

TRANSMISSION DU COVID-19 AUX ANIMAUX DE COMPAGNIE : UN RISQUE À NE PAS NÉGLIGER

COVID-19 TRANSMISSION TO PETS: A RISK NOT TO BE OVERLOOKED

Par *Éric LEROY*⁽¹⁾, *Meriadeg LE GOUIL*⁽²⁾, *Jeanne BRUGÈRE-PICOUX*⁽³⁾
(Note proposée le 29 Mars 2020,
Acceptée le 30 Mars 2020)

Mots clés : COVID-19, SARS, coronavirus, animal de compagnie, chien, chat, chauve-souris.

Keywords : COVID-19, SARS, coronavirus, pet, dog, cat, animal, bat.

L'objectif de cette note est de dresser un état des lieux sur les risques de contamination des animaux de compagnie par les propriétaires dans le contexte épidémique massif qui prévaut aujourd'hui dans le monde, et particulièrement en Europe.

DÉCOUVERTE DE DEUX CHIENS ET D'UN CHAT POSITIFS AU SARS-COV-2

À ce jour, deux chiens et un chat se sont révélés positifs au SARS-CoV-2. Le premier chien est un loulou de Poméranie âgé de 17 ans appartenant à une femme de 60 ans qui développa les premiers symptômes le 12 février 2020 et fut hospitalisée le 24 février. Il regagna ensuite son domicile le 8 mars après une rémission totale des symptômes. Des échantillons de salive et d'écoulement nasal furent collectés sur le chien à trois reprises, le 26 et le 28 février puis le 2 mars 2020, puis analysés par PCR quantitative spécifique. Les trois échantillons furent détectés faiblement positifs, ce qui signifie que les échantillons collectés présentaient une faible charge virale (PRO/AH/EDR> COVID-19 update (30) 6 mars 2020). Par la suite, un dépistage sérologique, réalisé sur un échantillon sanguin collecté le 3 mars, a mis en évidence la présence d'anticorps spécifiques anti-SARS-CoV-2 (PRO/AH/EDR> COVID-19 update (56) 26 mars 2020). Ce résultat indique par conséquent que le chien a été infecté par le virus et a développé une réponse immunitaire spécifique. Le chien est malheureusement décédé le 16 mars 2020, sans jamais avoir présenté des symptômes compatibles avec le COVID-19. Le décès a été attribué aux déficiences rénales et cardiaques de

cet animal très âgé. Les faibles valeurs de PCR suggèrent que le chien a développé une infection faiblement productive et ne permettent pas d'attester la contagiosité des échantillons biologiques collectés chez le chien. Le deuxième chien est un berger allemand appartenant à un résidant germanique vivant à Hong Kong et malade depuis le début du mois de mars. Dès que le propriétaire fut confirmé positif à l'infection COVID-19, le chien fut testé et placé en quarantaine en compagnie d'un autre chien de la même résidence. Là aussi, le chien fut testé positif par PCR quantitative et, à la date du 25 mars, n'avait toujours pas développé de signe clinique (PRO/AH/EDR> COVID-19 update (45) 19 mars 2020). Les séquences virales obtenues chez le chien et chez son propriétaire se sont avérées identiques, confortant l'hypothèse d'une contamination entre l'animal et son propriétaire. Par ailleurs, l'autre chien de race mixte n'a pas exprimé de maladie et la détection d'ARN par PCR s'est révélée négative. Comme pour le premier chien, l'infection du berger allemand s'est révélée faiblement productive et probablement non contagieuse. Enfin, un chat appartenant à une personne contaminée par le SARS-CoV-2, a développé des symptômes digestifs (anorexie, diarrhée, vomissements) et respiratoires (toux, respiration difficile) une semaine après le retour d'Italie de son propriétaire. La réalisation de test de PCR conventionnelle, qualitative, a permis de détecter de l'ARN de SARS-CoV2 à partir d'échantillons successifs de matières fécales et de liquides gastriques. Cette présence du SARS-CoV2 a été confirmée par séquençage à haut débit. Bien que ces résultats mettent clairement en évidence la présence d'ARN viral, des analyses de PCR quantitative et des tests sérologiques devront être impérativement

(1) Directeur de Recherche, UMR MIVEGEC IRD-CNRS-UM, Institut de Recherche pour le Développement (IRD) 911, Avenue Agropolis 34394 Montpellier (France),
Courriel : eric.leroy@ird.fr

(2) GRAM 2.0, Université de Caen, Université de Rouen, Esplanade de la Paix, 14000 Caen (France),
Courriel : meriadeg.legouil@normandie-caen.fr

(3) Professeur honoraire, École Nationale vétérinaire d'Alfort, 20 rue Edmond Nocard, 94700 Maisons-Alfort (France),
Courriel : jeanne.brugere@wanadoo.fr

mis en œuvre pour interpréter avec exactitude cette observation. En outre, ces seuls résultats de PCR qualitative ne permettent pas à l'heure actuelle d'associer les symptômes observés chez le chat à une infection COVID-19. Neuf jours après le début des signes cliniques, l'état général s'est amélioré. Ce troisième cas ne permet pas non plus de conclure à une infection productive ni à la contagiosité de l'animal. À la publication de cet article, nous apprenons qu'un deuxième chat appartenant à un propriétaire vivant à Hong Kong a également été détecté positif au SARS-CoV-2. De même, le virus a également été retrouvé chez un autre félin, un tigre du zoo de New York, sans pour autant avoir développé de symptômes.

UN CONTEXTE ÉPIDÉMIQUE MASSIF FAVORABLE À LA TRANSMISSION AUX ANIMAUX DE COMPAGNIE

Le nombre considérable de personnes infectées en Europe soulève fatalement la question de la contamination des animaux de compagnie, et particulièrement celle des chiens et des chats hébergés dans un grand nombre de familles. En effet, une étude Facco/TNS Sofres, réalisée en 2016 auprès de 14 000 foyers représentatifs des ménages français, rapporte que la France abrite une population d'environ 7,3 millions de chiens et 13,5 millions de chats, et qu'environ 50% des foyers possèdent au moins un chien ou un chat. Compte tenu des contacts rapprochés et répétés entre ces animaux et leurs propriétaires, la possibilité d'une transmission du virus peut être légitimement envisagée.

Des modes de transmission de prédisposition

Les modes de transmission du SARS-CoV-2 sont propices à une contamination de l'Homme aux chiens et chats. En effet, bien que les voies de contamination ne soient pas toutes identifiées, le virus se transmet principalement par l'intermédiaire de gouttelettes respiratoires émises lors de la toux, des éternuements ou encore lors de la respiration. Des observations récentes évoquent également une transmission possible par contact de la bouche, la conjonctive oculaire ou le nez avec les mains souillées par la salive ou des gouttelettes respiratoires contaminées (Chen, 2020). En conséquence, outre l'habitation commune, le léchage et les baisers constituent des facteurs de risque supplémentaires particulièrement propices à une transmission du virus entre les personnes malades et les animaux de compagnie.

Parenté phylogénétique entre coronavirus humains et coronavirus de carnivores

Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des *Coronaviridae*, constituée de virus à ARN monocaténaire de polarité positive. Les *Coronaviridae* comprennent deux sous-familles dont celle des *Coronavirinae*, dont les membres sont communément désignés coronavirus (CoV). Cette sous-famille est subdivisée en quatre genres, *Alphacoronavirus* (alpha-CoV), *Betacoronavirus* (beta-CoV), *Gammacoronavirus* (gamma-CoV) et *Deltacoronavirus* (delta-CoV) (Gorbalenya *et al.* 2008, ICTV 2009). À ce jour, seuls sept

coronavirus ont été répertoriés chez l'Homme, dont quatre sont ubiquistes avec une circulation saisonnière et provoquent régulièrement des rhumes majoritairement et relativement bénins (HKU1, NL63, OC43 et 229E), et trois autres, d'origine zoonotique plus récente, sont associés à des syndromes respiratoires aigus sévères, à savoir le SARS-CoV, le MERS-CoV et désormais le SARS-CoV-2 (Su *et al.* 2016). Parmi ces sept coronavirus humains, NL63 et 229E appartiennent au genre alpha-CoV alors que les cinq autres font partie du genre beta-CoV. Les coronavirus détectés chez le chien et chez le chat appartiennent également à ces deux genres viraux (Erles *et al.* 2003 ; Terada *et al.* 2014). Le *canine respiratory coronavirus* (CRCoV), responsable d'une pathologie respiratoire chez le chien appartient au genre beta-CoV, comme le SARS-CoV-2. La protéine S, probablement acquise par recombinaison, présente près de 97% d'homologie avec celle de l'OC43. Le *Canine coronavirus* (CCoV) et le *Feline coronavirus* (FCoV), tous deux responsables de pathologies digestives, appartiennent au genre alpha-CoV.

Le SARS-CoV-2, une barrière d'espèce pas si imperméable

Le SARS-CoV-2 et le SARS-CoV sont deux virus appartenant à deux groupes frères, sont biologiquement comparables et ont tout-deux une origine zoonotique révélatrice de leur capacité à franchir la barrière d'espèce. En outre, la découverte de plusieurs séquences virales apparentées à celle du SARS-CoV-2 chez plusieurs espèces de chauves-souris du genre *Rhinolophus* mais aussi chez des pangolins asiatiques (*Manis javanica*) a conduit à l'hypothèse selon laquelle le SARS-CoV-2 trouverait ses origines chez des espèces de chauves-souris et de pangolins (Zhou *et al.* 2020 ; Zhang *et al.* 2020). Par ailleurs, une grande diversité de coronavirus apparentés au SARS-CoV humain a été rapportée chez des chauves-souris du genre *Rhinolophus* mais aussi chez plusieurs civettes palmistes à masque (*Paguma larvata*) élevées et des chiens viverrins (*Nyctereutes procyonoides*), deux espèces de l'ordre des carnivores au même titre que le chat et le chien (Guan *et al.* 2003 ; Li *et al.* 2005 ; Menacher *et al.* 2015). Une telle diversité des espèces sensibles aux SARS-CoV et SARS-Cov-2 suggère fortement la propension qu'ont ces virus à franchir la barrière d'espèce, particulièrement dans un contexte favorable aux rencontres fréquentes entre carnivores et autres petits mammifères.

Une grande plasticité de la protéine S

Le génome des coronavirus code pour 16 protéines non structurales principales (nsp1 à nsp16), la protéine de la nucléocapside étroitement liée à l'ARN génomique (N), et trois protéines structurales constitutives de l'enveloppe que sont la protéine de surface (S), la protéine M et la protéine E (et l'hémagglutinine-estérase HE pour certains coronavirus). La protéine S est une glycoprotéine membranaire, constituée de deux sous-unités, qui intervient dans l'attachement du virus à la cellule hôte, la fusion membranaire et son entrée dans la cellule (Li 2016). La sous-unité S1, de forme globulaire, permet l'attachement du virion à la cellule cible via une interaction entre un site de liaison

d'une centaine d'acides aminés, le *receptor binding domain* (RBD) et un récepteur situé à la surface de la cellule (par exemple l'*angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) dans le cas du SARS-CoV2). Le RBD constitue, avec la sous-unité S1, la partie la plus variable du génome des coronavirus. La sous-unité S2 est, quant à elle, impliquée dans la fusion membranaire. En raison de sa grande variabilité génétique et de son rôle primordial dans l'attachement et l'infection des cellules hôtes, le RBD est fortement associé au tropisme cellulaire du virus et à son spectre d'hôtes. Une étude très récente a montré que le RBD du SARS-CoV-2, y compris le motif qui s'attache directement au récepteur ACE2 des cellules humaines, est quasi-identique au RBD du SARS-CoV (Wan *et al.* 2020 ; Andersen *et al.* 2020). L'étude montre en outre que six acides aminés de ce motif sont adaptés à l'attachement du SRARS-CoV et du SARS-CoV-2 au récepteur ACE2 et constitueraient donc un facteur important du spectre d'hôtes de ces deux virus. Sur la base de leurs propriétés structurales et biochimiques, cette étude montre que le RBD du SARS-CoV-2 aurait une affinité non seulement pour le récepteur AEC2 de l'Homme mais aussi pour celui plusieurs espèces animales qu'il s'agisse d'animaux de compagnie (chiens, chats, furets) ou d'animaux d'élevage fermier tels que les bovins, moutons et chevaux (Sun *et al.* 2020). Ainsi, l'apparente plasticité de la protéine S, et plus particulièrement du RBD, permettrait aux coronavirus de s'adapter à différents récepteurs protéiques ou alors de s'attacher sur des récepteurs hétérologues de différentes espèces, ce qui leur conférerait un avantage décisif pour franchir la barrière d'espèce (Sun *et al.* 2020). Ces données surprenantes suggèrent donc que de nombreux animaux pourraient être infectés par le SARS-CoV-2 et servir d'hôtes intermédiaires dans la propagation du virus. Dans un contexte épidémique massif, comme celui du COVID-19 aujourd'hui, la possibilité que les chiens et surtout les chats soient infectés, et participent à leur à propager le virus, doit donc inéluctablement être évoquée.

Des caractéristiques génétiques à fort potentiel évolutif

Les deux modes majeurs de l'évolution du génome des coronavirus sont l'évolution graduelle (par dérive et sélection naturelle) et l'échange horizontal de matériel (recombinaisons).

D'une taille comprise entre 27 000 et 31 000 nucléotides, le génome des coronavirus est l'un des plus grands ARN viral

connu. La grande taille du génome est largement propice à l'apparition de mutations, délétions ou insertions, qui peuvent quelquefois conduire à l'émergence de nouveaux variants aux caractéristiques phénotypiques différentes.

Par ailleurs, de nombreux travaux ont mis en évidence, chez plusieurs espèces animales, l'existence de phénomènes de recombinaison génétique fréquents chez les coronavirus. La recombinaison génétique correspond à un échange de matériel génétique qui peut être autologue lorsque l'échange se produit entre deux virus de la même espèce animale, ou hétérologue entre espèces animales différentes. Ainsi, certains coronavirus pathogènes pour les chats et les chiens seraient issus d'une recombinaison survenue au niveau de la protéine S (Decaro *et al.* 2010 ; Cui *et al.* 2019). De même, les événements de recombinaison génétique chez les CoV humains connus ont été largement documentés (Su *et al.* 2016). En conséquence, la prévalence élevée d'infections des chiens par les coronavirus canins en Europe (Decaro *et al.* 2013) constitue un terrain favorable à la survenue de recombinaison génétique en cas de co-infection avec le SARS-CoV-2. Un tel événement, s'il se produisait, aboutirait peut-être à l'émergence d'un nouveau coronavirus aux caractéristiques phénotypiques (transmissibilité et virulence) imprévisibles. Toutefois, la probabilité qu'un tel scénario se produise est difficile à évaluer.

CONCLUSION

Les données épidémiologiques, biologiques et virologiques particulières des coronavirus, caractérisées principalement par une grande capacité à franchir la barrière d'espèce, laissent penser que la contamination des animaux de compagnie, en particulier celle des chiens et des chats par les propriétaires malades, est non seulement probable mais attendue dans un contexte épidémique massif, au cours duquel les opportunités écologiques de passage sont nombreuses. Même si l'excrétion virale ne semble pas suffisante pour infecter à leur tour d'autres membres du foyer familial ou d'autres animaux rencontrés lors des promenades, il convient de mettre en place urgemment les mesures de précautions usuelles dans le cadre d'une stratégie de lutte globale « une seule santé ». Il est enfin impératif que des études spécifiques plus poussées soient réalisées rapidement sur le sujet afin d'établir de manière précise et fiable le risque de contamination puis de contagiosité des animaux de compagnie.

REMERCIEMENTS

Nous souhaitons remercier Sophie Lepoder (Professeur de Virologie, ANSES Maisons-Alfort, présidente du GECU 2019-nCov Coronavirus), Astrid Vabret (Professeur de Virologie, CHU Caen, GRAM2.0 université de Caen et Université de Rouen), Jean-Luc Angot (Inspecteur général de la santé publique vétérinaire) et François Renaud (Directeur de Recherche CNRS, MIVEGEC) pour les discussions constructives sur les risques associés au coronavirus SARS-CoV2 à l'interface humain / carnivores domestiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Med.* 2020. (<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>) Online ahead of print.
- Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoVdA quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes and Infection.* 2020;22:69-71.
- Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:181-192.
- Decaro N, Mari V, Elia G, Addie DD, Camero M *et al.* Recombinant canine coronaviruses in dogs, Europe. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:16-47.
- Decaro N, Cordonnier N, Demeter Z, Egberink H, Elia G *et al.* European surveillance of pantropic coronavirus. *J Clin Microbiol.* 2013;51:83-88.
- Erles K, Toomey C, Brooks HW, Brownlie J. Detection of a group 2 coronavirus in dogs with canine infectious respiratory disease. *Virology.* 2003;310;216-223.
- Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G *et al.* Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature.* 2013;503:535-538.
- Gorbalenya AE. Genomics and evolution of the Nidovirales. In: Nidoviruses. Perlman S, Gallagher T, Snijder EJ, editors. Washington, DC: ASM Press; 2008, pp 15-28.
- Guan Y, Zheng BK, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX *et al.* Isolation and characterization of viruses to the SARS coronavirus from animals in Southern China. *Science.* 2003;302:276-278.
- ICTV. Taxonomic proposal to the ICTV Executive Committee. Disponible à : <https://talk.ictvonline.org/ictv/proposals/2008.085-122V.v4.Coronaviridae.pdf>. Consulté le 29/03/20
- Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol.* 2016;3:237-261.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L *et al.* Early transmission dynamics in Wukan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Eng J Med.* 2020;382:1199-1207.
- Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C *et al.* Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science.* 2005;310:676-679.
- Menacher VD, Yount BL, Debbink K, Agnihothram S, Gralinski LE *et al.* A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nature Med.* 2015;21:1508-1513.
- PRO/AH/EDR> COVID-19 update (30): China (Hong Kong), dog, suspected, serology pending. Disponible à : <http://promed-mail.org/post/20200306.7057595>. Consulté le 29/03/20
- PRO/AH/EDR> COVID-19 update (45): China (Hong Kong) animal, dog, 2nd case PCR positive. Disponible à : <http://promed-mail.org/post/20200319.7112693>. Consulté le 29/03/20
- PRO/AH/EDR> COVID-19 update (56): China (Hong Kong) animal, dog, final serology positive. Disponible à : <http://promed-mail.org/post/20200326.7146438>. Consulté le 29/03/20
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK *et al.* Epidemiology, genetic, recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24:490-502.
- Sun J, Wan-Ting H, Wang L, Lai A, Ji X *et al.* COVID-19: Epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives. *Trends Mol Med.* 2020. (<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.02.008>) Online ahead of print
- Terada Y, Matsui N, Noguchi K, Kuwata R, Shimoda H *et al.* Emergence of pathogenic coronaviruses in cats by homologous recombination between feline and canine coronaviruses. *PLoS One.* 2014;9:e106534.
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric R, Li Fang. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol.* 2020;94:e00127-20.
- Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Cur Biol.* 2020;30:1-6.
- Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270-273.