurait servi de relai, permettant le contact de ce virus avec l'Homme. Un SRAS-like-CoV a été détecté chez une civette palmiste (*Paguma larvata*) et un chien viverrin (*Nyctereutes procyonoides*) sur des marchés d'animaux vivants dans la province de Guangdong province en Chine, où la plupart de cas humains de cette pandémie ont été déclarés (Guan *et al.*, 2003). En 2012, deux nouveaux SRAS-like-CoV (99,9 % d'identité avec le SRAS-CoV humain) ont été isolés depuis des chauves-souris de la famille *Rhinolophidae* dans la province du Yunnan en Chine. L'isolement de ces virus de fèces de chauves-souris montre qu'elles peuvent également constituer une source d'infection directe pour l'Homme (Ge *et al.*, 2013).

En juin 2012, à Jeddah (Arabie Saoudite), un nouveau CoV a été isolé chez un patient décédé suite à un syndrome respiratoire aigu et une défaillance organique multiple (Zaki *et al.*, 2012). Après une caractérisation génétique approfondie, ce virus s'est avéré appartenir au genre Beta-CoV, lignée C, et le nom de Coronavirus du Syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) a été validé (de Groot *et al.*, 2013). Cette lignée comporte plusieurs virus phylogénétiquement proches du MERS-CoV, retrouvés chez certaines familles de chauves-souris en Afrique, Asie, Amérique et Europe (Memish *et al.*, 2013).

### Bilan épidémiologique du MERS-CoV

Au 9 janvier 2014, à l'échelle mondiale, 178 cas humains du MERS-CoV confirmés au laboratoire, parmi lesquels 75 décès, ont été déclarés à l'OMS. La létalité apparente s'élève à plus de 40 %. La plupart des cas ont été identifiés au Moyen-Orient: Arabie Saoudite (n = 143), Émirats Arabes Unis (n = 11), Jordanie (n = 2), Koweït (n = 2), Qatar (n = 6) et Oman (n = 2) (Figure 1). Selon les informations de l'OMS, certains des cas primaires ont été en contact avec des animaux de ferme, dont des dromadaires, des moutons et des volailles (WHO, 2014). Cependant, aucune enquête de type cas-témoins n'a été faite pour estimer si ce facteur était associé à la survenue de cas chez l'Homme. Les cas secondaires, très représentés dans les zones urbaines et périurbaines, sont survenus après un contact étroit avec des cas primaires au niveau de la famille ou de l'hôpital. Des cas importés ont été notifiés par l'Allemagne (n = 2), la France (n = 2), l'Italie (n = 1), le Royaume-Uni (n = 4) et la Tunisie (n = 3). La plupart de ces infections ont été contractées au Moyen-Orient (antécédent de voyage dans la région); quelques cas sont survenus suite à des contacts étroits avec des malades revenant du Moyen-Orient. Cet article dresse le bilan des résultats d'études orientées vers l'identification des sources potentielles d'exposition des cas humains.

### Le MERS-CoV et les chauves-souris

L'hypothèse que les chauves-souris puissent être une source potentielle d'infection pour l'Homme a été testée par la collecte de prélèvements d'écouvillons pharyngés, de sérum, d'urine et de fèces de chauves-souris (n = 96 individus appartenant à sept espèces) dans

les régions d'Arabie Saoudite où des cas humains ont été rapportés. Sur l'ensemble des échantillons testés, un fragment de génome du MERS-CoV a été détecté dans un prélèvement de fèces de *Taphozous perforatus*, à proximité du domicile d'un cas primaire (prévalence apparente de 3,5 %) (Memish *et al.*, 2013). Ce résultat n'est pas suffisant pour conclure que cette espèce ait été la source directe de l'infection humaine.

Les contacts directs entre les chiroptères et l'Homme étant peu fréquents, le passage à l'Homme pourrait s'envisager par contact indirect (urine, fèces) ou par l'existence d'un hôte intermédiaire en contact avec des chiroptères et avec l'Homme. La phylogénie du MERS-CoV le place en position éloignée des CoV aviaires, mais très proche de certains CoV de mammifères, hôtes qui pourraient jouer ce rôle d'espèce-passerelle avec l'Homme (Anses, 2013).

### Le MERS-CoV et le dromadaire

Un titre élevé en anticorps obtenu par le test de neutralisation du virus MERS-CoV a été trouvé chez des dromadaires dans certains des pays où des cas humains ont été rapportés: Qatar (n = 14; tous positifs avec des titres d'anticorps entre 1/160 et 1/5 120), Oman (n = 50; tous positifs avec des titres d'anticorps entre 1/320 et 1/2 560 et plus) et Jordanie (n = 11; tous positifs avec des titres d'anticorps entre 1/120 et 1/180). Ces résultats signeraient une infection récente et répandue chez ces animaux dans certaines régions du Moyen-Orient (Haagmans *et al.*, 2013, Reusken *et al.*, 2013a, Reusken *et al.*, 2013b) (Figure 2).

Des résultats sérologiques positifs mais avec un titre en anticorps MERS-CoV entre 20 et 1 280 (test de neutralisation virale) ont été trouvés chez certains dromadaires dans des pays sans déclaration de cas humains. En Égypte, 103 dromadaires sur 110 animaux importés du Soudan et d'autres pays d'Afrique de l'Est, destinés à l'abattage au Caire et dans le Gouvernorat de Qalyubia (région du Delta du Nil) ont été trouvés positifs (Perera *et al.*, 2013). Dix dromadaires sur 105 animaux nés et élevés aux Canaries ont été également trouvés positifs (Reusken *et al.*, 2013b). Ces titres faibles pourraient être liés à une exposition faible à un réservoir du virus, ou à une infection ancienne par le MERS-CoV, ou un virus MERS-like-CoV. Des Beta-CoV virus, phylogénétiquement proches du MERS-CoV sont retrouvés chez *Pipistrellus spp.*, des chauves-souris également présentes dans les Canaries. Un contact éventuel avec des chauves-souris infectées n'est pas exclu. Compte tenu des particularités immunologiques du dromadaire (Muyldermans, 2013), il conviendrait cependant d'établir la spécificité du marquage sérologique.

Quelques études sérologiques ont été faites chez d'autres espèces d'animaux. Dans le gouvernorat de Zarqa (Jordanie), aucune trace sérologique du MERS-CoV (par le test de neutralisation virale) n'a été trouvée chez des chèvres (n = 150), des moutons (n = 126) et des bovins (n = 91) (Reusken *et al.*, 2013b). D'autres animaux testés en Égypte (buffles d'eau, bovins, moutons et chèvres), à Hong-Kong (porcs et canards), aux Pays-Bas (vaches, moutons et chèvres) et en Espagne (chèvres) ont tous donné des résultats négatifs (Perera *et al.*, 2013). Ces résultats sont-ils dus à une résistance naturelle de ces espèces au MERS-CoV? Les études dans l'avenir apporteront probablement des réponses à ces questions.

Une étude publiée le 16 décembre 2013, a annoncé la première détection du MERS-CoV dans des écouvillons nasaux chez des dromadaires (n = 14) dans une ferme au Qatar. La séquence nucléotidique de fragments de la protéine d'enveloppe virale S chez trois d'entre eux est très similaire à celle du virus MERS-CoV obtenue dans les deux cas humains observés dans cette ferme la même

année. Tous les animaux étaient asymptomatiques au moment où les échantillons ont été prélevés; leur état n'a pas évolué dans les quarante jours qui ont suivi la détection (Haagmans *et al.*, 2013). Ces premiers résultats virologiques, combinés aux résultats sérologiques, montrent que le dromadaire peut être infecté par le MERS-CoV, les séquences virales provenant du dromadaire et de l'Homme étant génétiquement très proches. Par ailleurs, un autre Beta-CoV peut être fréquemment retrouvé dans les prélèvements de diarrhée du chamelon (Wünschmann *et al.*, 2002), mais ne doit pas être confondu avec le MERS-CoV.

Les études effectuées jusqu'alors n'ont pas permis d'identifier des cas de MERS-CoV humains chez les populations bédouines d'Arabie Saoudite, qui vivent en contact étroit avec leurs dromadaires. Si les dromadaires sont effectivement responsables de l'infection primaire, il pourrait donc s'agir d'animaux importés depuis la corne de l'Afrique, voués à l'abattage et donc à même de se retrouver à proximité immédiate des villes. De nombreux dromadaires sont en effet importés chaque année pour satisfaire la demande en viande en

Arabie Saoudite et dans les Emirats Arabes Unis (Abdullah, 2011 ; Faye *et al.*, 2013). Une analyse phylogénétique de vingt-et-un cas de MERS-CoV provenant d'Arabie Saoudite a montré que le virus aurait émergé en juillet 2011 à la suite d'introductions multiples depuis un réservoir géographiquement diffus, un produit animal, ou un mouvement des personnes infectées (Cotten *et al.*, 2014).

### Conclusion

Jusqu'à présent, le MERS-CoV n'a formellement été isolé et identifié d'aucune source animale (Haagmans *et al.*, 2013). Les recherches préliminaires suggèrent un rôle probable du dromadaire en tant qu'hôte intermédiaire du MERS-CoV; un contact étroit avec ces animaux pourrait constituer une source d'infection pour l'Homme. Mais des études plus approfondies seraient nécessaires pour vérifier le rôle potentiel de différentes espèces animales, notamment le dromadaire, dans l'épidémiologie de la maladie (Eckerle *et al.*, 2013). L'analyse phylo-géographique et la mise en évidence de liens épidémiologiques pourraient révéler la distribution spatio-temporelle de ce virus, son origine et les facteurs de son émergence.

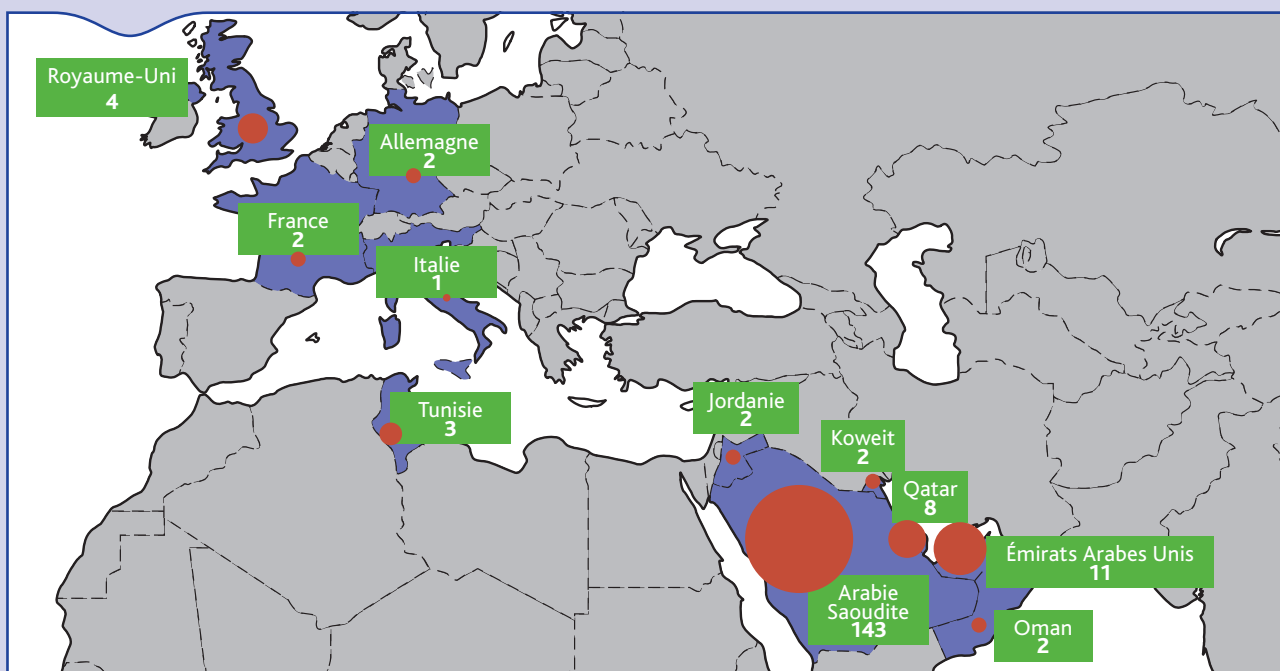


Figure 1. Cas humains confirmés d'infections à MERS-CoV au 9 janvier 2014 (ECDC, 2013 ; WHO, 2014)



Figure 2. Résultats d'études sérologiques faites chez les dromadaires (Haagmans *et al.*, 2013; Perera *et al.*, 2013; Reusken *et al.*, 2013a; Reusken *et al.*, 2013b). Les histogrammes représentent le nombre des animaux prélevés par pays (en vert) et le nombre des animaux qui ont donné des résultats sérologiques positifs (en rouge)

## Références bibliographiques

- Abdullah S., 2011. The epidemiology of Rift Valley Fever in Yemen and the risk of re-introduction from the Horn of Africa. L'épidémiologie de la fièvre de la Vallée du Rift au Yémen et le risque de réintroduction à partir de la corne de l'Afrique [WWW Document]. URL <http://bictel.ulg.ac.be/ETD-db/collection/available/ULgetd-02282011-175331/>.
- Anses, 2013. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation de la possibilité du caractère zoonotique du nouveau coronavirus MERS-CoV (NCoV). <http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/SANT2013sa0079.pdf>.
- Cotten M., Watson S.J., Kellam P., Al-Rabeeh A.A., Makhdoom H.Q., Assiri A., Al-Tawfiq J.A., Alhakeem R.F., Madani H., AlRabiah F.A., Hajjar S.A., Al-Nassir W.N., Albarak A., Flemban H., Balkhy H.H., Alsubaie S., Palser A.L., Gall A., Bashford-Rogers R., Rambaut A., Zumla A.I., Memish Z.A., 2014. Transmission and evolution of the Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive genomic study. *The Lancet* 382, 1993–2002.
- De Groot R.J., Baker S.C., Baric R.S., Brown C.S., Drosten C., Enjuanes L., Fouchier R.A.M., Galiano M., Gorbalenya A.E., Memish Z.A., Perlman S., Poon L.L.M., Snijder E.J., Stephens G.M., Woo P.C.Y., Zaki A.M., Zambon M., Ziebuhr J., 2013. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Announcement of the Coronavirus Study Group. *J. Virol.* 87, 7790–7792.
- ECDC, 2013. Severe respiratory disease associated with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) 6th update, 19 July 2013 [WWW Document]. URL <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/RRA-ECDC-MERS-CoV-Sixth-update.pdf> (accessed 1.20.14).
- Eckerle I., Müller M.A., Kallies S., Gotthardt D.N., Drosten C., 2013. In-vitro renal epithelial cell infection reveals a viral kidney tropism as a potential mechanism for acute renal failure during Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Coronavirus infection. *J. Virol.* 10, 359.
- Faye B., Abdelhadi O., Raiymbek G., Kadim I., Hocquette J.-F., 2013. La production de viande de chameau : état des connaissances, situation actuelle et perspectives [WWW Document]. URL <https://www6.inra.fr/productions-animales/2013-Volume-26/Numero-3-2013-pp.-237-300/La-production-de-viande-de-chameau> (accessed 1.29.14).
- Ge X.-Y., Li J.-L., Yang X.-L., Chmura A.A., Zhu G., Epstein J.H., Mazet J.K., Hu B., Zhang W., Peng C., Zhang Y.-J., Luo C.-M., Tan B., Wang N., Zhu Y., Crameri G., Zhang S.-Y., Wang L.-F., Daszak P., Shi Z.-L., 2013. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* 503, 535–+.
- Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q., Liu X.L., Zhuang Z.X., Cheung C.L., Luo S.W., Li P.H., Zhang L.J., Guan Y.J., Butt K.M., Wong K.L., Chan K.W., Lim W., Shortridge K.F., Yuen K.Y., Peiris J.S.M., Poon L.L.M., 2003. Isolation and Characterization of Viruses Related to the SARS Coronavirus from Animals in Southern China. *Science* 302, 276–278.
- Haagmans B.L., Al Dhahiry S.H.S., Reusken C.B.E.M., Raj V.S., Galiano M., Myers R., Godeke G.-J., Jonges M., Farag E., Diab A., Ghobashy H., Alhajri F., Al-Thani M., Al-Marri S.A., Al Romaihi H.E., Al Khal A., Bermingham A., Osterhaus A.D.M.E., AlHajri M.M., Koopmans M.P.G., 2013. Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation. *Lancet Infect. Dis.* 14, 140–145.
- Memish Z.A., Mishra N., Olival K.J., Fagbo S.F., Kapoor V., Epstein J.H., Alhakeem R., Durosinloun A., Al Asmari M., Islam A., Kapoor A., Briese T., Daszak P., Al Rabeeh A.A., Lipkin W.I., 2013. Middle East respiratory syndrome coronavirus in bats, Saudi Arabia. *Emerg. Infect. Dis.* 19, 1819–1823.
- Perera R.A., Wang P., Gomaa M.R., El-Shesheny R., Kandeil A., Bagato O., Siu L.Y., Shehata M.M., Kayed A.S., Moatasim Y., Li M., Poon L.L., Guan Y., Webby R.J., Ali M.A., Peiris J.S., Kayali G., 2013. Seroepidemiology for MERS coronavirus using microneutralisation and pseudoparticle virus neutralisation assays reveal a high prevalence of antibody in dromedary camels in Egypt, June 2013 [WWW Document]. URL <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20574>
- Reusken C., Ababneh M., Raj V., Meyer B., Eljarah A., Abutarbush S., Godeke G., Bestebroer T., Zutt I., Muller M., Bosch B., Rottier P., Osterhaus A., Drosten C., Haagmans B., Koopmans M., 2013a. Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) serology in major livestock species in an affected region in Jordan, June to September 2013 [WWW Document]. URL <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20662>
- Reusken C., Haagmans B.L., Müller M.A., Gutierrez C., Godeke G.-J., Meyer B., Muth D., Raj V.S., Smits-De Vries L., Corman V.M., Drexler J.-F., Smits S.L., El Tahir Y.E., De Sousa R., van Beek J., Nowotny N., van Maanen K., Hidalgo-Hermoso E., Bosch B.-J., Rottier P., Osterhaus A., Gortázar-Schmidt C., Drosten C., Koopmans M.P.G., 2013b. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *Lancet Infect. Dis.* 13, 859–866.
- WHO, 2003. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS) [WWW Document]. URL <http://www.who.int/csr/sars/en/WHOconsensus.pdf> (accessed 12.31.13).
- WHO, 2013. Récapitulatif et informations publiées sur le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) – au 22 novembre 2013.
- WHO, 2014. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) - update 9 January 2014 [WWW Document]. URL [http://www.who.int/csr/don/2014\\_01\\_09/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2014_01_09/en/index.html) (accessed 1.20.14).
- Wünschmann A., Frank R., Pomeroy K., Kapil S., 2002. Enteric Coronavirus Infection in a Juvenile Dromedary (*Camelus Dromedarius*). *J. Vet. Diagn. Invest.* 14, 441–444.
- Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D.M.E., Fouchier R.A.M., 2012. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 367, 1814–1820.