

**Mercredi 14 décembre 2016**

**Leçon #2**

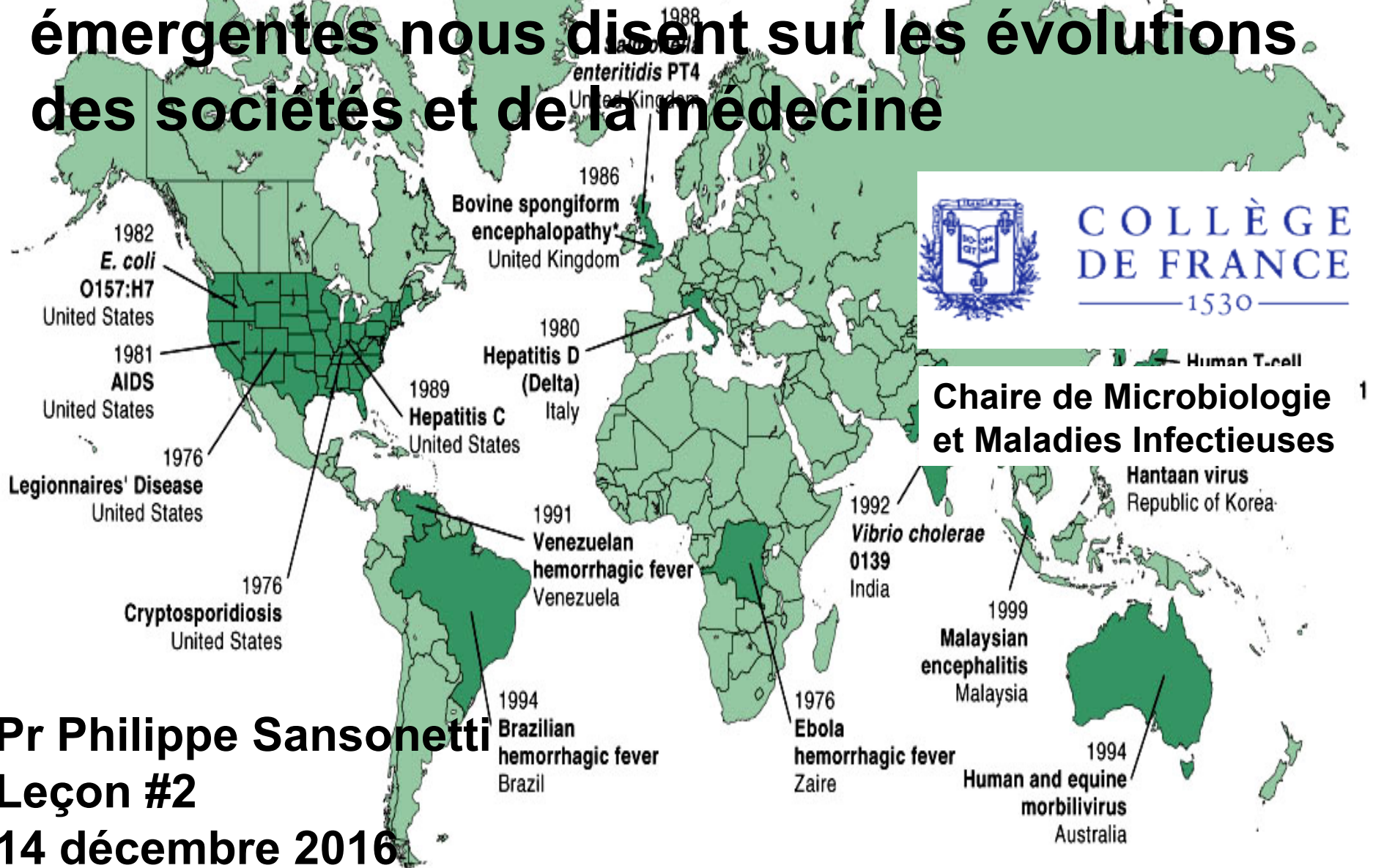
**Cours : Ce que les maladies infectieuses émergentes nous disent sur les évolutions des sociétés (et de la médecine)**

**Séminaire: Anthropologie sociale des zoonoses**

**Frédéric KECK**

**Musée du Quai Branly, CNRS et Collège de France**

# Ce que les maladies infectieuses émergentes nous disent sur les évolutions des sociétés et de la médecine



COLLÈGE DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire de Microbiologie et Maladies Infectieuses 1

Pr Philippe Sansonetti  
Leçon #2  
14 décembre 2016

\*Animal cases only

## L'âge d'or...

1953: Sir Macfarlane Burnet prédit "l'élimination virtuelle des maladies infectieuses comme facteur essentiel de la vie de la société"

1978: William H. Stewart, *Surgeon General* - équivalent d'un ministre de la santé aux Etats Unis – déclare: « le moment est venu de fermer le livre des maladies infectieuses et de déclarer gagnée la guerre contre les pestilences »

1979: l'OMS déclare la variole éradiquée...

La plupart des vaccins pédiatriques de première génération sont disponibles et la vaccination universelle est engagée  
De nouveaux antibiotiques, antifongiques, antiviraux sont découverts à un rythme soutenu

Optimisme compréhensible et pourtant...

# Des signaux apparaissent...

Dès le début des années 60: antibiorésistance

1976: Yambuku, Zaïre (RDC), 1<sup>ère</sup> épidémie/découverte du Virus Ebola

1976: Philadelphie, Pennsylvanie, épidémie *Legionella pneumophila* lors d'un congrès d'anciens combattants dans un hôtel/air conditionné

1978: Californie/Haïti, apparition d'une maladie caractérisée par la survenue d'un profond déficit immunitaire et par un profil épidémique/transmissible sexuellement et par injections (transfusions, drogue)...

Signaux plus ou moins bruyants

"La nature a horreur du vide..."

On entrait dans une "nouvelle ère" des maladies infectieuses, celle des émergences



Charles Nicolle, 1866-1936  
Membre de l'Institut  
Directeur de l'Institut Pasteur  
de Tunis  
Professeur au Collège de  
France,  
Chaire de Médecine et  
Physiologie  
Prix Nobel de Physiologie ou  
Médecine, 1928

Il y aura donc des maladies nouvelles. C'est un fait fatal. Un autre fait, aussi fatal, est que nous ne saurons jamais les dépister dès leur origine. Lorsque nous aurons notion de ces maladies, elles seront déjà toutes formées, adultes pourrait-on dire. Comment les reconnâtrons nous ces maladies nouvelles, comment soupçonnerons nous leur existence avant qu'elles n'aient revêtu leur costume de symptômes ?

La connaissance des maladies infectieuses enseigne aux hommes qu'ils sont frères et solidaires. Nous sommes frères parce que le même danger nous menace, solidaires parce que la contagion nous vient le plus souvent de nos semblables

**Charles Nicolle,**  
**Le Destin des Maladies Infectieuses (1933)**

## Emergence de l'émergence ou permanence de l'émergence ?

L'espèce humaine est l'espèce animale la plus "parasitée":  
1400 espèces de microbes et parasites répertoriés  
(Cleveland et coll. 2001)

Une grande majorité a été acquise à partir du monde animal

Reflet d'émergences historiques causées par des changements sociétaux (socialisation, domestication, investissement de nouveaux écosystèmes, urbanisation, développement des échanges commerciaux) puis devenues endémiques ("incrustées" dans l'espèce humaine)

**Les émergences contemporaines sont la répétition en accéléré d'une phénoménologie ancienne, répondant à de nouveaux changements sociétaux: avènement de "l'anthropocène"**

# Pourquoi des maladies infectieuses émergent

## **Facteurs génétiques et biologiques**

- Microbes: **adaptation** = mutations, acquisition de gènes étrangers
- Hôte: sensibilité humaine à l'agent infectieux (génétique, environnement)
- Vecteurs: compétence

## **Facteurs physiques**

- Climat et conditions météorologiques
- Catastrophes naturelles (inondations, séismes)
- Développement économique et occupation des terres

## **Facteurs humains, sociaux, économiques et politiques**

- Voyages internationaux, commerce
- Pauvreté et inégalités sociales, en particulier devant l'éducation
- Guerres et insécurité alimentaire
- Mauvaise gouvernance

## **Facteurs inconnus**

- Génie des maladies infectieuses (Charles Nicolle)



Stephen Morse

On définit comme "émergentes" des infections nouvellement apparues dans la population ou des maladies ayant déjà existé mais présentant soudain un profil d'accroissement rapide d'incidence ou d'extension géographique

Morse SS. 1995. Emerg Infect Dis

Ajouter la résistance aux anti-infectieux (tuberculose)



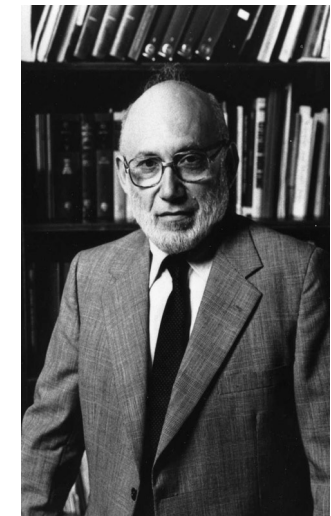
# 1<sup>er</sup> rapport

## EMERGING INFECTIONS

Microbial Threats to Health in the United States

Joshua Lederberg, Robert E. Shope, Stanley C. Oaks, Jr., *Editors*

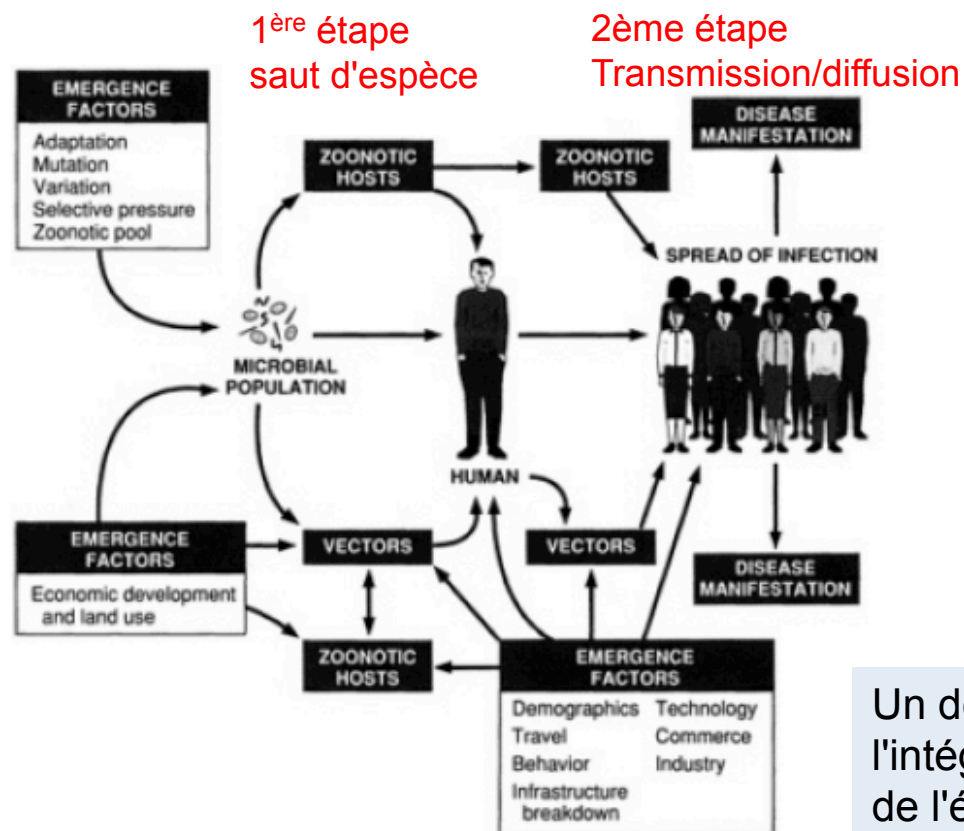
National Academy Press, 1992



Joshua Lederberg

FACTORS IN EMERGENCE

48



Un des premiers schémas résumant l'intégration des mécanismes multiples de l'émergence infectieuse

# Quid des prévisions de Charles Nicolle ?

## **Totalement confirmées**

Jones KE et coll. 2008. Global trends in emerging infectious diseases. Nature

**De 1940 à 2004:** 335 maladies émergentes détectées

Croissance régulière des événements jusqu'à un pic dans les années 80 (100), largement en rapport avec la survenue du SIDA

Prédominance paradoxale dans les régions de hautes latitudes

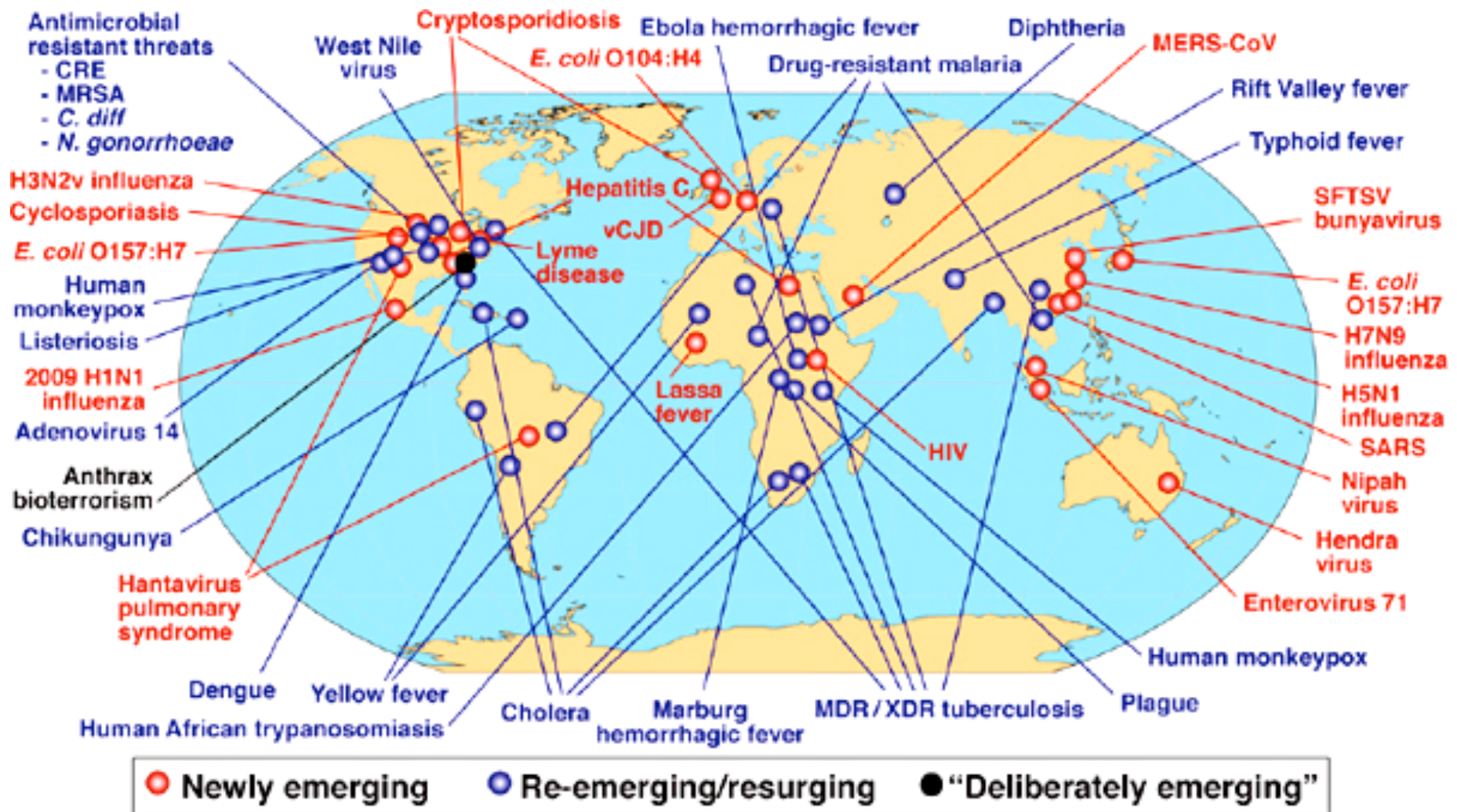
Biais: plus le PIB des pays est élevé, plus les épidémies émergentes sont détectées, répertoriées et rapportées

En fait: le risque d'émergences, particulièrement celles d'origine zoonotique, est maximum en zone intertropicale

Dominées par les zoonoses (60,3 %), dont 71,8 % transmises à partir de la faune sauvage (VIH, Lassa, Marburg, Ebola, SRAS, MERS...)

Bactéries et Rickettsies majoritaires (54,3 %), largement du fait de la fréquence d'émergences dues à l'acquisition de la résistance à un ou plusieurs antibiotiques

# Emergences et réémergences



# Facteurs humains et émergence

Facteurs globaux	Facteurs spécifiques	Exemples d'agents infectieux
Changements écologiques incluant développement économique et mise en culture de nouvelles terres	Intensification de l'agriculture, barrages, changement dans les écosystèmes hydriques, déforestation/reforestation, inondations/sécheresse, famine, changements climatiques	Bilharziose; fièvre de la Vallée du Rift; virus Nipah; Lyme; virus Hantaan
Éléments démographiques humains	Évènements sociétaux, pèlerinages de masse, croissance de la population et migrations (exode rural), guerres (civiles), décrépitude urbaine, comportement sexuels, drogue IV, rassemblements urbains, vieillissement de la population	VIH; Dengue; Méningite à méningocoque; MST; infections entériques (Typhoïde), Hépatite B/C
Commerce et voyages	Echanges internationaux de	Choléra;

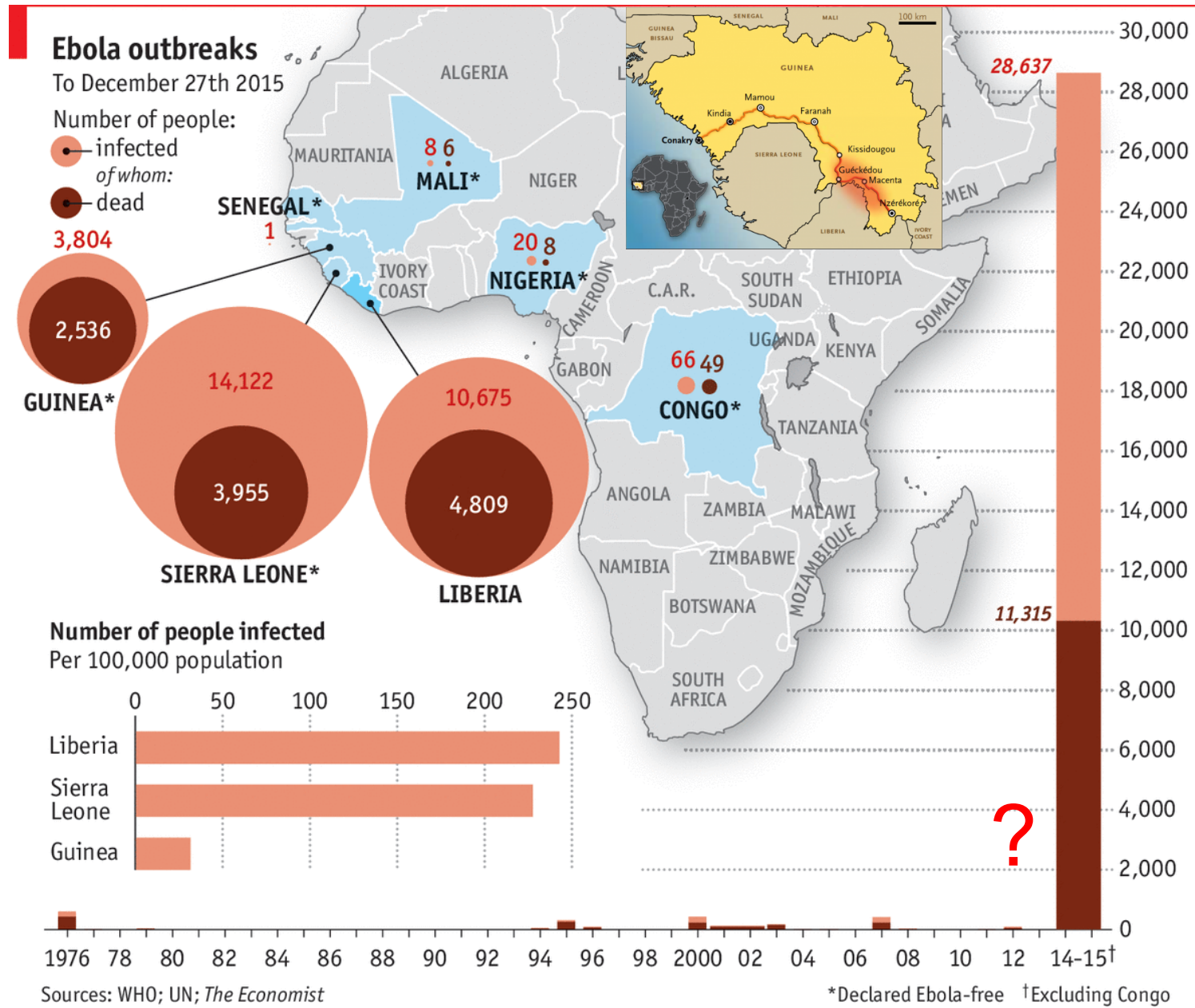
comportement sexuels,

Hépatite B/C

## Facteurs humains et émergence

Commerce et voyages internationaux	Echanges internationaux de denrées, tourisme/voyages de masse	Choléra; Paludisme; EHEC
Technologie et industrie	Globalisation/ industrialisation mal maîtrisée de la chaîne alimentaire, transplantation d'organes et de tissus, immunosuppression thérapeutique, usage non maîtrisé des antibiotiques	EHEC; Encéphalopathie spongiforme (prion); contamination hormone de croissance (prion) infections / transfusion; CMV; Antibiorésistance
Failles dans la santé publique	Coupes dans les programmes de prévention/santé publique, insuffisance des installations sanitaires, carence dans le contrôle des populations vectorielles	Tuberculose (résistante), Choléra; Diphtérie; Zika, Chikungunya, Dengue

# Ebola: maladie infectieuse emblématique de l'émergence



# Facteurs de l'émergence ?

## Guinée épiceutre après cas index

### 1ère étape:

**Saut d'espèce** (région sylvatique) = probable exacerbation de l'épizootie (saison sèche durée exceptionnelle, compétition alimentaire grands singes/chauve souris)  
+ intrusion forestière humaine croissante du fait de la crise économique/sociale rurale entraînant insécurité alimentaire, "bush hunting intensif"

### 2ème étape:

**Expansion** locale, puis loco-régionale incluant Sierra-Leone et Liberia voisins, puis urbaine = hors contrôle

- Extrême pauvreté (revenu moyen = 1€/jour)
- Précarité des systèmes de santé, insuffisance qualitative et quantitatives des personnels médicaux et paramédicaux, infrastructures inexistantes ou délabrées (guerre civile, échec des politiques de développement), équipements/matériels (gants, seringues jetables, protections) inexistantes
- Manque de confiance des populations dans les médecins, les étrangers, recours à des guérisseurs
- Négation de l'existence d'un agent contagieux
- Non respect des mesures d'isolement de base: retours hôpital-domicile de patients en incubation, malades cachés, poursuite des rites funéraires

# Des risques partagés d'émergence infectieuse

## **Pays industrialisés:**

Agriculture intensive, chaîne alimentaire industrielle, traçabilité des denrées  
Environnements complexes, à risque (hôpital)  
Changements écologiques/climatiques, pollution

## **Pays en développement:**

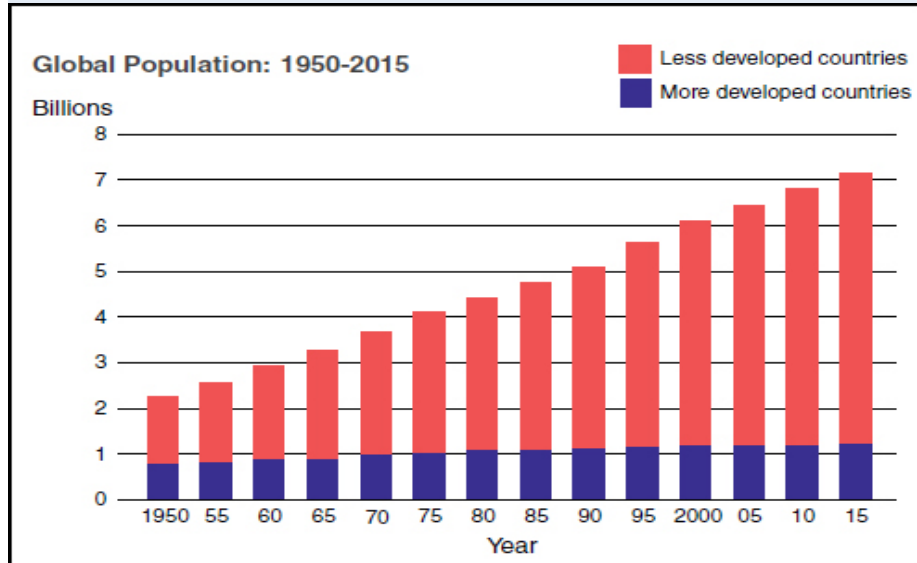
Concentrations de populations à la périphérie des mégapoles dans des conditions d'hygiène précaires, éducation défailante  
Pollution massive de l'air urbain (microparticules = première cause de pneumonies de l'enfant)  
« Invasion » des zones forestières, augmentant les chances de rencontre de nouveaux vecteurs et animaux réservoirs porteurs d'agents infectieux  
Introduction (+/- maîtrisée) de la chaîne alimentaire industrielle, défi de la chaîne du froid)  
Systèmes de santé précaires

**Augmentation de la population mondiale (6 mds-7 mds en 15 ans)**

**Augmentation des voyages:** 3,3 milliards de passagers aériens an 2014  
(2,1 milliards en 2006)



# Augmentation de la population mondiale, de l'urbanisation (75% en 2050), les futurs défis seront urbains



2025 = 7,962 mds

2050 = 9,294 mds

Concentration/accentuation de tous les paramètres de risque

## Défis urbains:

Salubrité (égouts, traitement des eaux usées)

Accès à l'eau potable

Pollution de l'air, microparticules

Protection contre les vecteurs: sévérité du

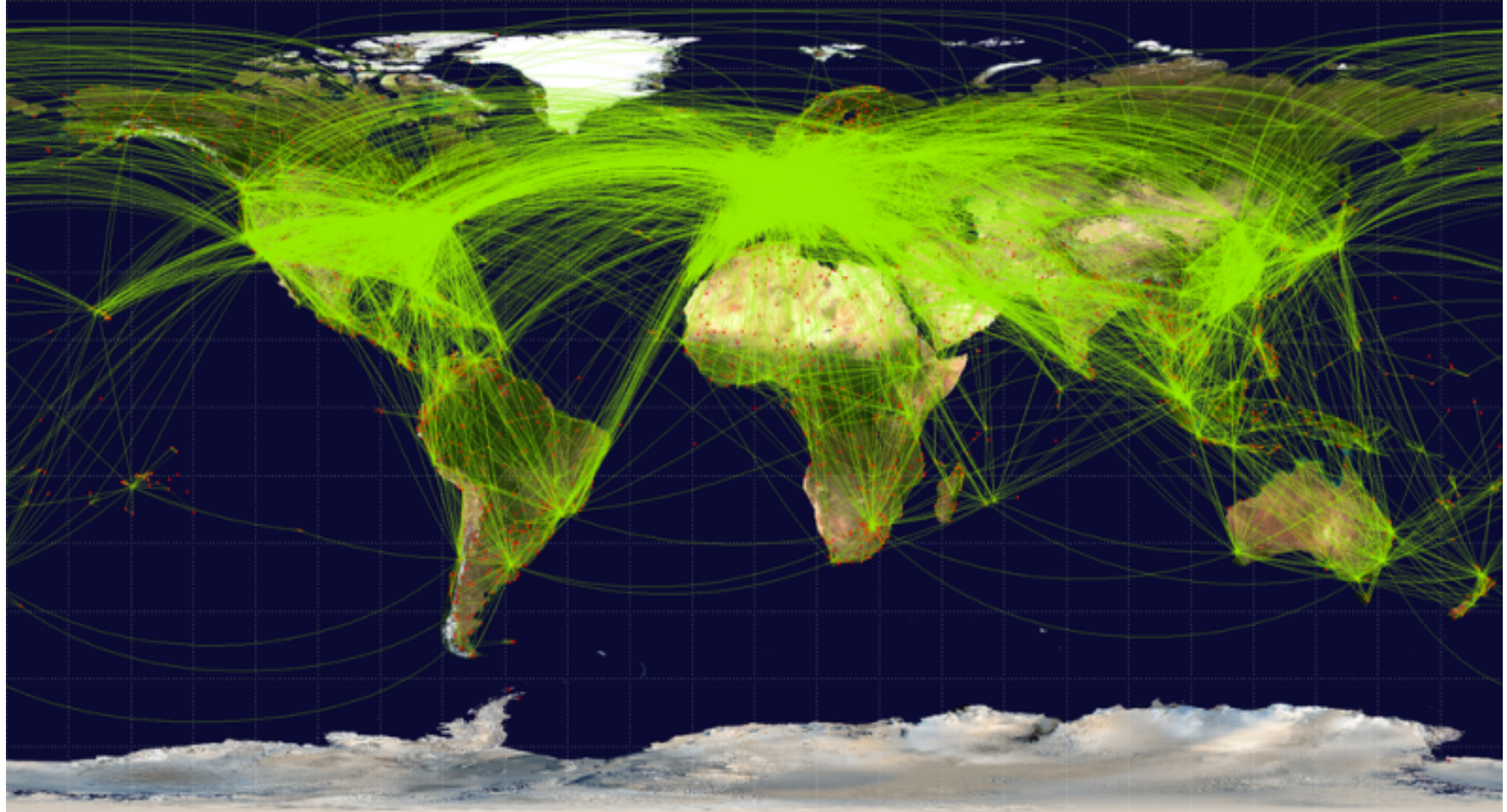
"cycle urbain" des maladies infectieuses

(fièvre jaune, dengue)

11/20 = mégapoles de pays sous-développés ou émergents

◆	Agglomération	◆	Population	◆	Année	◆	Pays
1	Tokyo		42 796 714		(2015)	<input type="checkbox"/>	Japon
2	Jakarta		30 326 103		(2015)	<input type="checkbox"/>	Indonésie
3	Lagos		26 829 561		(2015)	<input type="checkbox"/>	Nigeria
4	Delhi		25 753 486		(2015)	<input type="checkbox"/>	Inde
5	Karachi		25 475 231		(2015)	<input type="checkbox"/>	Pakistan
6	Le Caire		25 439 541		(2015)	<input type="checkbox"/>	Égypte
7	Shanghai		24 256 800		(2015)	<input type="checkbox"/>	Chine
8	Manille		24 697 302		(2014)	<input type="checkbox"/>	Philippines
9	Bombay		24 300 967		(2015)	<input type="checkbox"/>	Inde
10	Séoul		24 220 552		(2015)	<input type="checkbox"/>	Corée du Sud
11	New York		23 632 722		(2015)	<input type="checkbox"/>	États-Unis
12	Mexico		22 879 830		(2015)	<input type="checkbox"/>	Mexique
13	Sao Paulo		21 853 705		(2015)	<input type="checkbox"/>	Brésil
14	Pékin		21 516 000		(2015)	<input type="checkbox"/>	Chine
15	Osaka-Kyoto-Kobé		19 777 590		(2015)	<input type="checkbox"/>	Japon
16	Bangkok		18 927 786		(2015)	<input type="checkbox"/>	Thaïlande
17	Los Angeles		18 550 288		(2015)	<input type="checkbox"/>	États-Unis
18	Calcutta		15 644 040		(2015)	<input type="checkbox"/>	Inde
19	Chongqing		15 294 255		(2015)	<input type="checkbox"/>	Chine
20	Moscou		14 837 510		(2015)	<input type="checkbox"/>	Russie

# Echanges commerciaux internationaux

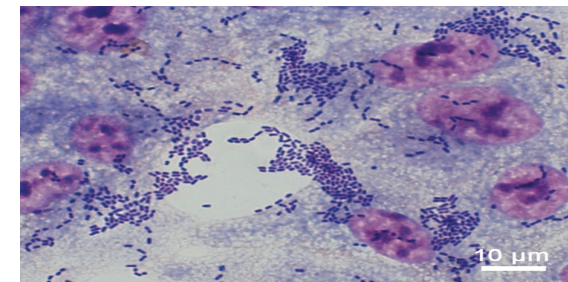
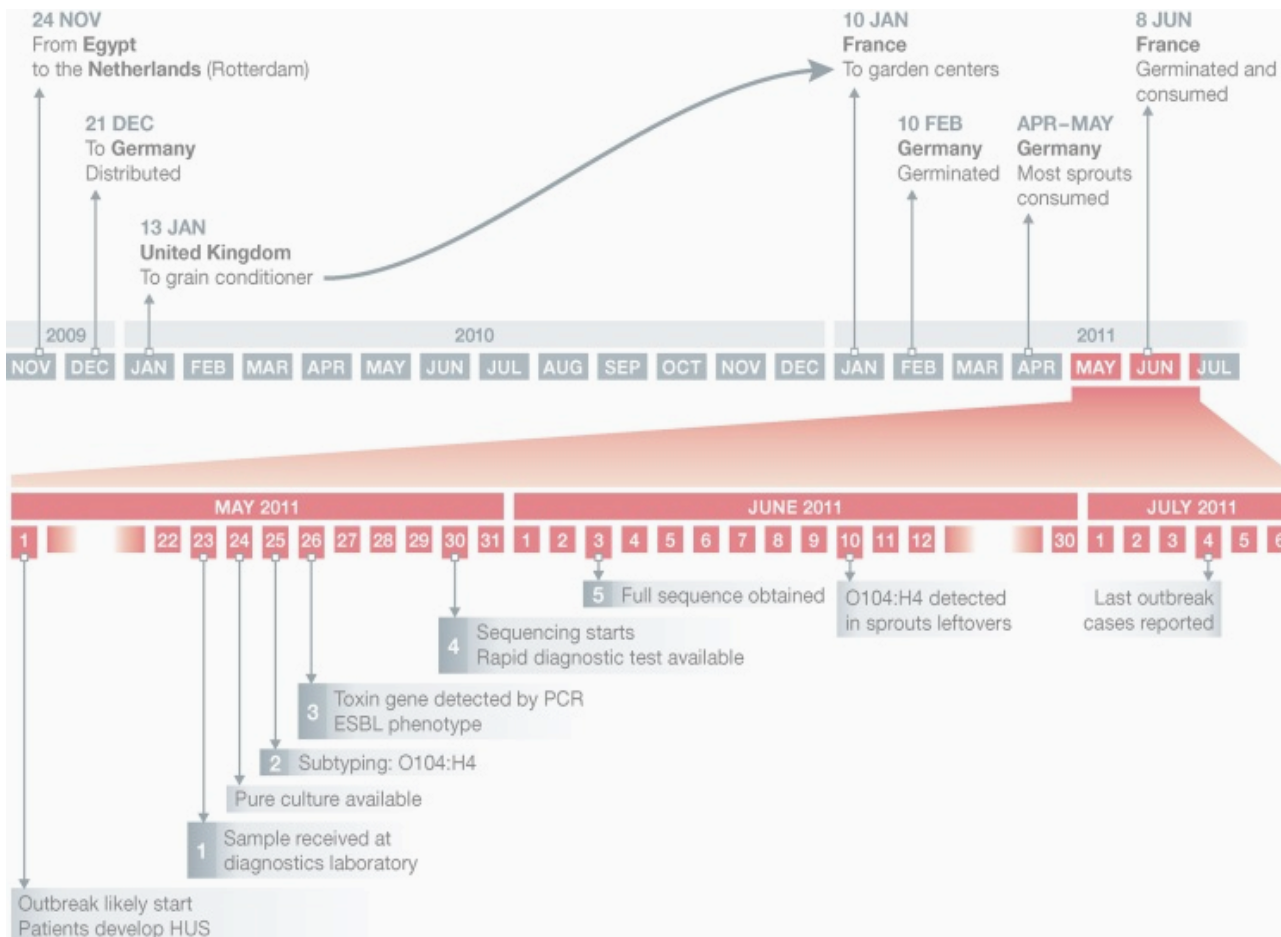


# The enemy within us: lessons from the 2011 European *Escherichia coli* O104:H4 outbreak

Helge Karch, Erick Denamur, Ulrich Dobrindt, B. Brett Finlay, Regine Hengge, Ludgers Johannes, Eliora Z. Ron, Tone Tønjum, Philippe J. Sansonetti, Miguel Vicente

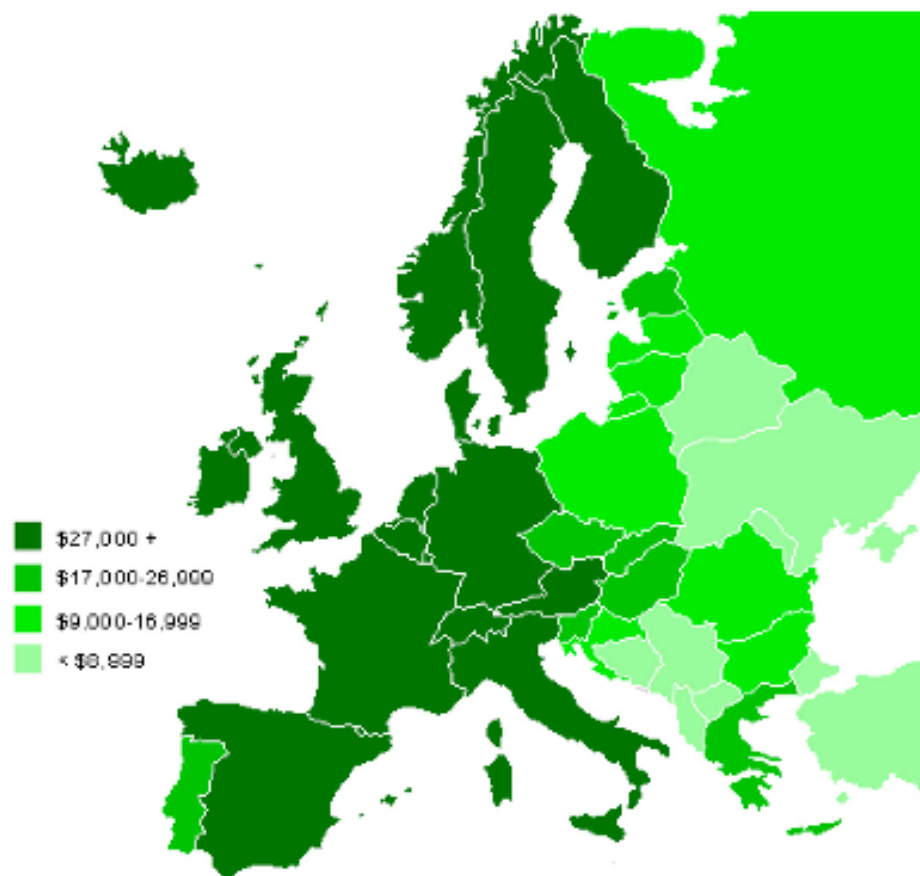
EMBO  
Molecular Medicine

PDF Share Export Print



Cases (deaths) May 1 – July 4

# Maladies infectieuses et pauvreté en Europe



Même dans les 27 pays de l'Union Européenne qui réunit les pays européens aux PIB les plus élevés, un pourcentage de citoyens de l'ordre de 16 % vit au dessous du seuil de pauvreté défini comme 60 % de la médiane des revenus de leur pays. De plus environ 20 % des enfants de l'Union Européenne vivent dans la pauvreté.

# Précarité, couverture sociale et couverture vaccinale : enquête chez les enfants consultant aux urgences pédiatriques

Relationship between precariousness, social coverage, and vaccine coverage: Survey among children consulting in pediatric emergency departments in France

N. Bouhamam<sup>a</sup>, R. Laporte<sup>a,\*</sup>, A. Boutin<sup>b</sup>, M. Uters<sup>b</sup>, V. Bremond<sup>b</sup>, G. Noel<sup>c</sup>, P. Rodier<sup>c</sup>, P. Minodier<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup> Service d'urgences des enfants, CHU Nord, AP-HM, chemin des Bourrely, 13915 Marseille cedex 20, France

<sup>b</sup> Service d'urgences des enfants, CHU Timone-Enfants, AP-HM, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France

<sup>c</sup> Médecins du Monde, 13003 Marseille, France

<sup>d</sup> UMR MD3, université de la Méditerranée, 13005 Marseille, France

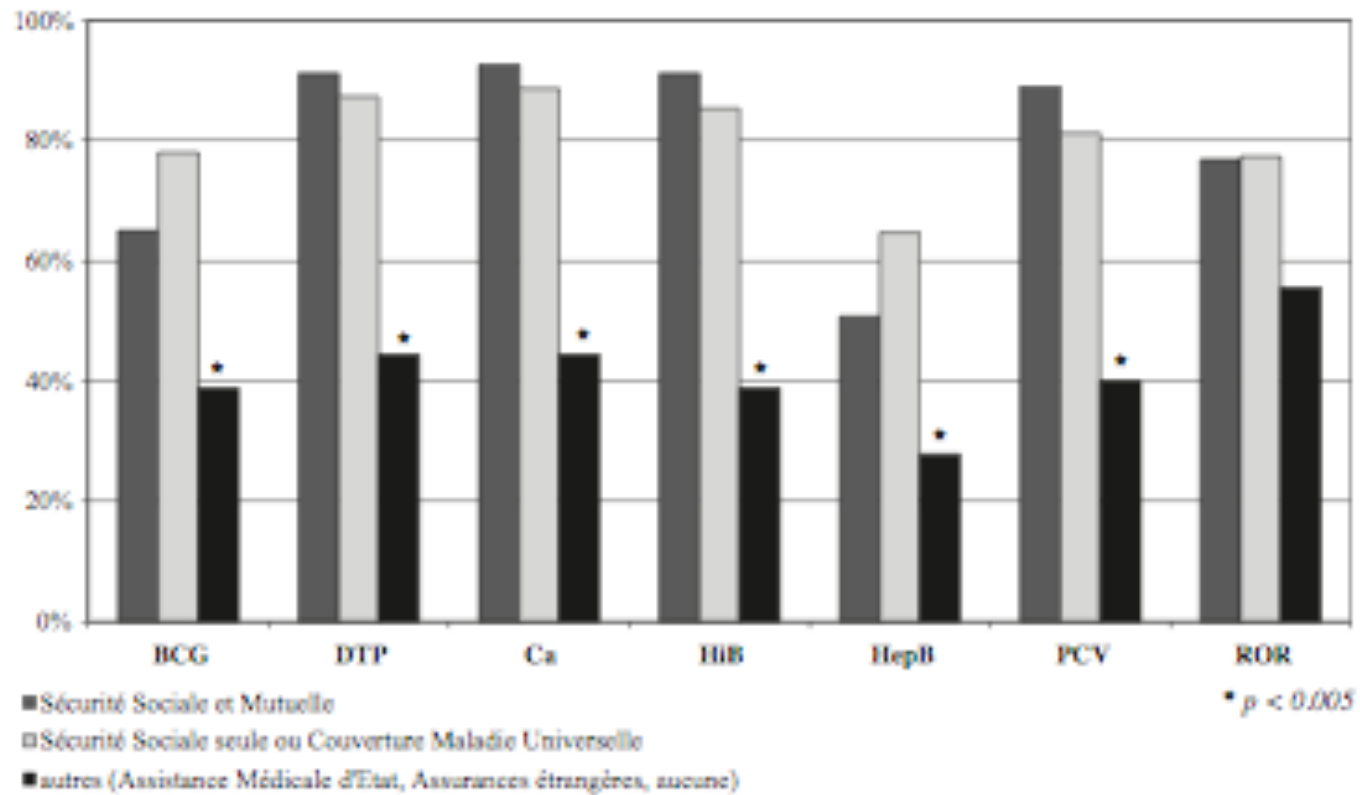
# France



Archives de Pédiatrie, 2012



# Couverture vaccinale fonction de la couverture sociale



# W Mass gatherings medicine: international cooperation and progress



Jeux Olympiques de Londres, été 2012



Pélerins autour de la Ka'aba pendant la fête du Hajj à La Mecque, Arabie Saoudite

# Surveillance/prophylaxie émergence infectieuses, pèlerinage de La Mecque

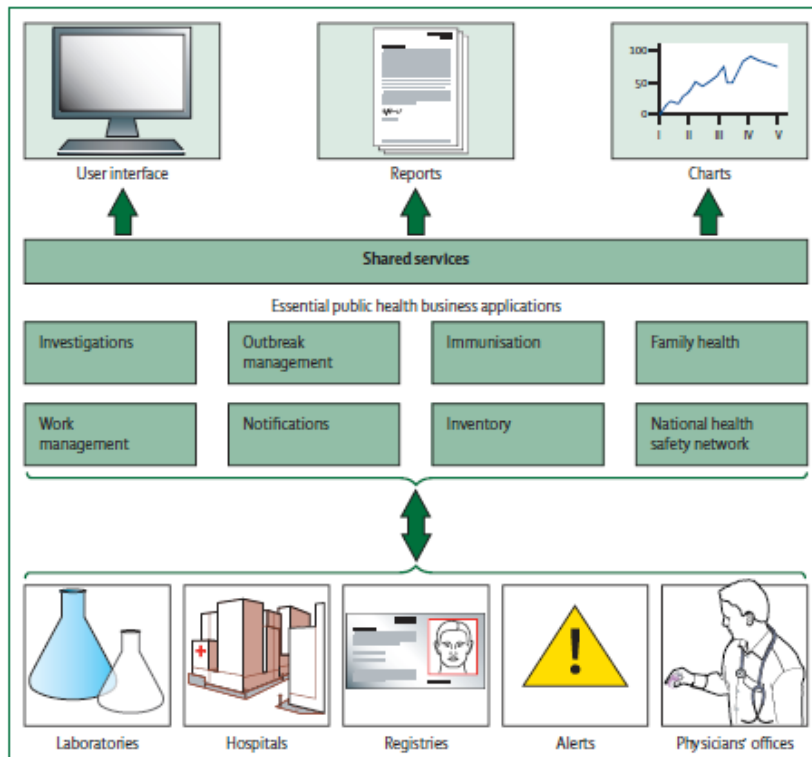


Figure 3: Web-based health-care surveillance network

## Méningite à méningocoque

Vaccination A,C

Vaccination A,C,Y,W135

A

W135

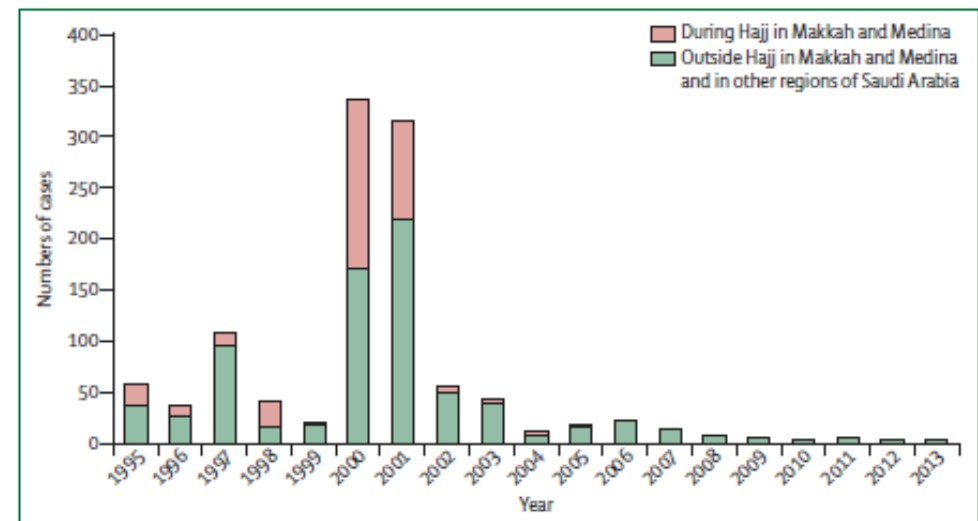
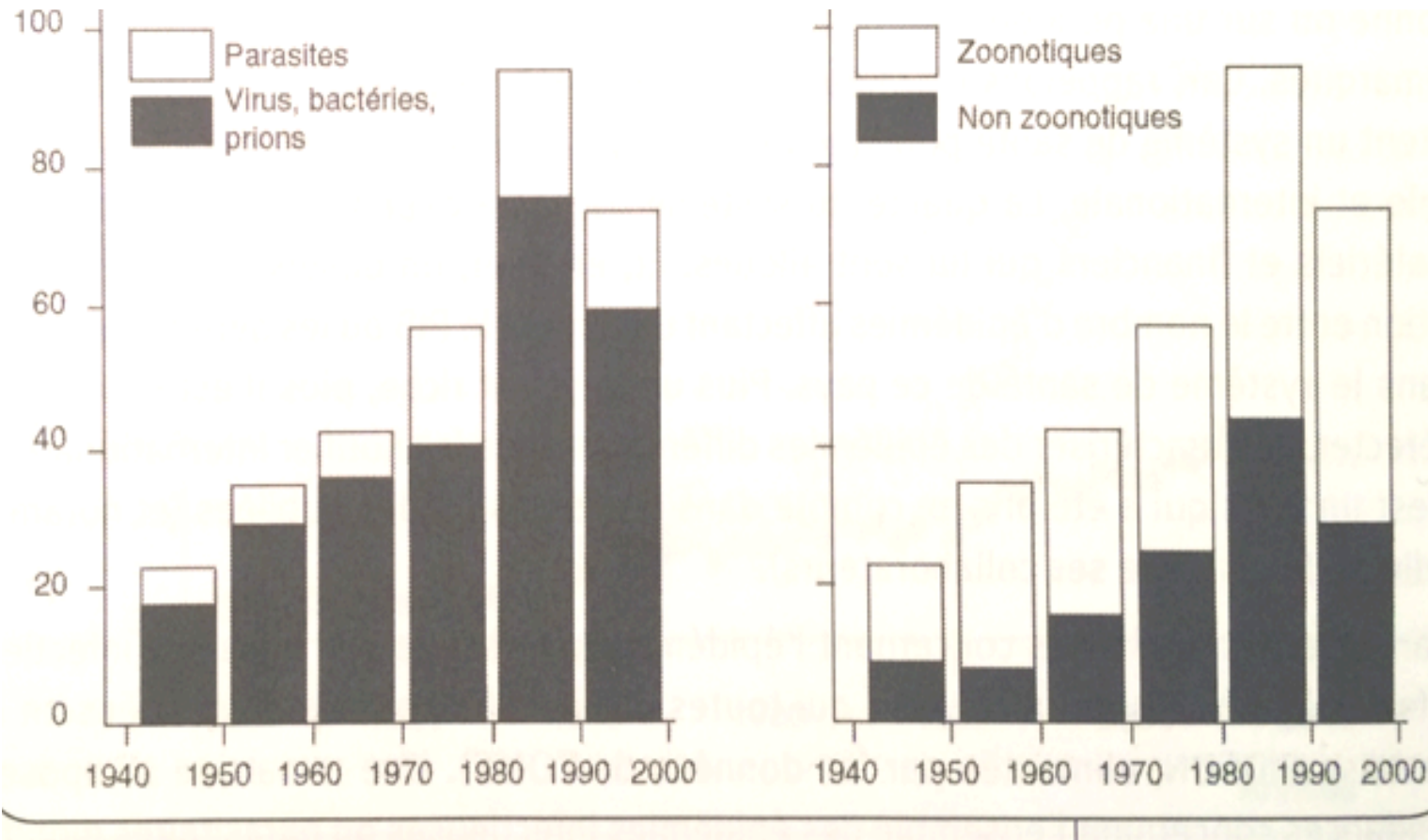


Figure 4: Number of cases of invasive meningococcal disease linked to Hajj from 1995 to 2013



Figure 1. Evolution du nombre de maladies infectieuses émergentes de 1940 à 2000, suivant le type d'agents pathogènes (à gauche)

## Evolution nombre maladies infectieuses émergentes 1940-2000



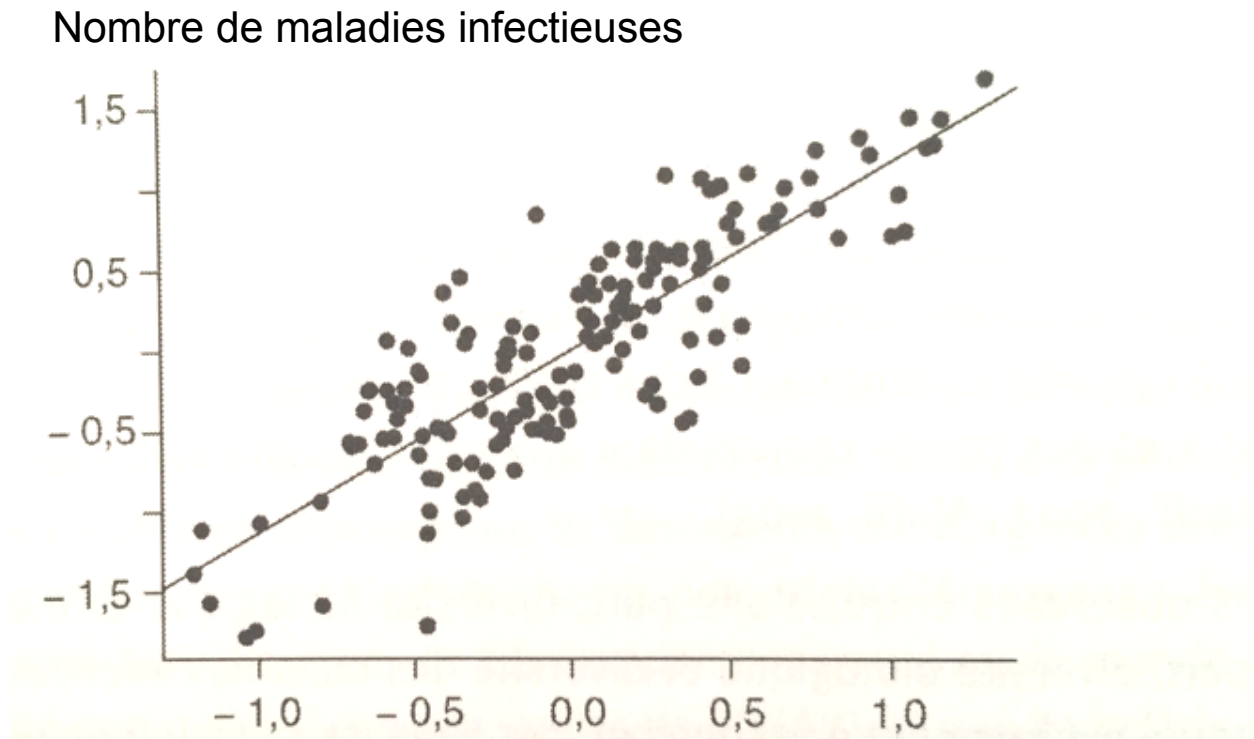
**Prédominance de virus et de bactéries,  
prédominance de zoonoses touchant surtout les animaux sauvages  
"One world, one health" (FAO & OIE)**

Morand, Emergence de maladies infectieuses, Editions Quae  
D'après Jones et al. 2008. Nature

# Emergence et biodiversité

Les zones d'émergence maximale sont marquées par la combinaison:

- d'une plus grande biodiversité animale et végétale
- d'une plus grande diversité culturelle (ex. diversité linguistique)
- d'une plus grande diversité en maladies infectieuses endémiques



Richesse en espèces de mammifères  
et d'oiseaux

D'après Morand et coll. 2014

# Perte de biodiversité et émergence

Une perte de biodiversité peut aussi – paradoxalement - donner lieu à une plus grande richesse en maladies infectieuses émergentes

Raisons possibles:

**Perte "effet de dilution"**: la richesse / diversité de la faune locale crée autant de situations d'impasse où le pathogène potentiel se "dilue" dans des espèces incompetentes qui ne pourront servir de réservoir.

En cas de maladie transmise par un vecteur (tique, arthropode) se nourrissant de manière indiscriminée sur ces espèces, leur capacité de transmission sera d'autant restreinte:

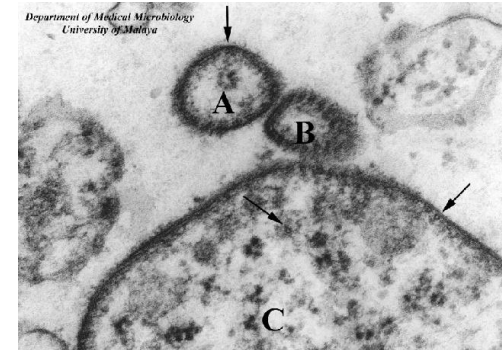
Maladie de Lyme, virus West Nile et Hantavirus (Keesing et coll. 2010)

**Augmentation des interactions homme, faune domestique et faune sauvage**: Intensification de l'agriculture et de l'élevage (ex: émergence du virus Nipah en Malaisie)

# Animaux réservoirs, animaux intermédiaires, vecteurs

Daszak P., et coll. 2006. The emergence of Nipah and Hendra virus. In Disease ecology: community structure and pathogens dynamics. Oxford Press.

Virus Nipah = paramyxovirus, proche virus Hendra identifié en 1994 en Australie (chevaux et homme)  
Encéphalites mortelles et infiltrats pulmonaires chez les éleveurs de porcs en Malaisie (1998-1999)  
Epidémie chez employés d'abattoirs à Singapour (1999)  
Identifié en 1999 à l'Université de Malaisie (Lim et coll. 1999. Singapore Med J)  
1,1 million de porcs abattus



## Contamination des porcs ?

- September 1998 – May 1999
- 283 human cases of acute encephalitis
  - 109 deaths
  - Case fatality ratio 39%
- Paul Chua isolated a novel paramyxovirus from a patient in Sungai Nipah village

# Animaux réservoirs, animaux intermédiaires, vecteurs

La chauve-souris, réservoir animal naturel

## Virus Nipah en Malaisie:

Déforestation massive

Occupation des territoires gagnés sur la forêt

- Agriculture intensive (vergers, palmier dattiers, manguiers)

- Développement de l'élevage intensif du porc

Coexistence fréquente des deux facteurs

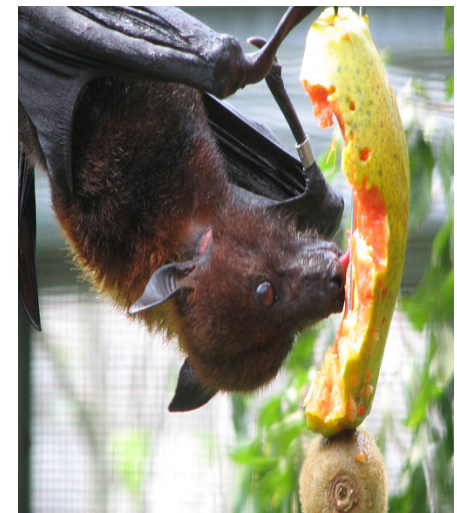
Chauve-souris (*Pteropus*) = grande roussette

("fruit bat") réservoir naturel du virus Nipah

Migration vers les zones de verger, infection

des porcs devenant réservoir animal

secondaire, infection humaine



## Bangladesh: autre émergence du virus Nipah, autre mode de transmission

- Late November through March 2010-2014
  - Sap harvesters cut a tap into the tree
    - In the evening they place a clay pot under the tap
    - Each morning the pot is removed
  - Most sap is made into molasses
  - Some sold fresh early in the morning
    - A local delicacy



Bangladesh, 2 districts  
14 infections par virus Nipah  
8 décès  
Epidémiologie + anthropologie  
Consommation de sève de palmier  
(existe fermentée = Tari, même récolte)

- Identified tree 500 meters from *P. giganteus* roost
- Mounted silent infrared wildlife camera
- 49 bats visited the tree
  - 26 drank sap from the shaved part of the tree



Photo by Salah Uddin Khan

# Sciences sociales à intégrer/comportements humains

**Intérêt de comprendre les comportements humains, sociaux et culturels qui sous-tendent l'émergence**

**Intérêt tout aussi essentiel d'analyser les comportements humains, sociaux et culturels face à l'émergence une fois survenue et reconnue**

Socio-anthropologie duale:

Les populations dans l'inquiétude voire la peur

- Celles directement concernées par l'épidémie
- Celles qui même à distance ont compris que la globalisation du monde moderne peut à terme les exposer

Les attitudes réactives aux mesures de prévention: isolement, vaccination (H1N1)...

Les intervenants: personnel soignant, chercheurs

Ethique de la recherche clinique en période de crise

- Sécurité des approches préventives et thérapeutiques (Sansonetti. 2015. Le retour des Epidémies, PUF)
- Equité scientifique Nord-Sud: partage des données, publications, formation, durabilité (Costello & Zumla. 2000. BMJ)
- Recherche du scoop (premier à publier)

# Trois stades de l'émergence d'une épidémie, surtout virale

Parrish, C.R. et coll.2008. Microb. & Mol. Biol. Rev., 72:457-470

1 - Episode (accidentel) d'infection d'un nouvel hôte sans transmission secondaire. Notion de « spill over » (débordement) et de « dead end » (impasse infectieuse)

2 - Débordements successifs donnant lieu à une chaîne locale/limitée de transmission dans la nouvelle population touchée.

L'épidémie potentielle s'éteint spontanément

Notion d'«outbreak » (flambée)

3 - L'épidémie s'installe, voire se transforme en pandémie du fait d'une transmission très efficace au sein de la nouvelle population hôte

Des variables peuvent affecter le processus d'émergence à chacune de ces trois étapes:

- Le type et l'intensité du contact entre le réservoir (donneur) du virus et le nouvel hôte (receveur)
- Les barrières de l'hôte à l'infection (cellulaires, tissulaires, d'organe), combinées aux facteurs viraux permettant l'infection efficace du nouvel hôte
- Les déterminants du passage efficace de nouvel hôte à nouvel hôte (mode de contamination, vecteur)



# Mesurer le potentiel de développement d'une épidémie

## $R_0$ = Taux de reproduction de base ou Seuil épidémique

Nombre moyen d'infections secondaires produites lorsqu'un individu infecté est introduit dans une population où l'ensemble des individus sont sensibles  
Synthétise le potentiel de transmission d'un agent infectieux par un individu durant toute la période de son infection au début d'une épidémie

$R_0 > 1$ : survenue d'une épidémie

$R_0 < 1$ : extinction de l'épidémie potentielle

$$R_0 = p \times c \times D$$

$p$  = probabilité de transmission de l'infection au cours d'un contact

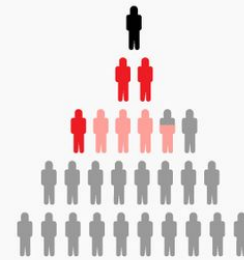
$c$  (en personnes par jour) = nb moyen de contacts par unité de temps

$D$  (en jours) = durée moyenne de la phase infectieuse

$\lambda$  = taux de croissance (vitesse à laquelle le nombre de cas augmente)

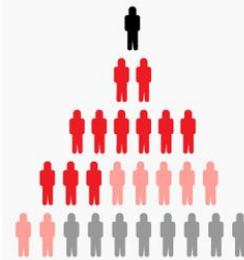
$\Omega$  = Fraction de la population infecté

# Mesurer le potentiel de développement d'une épidémie

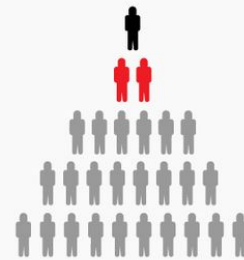


**ZIKA**  
**3-6.6**

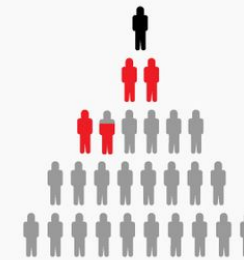
\*An early estimate based on the Colombia outbreak in 2015



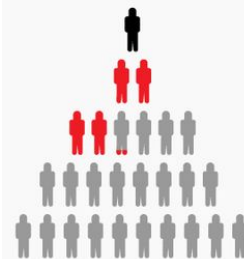
**MEASLES**  
**11-18**



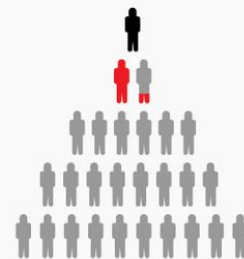
**EBOLA**  
**2**



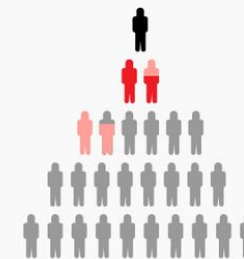
**HIV**  
**3.6-3.7**



**CHIKUNGUNYA**  
**4.1**



**SEASONAL FLU**  
**1.3**



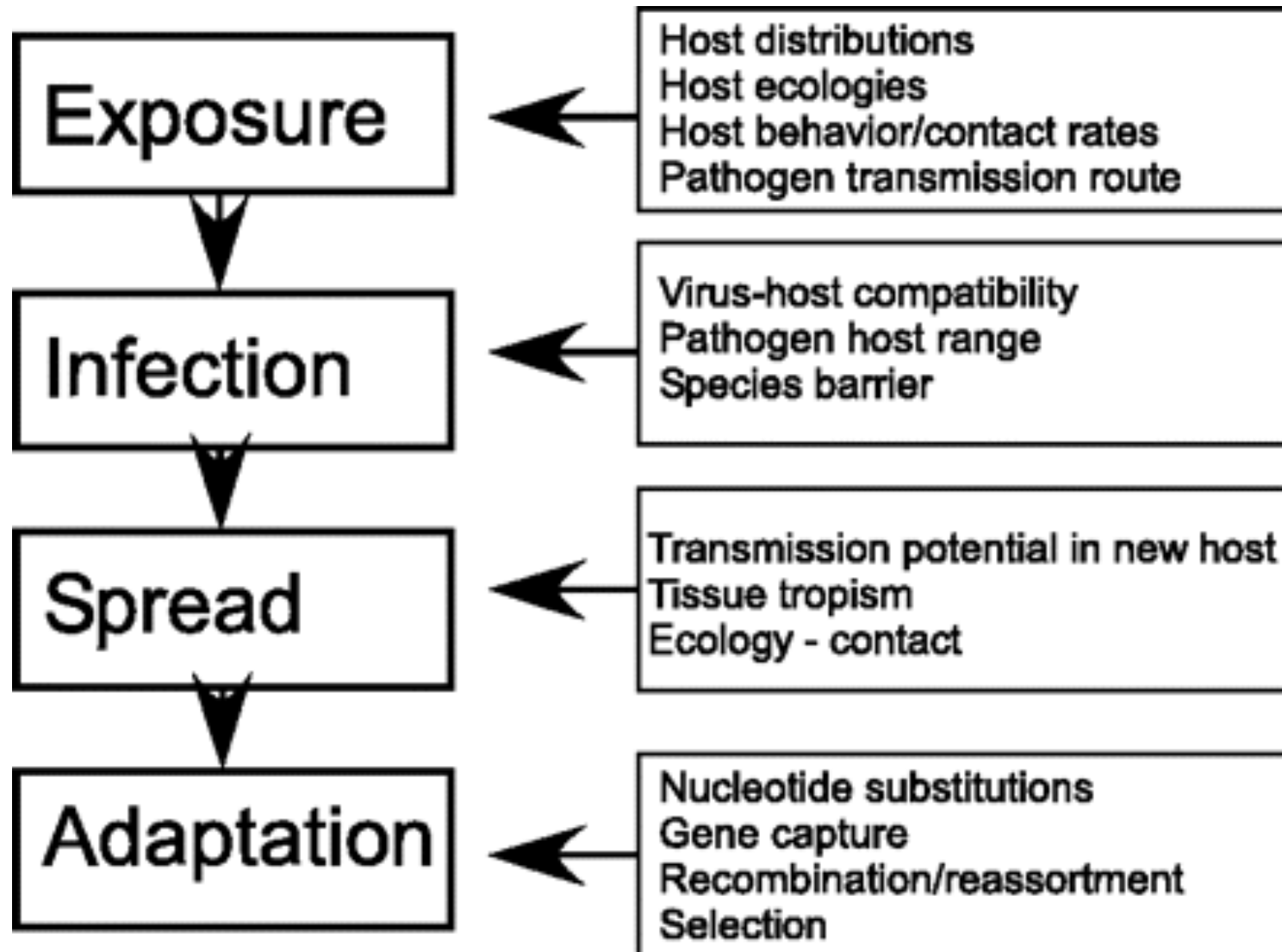
**NOROVIRUS**  
**1.6-3.7**

\*An estimate based on Réunion Island in 2006

SOURCES: Travel Medicine, PLOS One, JAMA Pediatrics, MDPI, NCBI, New England Journal of Medicine, "The Spread and Control of Norovirus Outbreaks Among Hospitals in a Region"

- Grippe espagnole (1918):  $R_0 = 2-3$
- Grippe (1957 & 1968):  $R_0 = 1,5-2$
- Tuberculose:  $R_0 = 10 !$

Etapes dans l'émergence d'un virus suite à un changement d'hôte : « cahier des charges » de l'émergence



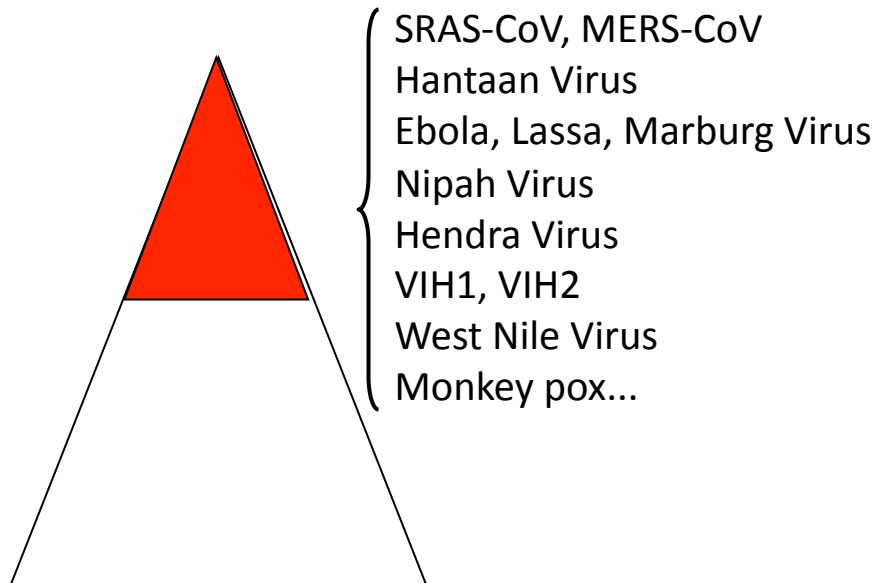
# Les nouveaux virus

L'essentiel des nouveaux virus émergents est issu du monde animal, en particulier des animaux sauvages

**Epizootie** = Maladie qui frappe simultanément un grand nombre d' animaux de même espèce ou d'espèces différentes (panzootie)

Parfois infraclinique chez l'animal, hautement pathogène chez l'homme après saut d'espèce

(VIH singe/homme)



Ces virus étaient souvent inconnus, ou virtuellement inconnus avant leur apparition chez l'homme.

Ils ne représentent qu'une petite fraction des espèces virales animales avec lesquelles l'homme entre en contact

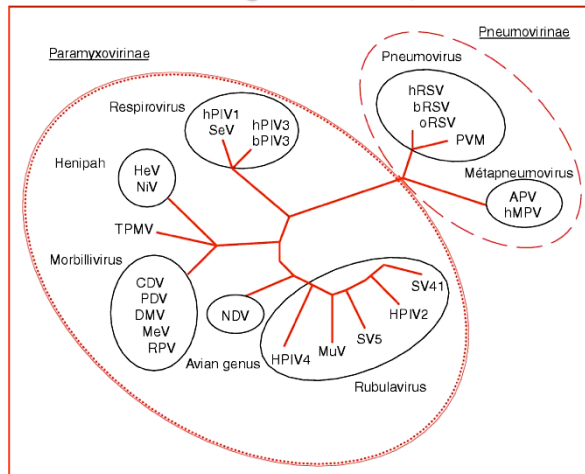
[HOME](#)[ARTICLES & MULTIMEDIA ▾](#)[ISSUES ▾](#)[SPECIALTIES & TOPICS ▾](#)[FOR AUTHORS ▾](#)[CME >](#)

ORIGINAL ARTICLE

## Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome

Christian Drosten, M.D., Stephan Günther, M.D., Wolfgang Preiser, M.D., Sylvie van der Werf, Ph.D., Hans-Reinhard Brodt, M.D., Stephan Becker, Ph.D., Holger Rabenau, Ph.D., Marcus Panning, M.D., Larissa Kolesnikova, Ph.D., Ron A.M. Fouchier, Ph.D., Annemarie Berger, Ph.D., Ana-Maria Burguière, Ph.D., Jindrich Cinatl, Ph.D., Markus Eickmann, Ph.D., Nicolas Escriou, Ph.D., Klaus Grywna, M.Sc., Stefanie Kramme, M.D., Jean-Claude Manuguerra, Ph.D., Stefanie Müller, M.Sc., Volker Rickerts, M.D., Martin Stürmer, Ph.D., Simon Vieth, Hans-Dieter Klenk, M.D., Albert D.M.E. Osterhaus, Ph.D., Herbert Schmitz, M.D., and Hans Wilhelm Doerr, M.D.

N Engl J Med 2003; 348:1967-1976 | May 15, 2003 | DOI: 10.1056/NEJMoa030747



**SRAS CoV:** la chauve souris (*Rhinolophus sinicus*) est sans doute le réservoir primaire qui a permis la transmission du virus à la Civette (*Paguma larvata*) et à l'homme

BRIEF REPORT

## Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia

Ali Moh Zaki, M.D., Ph.D., Sander van Boheemen, M.Sc., Theo M. Bestebroer, B.Sc.,  
Albert D.M.E. Osterhaus, D.V.M., Ph.D., and Ron A.M. Fouchier, Ph.D.

### SUMMARY

A previously unknown coronavirus was isolated from the sputum of a 60-year-old man who presented with acute pneumonia and subsequent renal failure with a fatal outcome in Saudi Arabia. The virus (called HCoV-EMC) replicated readily in cell culture, producing cytopathic effects of rounding, detachment, and syncytium formation. The virus represents a novel betacoronavirus species. The closest known relatives are bat coronaviruses HKU4 and HKU5. Here, the clinical data, virus isolation, and molecular identification are presented. The clinical picture was remarkably similar to that of the severe acute respiratory syndrome (SARS) outbreak in 2003 and reminds us that animal coronaviruses can cause severe disease in humans.

Middle East respiratory syndrome = MERS-CoV

## D'un Coronavirus à l'autre...

Seconde introduction d'un Coronavirus hautement pathogène pour l'homme  
**SRAS-CoV** (2003) puis **MERS-CoV** (2012)

Fièvre élevée, toux, infection respiratoire aiguë, possiblement insuffisance respiratoire aiguë et syndrome de dysfonction pluri-organes.

Mortalité jusqu'à 30 %

Quatre fois le taux de mortalité moyen du SRAS.

Environ 1500 cas rapportés depuis 2012 sur l'ensemble de la planète

Un réservoir rapidement envisagé = dromadaires. Des cas dans le contexte de contact avec ces animaux dans les régions où ils sont endémiques et en contact étroit avec la population humaine

Des cas à distance disséminés par les voyages aériens intercontinentaux

Récente survenue d'épidémies de "super spreaders" dans un hôpital en Corée du Sud: infections nosocomiales retrouvées aussi en Arabie Saoudite

de Wit et coll. 2016. Nature Rev Microbiol  
Durai et coll. 2015. Exp & Mol Med





[HOME](#)[ARTICLES & MULTIMEDIA ▾](#)[ISSUES ▾](#)[SPECIALTIES & TOPICS ▾](#)[FOR AUTHORS ▾](#)**ORIGINAL ARTICLE**

BRIEF REPORT

## Evidence for Camel-to-Human Transmission of MERS Coronavirus

Esam I. Azhar, Ph.D., Sherif A. El-Kafrawy, Ph.D., Suha A. Farraj, M.Sc., Ahmed M. Hassan, M.Sc., Muneera S. Al-Saeed, B.Sc., Anwar M. Hashem, Ph.D., and Tariq A. Madani, M.D.

N Engl J Med 2014; 370:2499-2505 | [June 26, 2014](#) | DOI: 10.1056/NEJMoa1401505

We describe the isolation and sequencing of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) obtained from a dromedary camel and from a patient who died of laboratory-confirmed MERS-CoV infection after close contact with camels that had rhinorrhea. Nasal swabs collected from the patient and from one of his nine camels were positive for MERS-CoV RNA. In addition, MERS-CoV was isolated from the patient and the camel. The full genome sequences of the two isolates were identical. Serologic data indicated that MERS-CoV was circulating in the camels but not in the patient before the human infection occurred. These data suggest that this fatal case of human MERS-CoV infection was transmitted through close contact with an infected camel.

# Réservoir du MERS-CoV

Réservoir souche infectant l'homme = chameau/dromadaire

Sérologie MERS-CoV chameaux positive depuis au moins 30 ans chez chameaux  
Péninsule Arabique, Corne de l'Afrique et même dans le Maghreb  
(Corman et coll. 2014. J Virol)

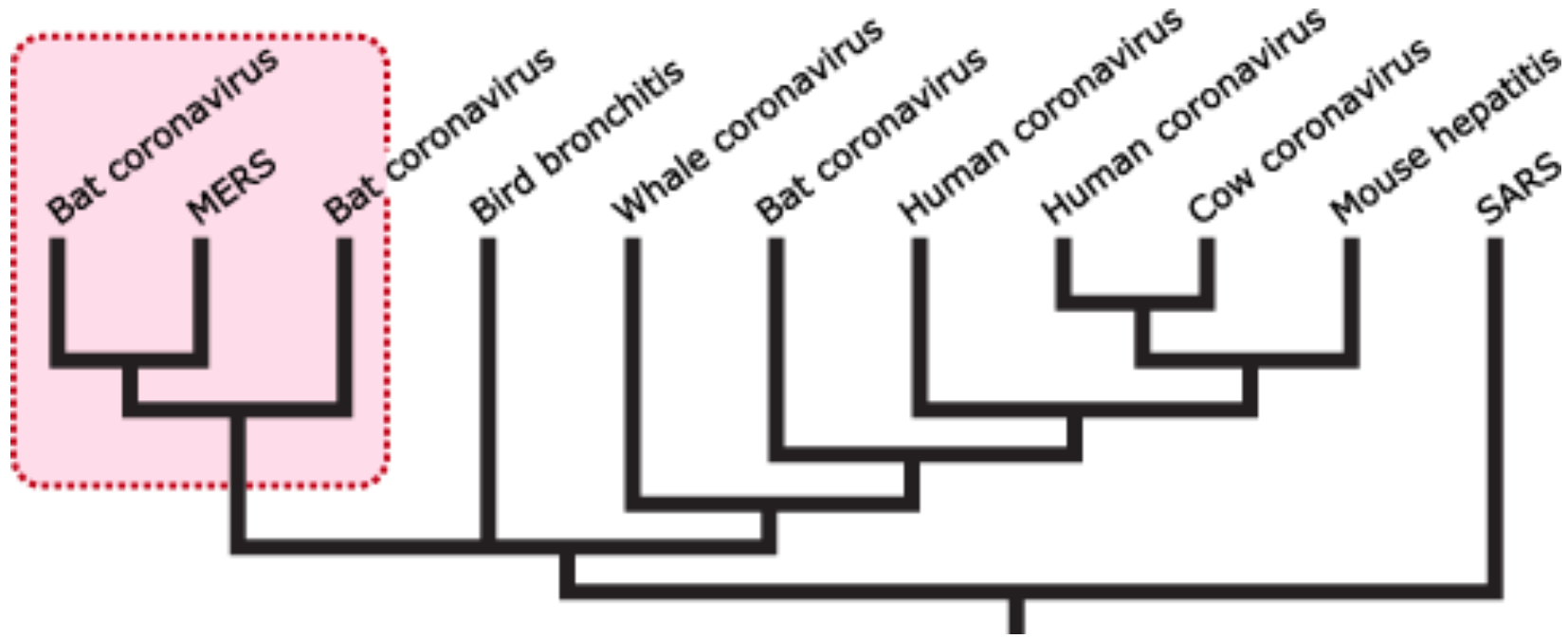
Le chameau joue probablement le rôle du porc dans la grippe comme réservoir  
permettant amplification et réarrangements génétiques assurant les phénomènes  
d'émergence

Proximité homme-dromadaire +++ dans la péninsule arabique: animal domestique =  
bête de somme, animal de compagnie, courses, abattage: source de viande et règle  
coutumière religieuse (30 000 dromadaires abattus en périodes de Hajj)

Difficile à éradiquer

Chez l'homme, la cartographie sérologique dépasse largement les zones où sont  
observés des cas graves/mortels

Formes bénignes/infracliniques



Chauve-souris réservoir naturel ?  
Chameau réservoir secondaire devenu primaire...

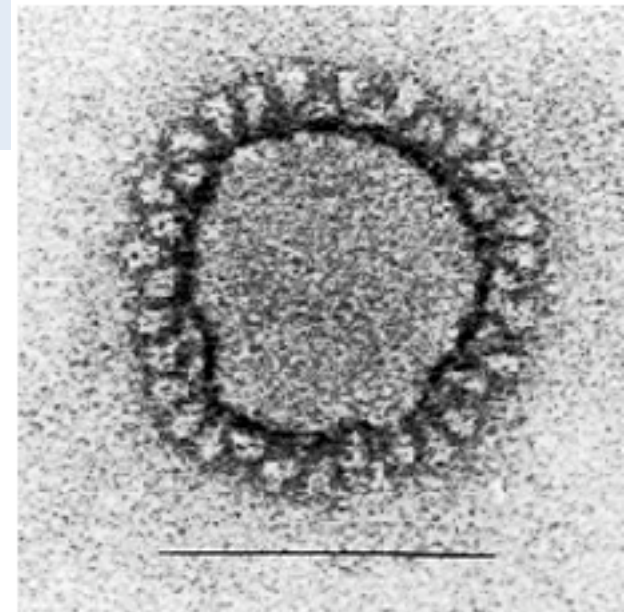
Possibilité d'une transmission au chameau par la chauve-souris *Neoromicia capensis* porteuse d'un CoV (NeoCoV) très proche du MERS-CoV chameau/homme

Même structure génomique et 85% d'identité au niveau nucléotidique = même espèce

Variation correspond à la sous-unité S1 codant pour la protéine "spike"

Mutations/recombinaison ayant permis l'adaptation/établissement et l'émergence chez le chameau ?

Transition Neo-CoV vers MERS-CoV s'est probablement située en Afrique Sub-saharienne/ Corne de l'Afrique à partir d'une transmission chauve-souris-chameau

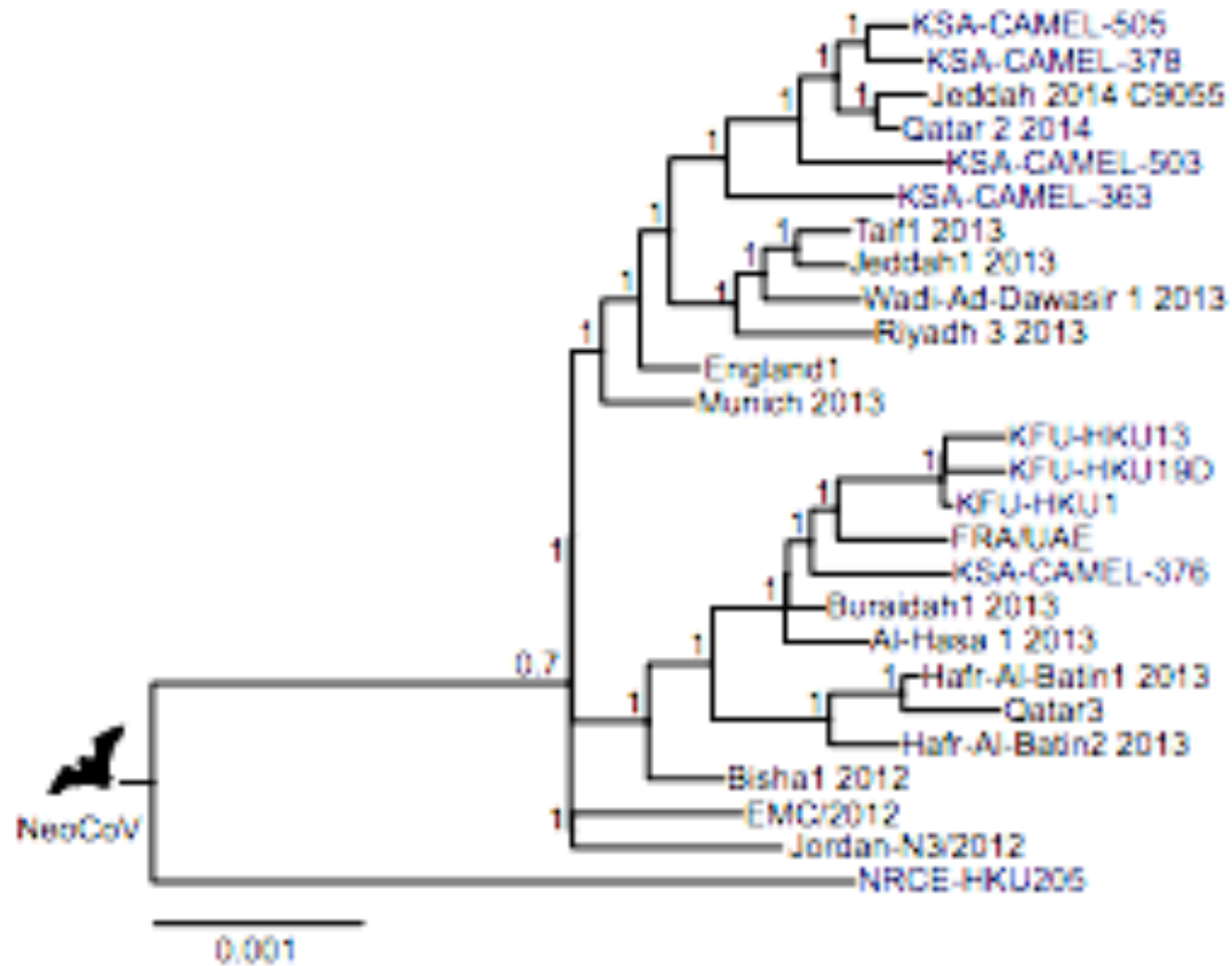


CoV: protéines S1 "spike"



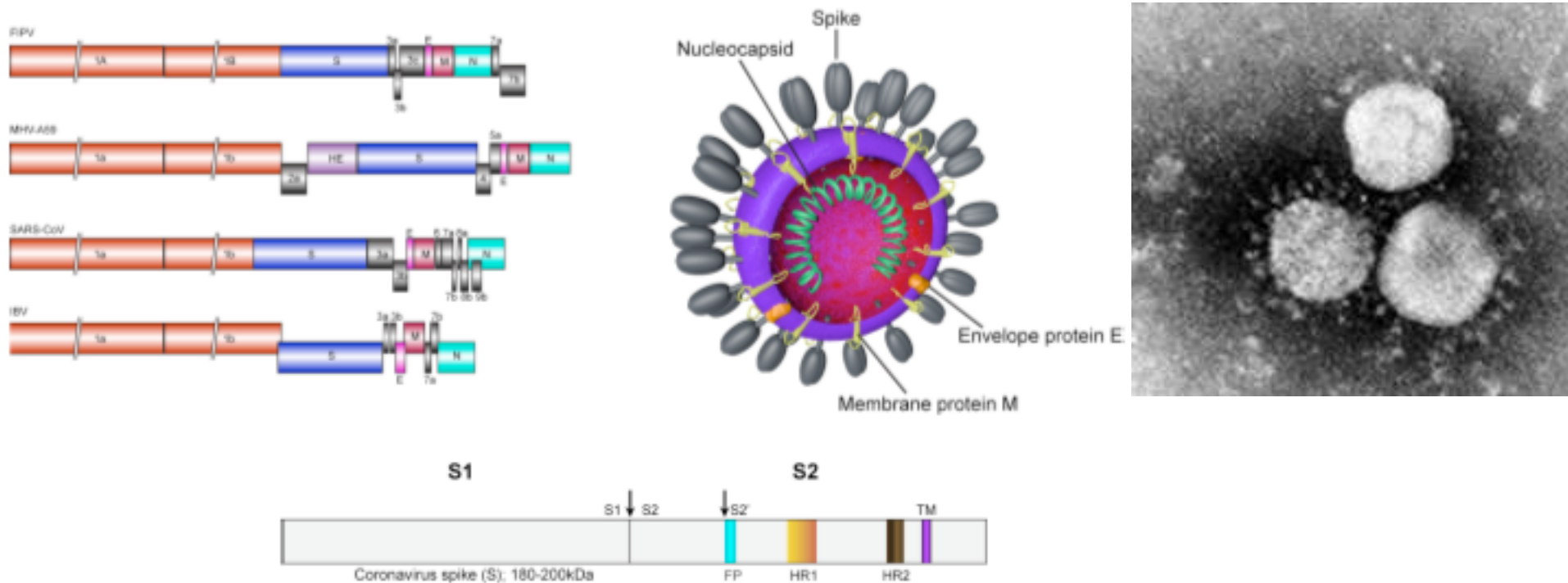
*Neoromicia capensis*

# Neo-CoV souche ancestrale de MERS-CoV





# Protéines de la surface des CoV



L'ectodomain de la protéine "spike" consiste en deux sous-domaines: S1 & S2  
S1 contient le site de reconnaissance/liaison au récepteur cellulaire  
S2 est responsable de la fusion membranaire: peptide de fusion, HR1 & HR2  
Flèche = site de clivage



日本語要約

# Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC

V. Stalin Raj, Huihui Mou, Saskia L. Smits, Dick H. W. Dekkers, Marcel A. Müller, Ronald Dijkman, Doreen Muth, Jeroen A. A. Demmers, Ali Zaki, Ron A. M. Fouchier, Volker Thiel, Christian Drosten, Peter J. M. Rottier, Albert D. M. E. Osterhaus, Berend Jan Bosch & Bart L. Haagmans

[Affiliations](#) | [Contributions](#) | [Corresponding authors](#)

*Nature* **495**, 251–254 (14 March 2013) | doi:10.1038/nature12005

Received 03 December 2012 | Accepted 13 February 2013 | Published online 13 March 2013

## **Récepteur cellulaire MERS-CoV:**

Dipeptidyl-peptidase 4 (CD26)

Glycoprotéine ubiquitaire et exopeptidase à sérine (régulation immunitaire, transduction de signaux, apoptose, régulation du métabolisme du glucose)

Domaine de liaison spike protein S1

## **Récepteur cellulaire SARS-CoV: Angiotensin-converting Enzyme 2 (ACE2)**

Li et coll. 2003. *Nature*



# Cycle comparatif SARS-CoV et MERS-CoV

