

*UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-*

ANNEE: 2016

THESE N°: 45

*CORONAVIRUS: ACTUALITES DIAGNOSTIQUES,
THERAPEUTIQUES ET PREVENTIVES*

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Mohamed Achraf KARAOUI

Né le 23 Novembre 1989 à Marrakech

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Coronavirus – Epidémie – Diagnostic – Traitement –Prévention.

JURY

Mr. A. BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

Mr. S. ZOUHAIR

Professeur de Microbiologie

Mr. S. MRANI

Professeur de Virologie

Mme. M. SEFFAR

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة، الآية، 31





**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT FACULTE DE
MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNANOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes :
Professeur Mohammed AHALLAT

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération :
Professeur Taoufiq DAKKA

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie :
Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSALID Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –*Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation

Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz

Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie *Inspecteur du SS*
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – *Dir. HMIM*
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Directeur ERSM*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pneumophtisiologie

Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid

Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie

Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation

Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*

Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro-chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo ptisiologie
Hématologie
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation

Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERREGUIG Laila

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie

Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015
par le Service des
Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





DEDICACES






A mon très cher père

*En témoignage de tant d'années de sacrifices,
d'encouragement et de prières.*

*Veillez trouver dans ce travail, le fruit de
vos peines et vos efforts, ainsi que le
témoignage de mon grand amour.*

*Puisse Allah vous garde et vous accorde une
bonne santé.*






A ma très chère mère

*Ce travail représente le si peu avec lequel
je pourrai vous remercier.*

*Aucun mot, aucune dédicace ne saurait
exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de
l'affection et de l'admiration que j'éprouve
pour vous.*

*Mon diplôme vous appartient. Que Dieu vous
garde et vous accorde longue vie afin que je
puisse à mon tour vous combler.*






A mes chers frères : Imad et Morad

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour
et du soutien que vous m'avez toujours donné.*

*Je vous remercie énormément pour votre
soutien et j'espère que vous trouverez dans
cette thèse l'expression de mon affection pour
vous.*

*Que Dieu vous protège et consolide les liens
sacrés qui nous unissent.*





*A Mes grands-mères
Et à la mémoire de mes grands-pères
Ainsi qu'à ma grande famille*

*Veillez trouver dans ce modeste travail
L'expression de mon affection la plus sincère.*





A MES CHÈRES AMIS

*JE VOUS REMERCIE POUR VOTRE
SOUTIEN TOUT LE LONG DE CES
ANNÉES DE TRAVAIL ET POUR
LES MOMENTS PASSÉS DE JOIE OU
DE TRISTESSE TOUJOURS ON A ÉTÉ
EPAULÉS L'UN A L'AUTRE*





REMERCIEMENTS






*A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR ABDELKADER BELMEKKI
PROFESSEUR D'HEMATOLOGIE*

*Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en
acceptant de présider cette thèse.*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines
et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère
reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime.*






*A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE
MONSIEUR SAID ZOUHAIR
PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE*

*Pour vos conseils judicieux, pour les efforts que vous avez déployés
pour que ce travail soit élaboré.*

*Pour votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les étapes
de ce travail.*

*Nous avons apprécié votre gentillesse inégalée et nous
vous remercions pour vos efforts inlassables. Veuillez accepter ma profonde
reconnaissance.*






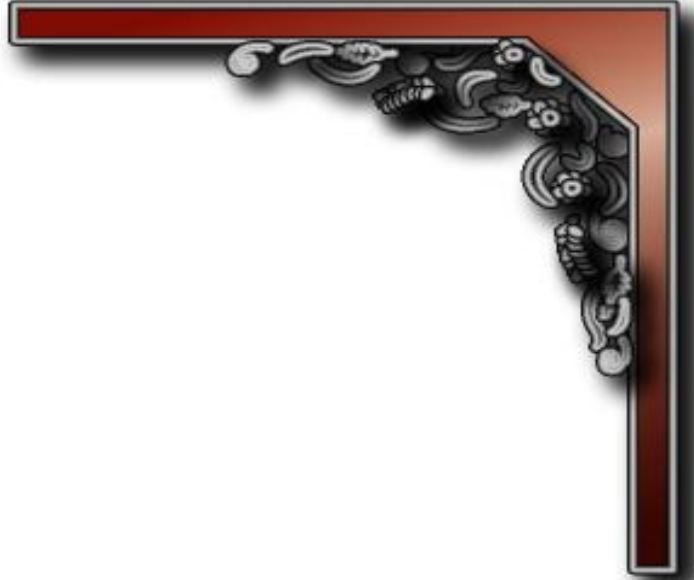
*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MONSIEUR SAËD MRANI
PROFESSEUR DE VIROLOGIE*

Vous nous faites le grand honneur de prendre part au jury de ce travail.

Votre compréhension, vos qualités humaines et professionnelles suscitent notre admiration.

Veillez accepter, Cher Maître, nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.





*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MADAME MYRIAM SEFFAR
PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE*

*C'est pour nous un immense plaisir madame de vous voir siéger parmi
le jury de notre thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont exemplaires.
Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect
et reconnaissance d'avoir accepté
de juger ce travail.*





*A NOTRE MAITRE
MADAME ARSALANE LAMIAE
PROFESSEUR AGREGÉ DE MICROBIOLOGIE*

*Nous tenons à vous déclarer nos remerciements
les plus sincères pour avoir participé à ce travail
et avoir vérifié à son élaboration avec patience et disponibilité.
Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse
imposent le respect et représentent le modèle que nous serons toujours
heureux de suivre.*



Liste des illustrations

Liste des abréviations :

ALAT : Alanine aminotransférase

ASAT : Aspartate aminotransférase

ARNsbg: Acide ribonucléique subgénomique

BSL3 : Biosafety level 3

CDC: Centre de Prévention et de Contrôle de la maladie

CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité

DELM : Direction de l'Epidémiologie et de lutte contre les maladies

DPP4: Dipeptidyl peptidase 4

DRS : Direction régionale de la santé

ELISA: Enzym linked immunosorbent assay

EPI: Equipement de protection individuel

FCEV : Feline Coronavirus enteritique

FIPV: Feline infection peritonite

HCoV: Coronavirus humain

hMPV : Métapneumovirus de l'homme

IRC: Insuffisance rénale chronique

LBA: Lavage broncho-alvéolaire

MBP: Myelin basic protein

MERS: Middle East respiratory syndrome

NIH: National Institute of Health

NK: Natural Killer

OMS : Organisation mondiale de la santé

ORF: Open reading frame

PLP: Proteolipid protein

RdRp : RNA-dependent RNA polymerase

RNP: Ribonucléoprotéine

rRT-PCR: Real time reverse transcription polymerase chain reaction

SDRA: Syndrome de détresse respiratoire aiguë

SRAS: Syndrome respiratoire aigu sévère

TCD: T cell depletion

TDM: Tomodensitométrie

UV: Ultraviolet

VRS : Virus respiratoire syncytial

Liste des figures :

Figure 1 : Répartition géographique de cas signalés lors de l'épidémie SRAS

Figure 2 : Répartition géographique de cas confirmés de l'épidémie MERS

Figure 3 : Image d'un virion de Coronavirus sous microscopie électronique

Figure 4 : Représentation schématique d'un Coronavirus

Figure 5 : Représentation schématique du génome d'un Coronavirus

Figure 6 : Cycle infectieux des Coronavirus

Figure 7 : Transcription discontinue des ARNs

Figure 8 : L'arbre phylogénétique formé à partir des séquences partielles du gène de la polymérase (nsp12)

Figure 9 : (A) : nombre de virus détectés dans les échantillons respiratoires prélevés en Basse-Normandie

(B) : répartition des différents Coronavirus humains (229E, OC43, NL63, et HKU1) trouvés dans ces échantillons respiratoires

Figure 10 : Radiographie pulmonaire de face chez 2 patients d'âges différents

Figure 11 : TDM montrant l'évolution d'un même patient âgé de 64 ans atteint du MERS

Figure 12 : Algorithme pour tester des cas sous investigation pour le MERS-CoV par RT-PCR

Figure 13 : Flux de l'information

Liste des tableaux :

Tableau I: Chronologie des événements liés au Coronavirus humain au cours des dix dernières années

Tableau II : Répartition par pays des cas confirmés du MERS-CoV notifiés à l'OMS entre sept 2012 et 16/06/2015

Tableau III : Échantillons à prélever chez des patients symptomatiques et chez des contacts asymptomatiques

Tableau VI : MERS-CoV : Examens paracliniques à l'admission versus SRAS

Tableau V : Traitement des complications

Liste des annexes :

- **Annexe 1** : Fiche d'investigation d'un cas possible de MERS-CoV
- **Annexe 2** : Fiche individuelle de suivi d'un contact d'un cas confirmé ou possible de MERS-Coronavirus
- **Annexe 3** : Liste des personnes contacts d'un cas confirmé ou possible du MERS-CoV
- **Annexe 4** : Procédures de confirmation virologique
- **Annexe 5** : Procédures de contrôle de l'infection
- **Annexe 6** : Procédures de veille et de riposte contre le MERS- CoV au niveau des points d'entrée

Sommaire

I-Introduction	1
II-Historique	4
III-Caractères virologiques	8
III-1. Taxonomie.....	9
III-2. Caractéristiques structurales.....	9
III-3. Organisation du génome	12
III-4. Cycle de réplication du virus.....	14
III-5. Propriétés génétiques et évolutives	17
III-6. Propriétés physicochimiques.....	20
IV-Caractères épidémiologiques.....	21
IV-1. Réservoir	22
IV-2. Modes de transmission.....	23
IV-3. Modes de diffusion	26
IV-4. Facteurs favorisants	27
IV-5. Situation Epidémiologique Mondiale	28
V-Mécanismes physiopathologiques.....	30
V-1. Réponse immunitaire générale	32
V-2. Auto-immunité	33
V-3. Tropisme viral	35
V-4. Pathogénèse.....	37
VI-Manifestations cliniques.....	39
VI-1. Période d'incubation.....	40
VI-2. Signes et symptômes.....	40
VI-3. Définition du cas d'infection par le MERS-CoV.....	44
VII-Diagnostic.....	46
VII-1. Radiologie.....	47
VII-1.1. Radiographie pulmonaire.....	47
VII-1.2. Tomodensitométrie thoracique	48
VII-2. Biologie	50
VII-2.1. Phase préanalytique	50

VII-2.2. Diagnostic virologique non spécifique	54
VII-2.3. Diagnostic virologique spécifique	56
VIII-Conduite diagnostique	64
VIII-1.risque d'exposition.....	65
VIII-2. Indications pour le dépistage.....	67
IX-Diagnostic différentiel	71
X-Traitement	76
X-1. Prise en charge thérapeutique des Coronavirus classiques	77
X-1.1. Inhibiteurs de la fusion HR2	77
X-1.2. Inhibiteurs de la réplication	77
X-1.3. Interférons	78
X-1.4. Immunoglobulines intraveineuses	78
X-1.5. Inhibiteurs de protéase (N3)	78
X-2. Prise en charge thérapeutique du SARS-CoV	79
X-2.1. Oxygénation	79
X-2.2. Antibiotiques	79
X-2.3. Ribavirine	79
X-2.4. Corticothérapie	80
X-2.5. Autres traitements	80
X-3. Prise en charge thérapeutique du MERS-CoV	81
X-3.1. Déclaration et investigation.....	81
X-3.2. Transport sécurisé des cas possibles	83
X-3.3. Prise en charge des cas	83
X-3.4. Traitement symptomatique et suivi précoces des patients	84
X-3.5. Prise en charge de la détresse respiratoire, de l'hypoxémie et du SDRA.....	86
X-3.6. Prise en charge du choc septique	87
X-3.7. Traitements expérimentaux spécifiques contre le MERS-CoV	88
X-3.8. Prévention des complications	90
X-3.9. Sortie d'hôpital et suivi des cas probables.....	91

XI-Prévention	93
XI-1. Prévention des Coronavirus classiques	94
XI-1.1. Mesures de précaution visant à éviter le risque de transmission	94
XI-1.2. Recommandations aux professionnels de santé	94
XI-1.3. Contrôle de l'exposition et protection personnelle.....	95
XI-2. Prévention du SARS-CoV	95
XI-2.1. Mesures de précaution visant à éviter le risque de transmission	96
XI-2.2. Recommandations aux professionnels de santé.....	97
XI-2.3. Mesures de la protection personnelle.....	98
XI-3. Prévention du MERS-CoV	99
XI-3.1. Prévention et de lutte contre les infections associées aux soins de santé	99
XI-3.2. Prévention et la lutte contre les infections	101
XII-Organisation de la riposte à l'échelle nationale	109
XII-1. Gouvernance et coordination.....	110
XII-1.1. Organisation de la réponse à l'échelle nationale	110
XII-1.2. Organes de gestion par niveau	111
XII-2. Communication et information.....	114
XII-2.1. Supports d'information et de communication	114
XII-2.2. Planification et implémentation de la stratégie de communication	116
XII-3. Sensibilisation et formation des professionnels de soins.....	116
XII-4. Renforcement des activités de veille et de surveillance	117
XII-4.1. Surveillance du MERS-CoV.....	117
XII-4.2. Renforcement de la surveillance des IRAS	117
XII-4.3. Mesures de vigilance en vue de la détection précoce des cas possibles	118
XII-5. Préparation d'un dispositif de prise en charge et de contrôle de l'infection	119
XII-5.1. Transport sécurisé des cas possibles.....	119
XII-5.2. Confirmation du diagnostic	119
XII-5.3. Prise en charge des cas	119
XII-5.4. Mesures de lutte contre l'infection	119
XIII-Conclusion.....	120
Annexes	123
Résumé	130
Références	134

I – INTRODUCTION

Les Coronavirus (genre Coronavirus, famille Coronaviridae) sont des virus à ARN, enveloppés, de grand diamètre (120-160 nm). Leur nom provient de la forme en couronne qui les caractérise. Chez l'homme, deux sérotypes de Coronavirus humains (HCoV), le HCoV-OC43 et le HCoV-229 E sont décrits depuis les années soixante comme agents étiologiques d'environ 10 à 30% des infections respiratoires hautes telles que les rhinites ou les sinusites [1,2].

L'intérêt porté au genre Coronavirus a été largement exacerbé en 2003 avec la découverte du Coronavirus humain impliqué dans le syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV) qui a brutalement émergé en 2002. Les premiers signes cliniques du SRAS ne sont pas spécifiques et apparaissent après une période d'incubation de 2 à 10 jours. Le début de la maladie est caractérisé par les prodromes suivants qui apparaissent généralement à la première semaine: fièvre, mauvais état général, douleurs musculaires diffuses et maux de tête. La toux (sèche au début), la gêne respiratoire et les diarrhées apparaissent surtout au cours de la deuxième semaine [3].

Un réservoir animal du SARS-CoV a été retrouvé chez la civette, un animal vendu et consommé en Chine et il semblerait que l'épidémie humaine ait cet animal pour origine. Il n'est cependant pas certain que cet animal soit le réservoir de virus car il pourrait aussi n'en être qu'un hôte accidentel et des chauves-souris pourraient représenter le réservoir de virus [4].

Ce regain d'intérêt a permis la caractérisation de nouveaux Coronavirus humains en 2004 avec le HCoV-NL63 décrit aux Pays-Bas, puis en 2005 avec le HCoV-HKU1 découvert à Hong-Kong [5, 6]. Le 20 Septembre 2012, le premier cas de syndrome respiratoire sévère lié à un nouveau Coronavirus a été rapporté [7].

Il s'agissait du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient lié au Coronavirus (MERS-CoV) et une étude rétrospective sur des échantillons stockés a révélé que ce nouveau Coronavirus était la cause de maladie respiratoire grave impliquant des patients et des professionnels de santé en Jordanie plus tôt cette année.

Le virus semble circuler dans toute la péninsule arabique, principalement en Arabie saoudite, où se trouvent la majorité des cas signalés depuis 2012 (>85%). Plusieurs cas ont été notifiés en dehors du Moyen-Orient, mais la plupart de ces infections semblent avoir été acquises au Moyen Orient, puis exportées hors de la région. La flambée actuelle en République de Corée est la plus importante observée en dehors du Moyen-Orient.

Bien que cette flambée soit préoccupante, rien ne signale une transmission interhumaine durable en République de Corée. Dans tous les autres pays où des cas ont été importés, la transmission secondaire est inexistante ou très limitée. Ce nouveau Coronavirus, à la différence de celui responsable de Syndrome Respiratoire Aigüe qui infectait l'homme par l'intermédiaire de la civette, utilise les camélidés comme vecteur [8,9].

Il serait donc intéressant, de décrire les caractères virologiques, épidémiologiques, physiopathologiques et cliniques des Coronavirus, de rappeler les moyens diagnostiques et préventifs de ces infections et enfin de détailler l'organisation de la riposte à l'échelle nationale en cas d'une éventuelle émergence de ces virus dans notre pays.

II- Historique

La première souche de HCoV (souche B814) a été isolée en culture chez un jeune garçon présentant un rhume classique [10]. En 1965, Tyrrell et Bynoe ont montré que ce virus pouvait se répliquer en culture cellulaire sur des cellules trachéales d'embryon humain [11]. L'infection de ces cellules induisait un effet cytopathique modéré et une réduction de la mobilité ciliaire. Cependant, la preuve réelle de la réplication en culture cellulaire et la vérification du postulat de Koch ont été obtenues suite à l'inoculation de culture virale à des adultes volontaires sains. Ces volontaires ont développé un tableau de rhume commun classique. La fièvre était rarement observée, mais une importante sensation de malaise était souvent présente et il fut noté une rhinite avec d'abondantes sécrétions aqueuses. Ainsi, le nombre de mouchoirs jetables utilisés par jour fut utilisé comme indicateur de la sévérité de l'atteinte.

Peu de temps après, d'autres CoV ont été isolés chez l'homme, notamment la souche HCoV-229E [12]. L'inoculation de cette souche à des volontaires sains a conduit à l'observation des mêmes symptômes qu'avec la souche B814, dont il sera reparlé. En 1967, McIntosh *et al.* ont décrit de nouvelles souches de CoV, dont la souche HCoV-OC43, isolées d'employées du National Institute of Health (NIH) qui présentaient une infection respiratoire haute [13]. Le même type d'expérience a conclu à l'imputabilité de cette souche dans les infections respiratoires observées précédemment. En outre, McIntosh *et al.* ont démontré que les anticorps d'une personne infectée par une souche HCoV-OC43 ne neutralisaient pas la souche HCoV-229E, apportant la première preuve que ces deux virus présentaient des épitopes antigéniques différents [14]. Ces données sérologiques ont ainsi contribué à la première classification des CoV. Les souches HCoV-229E et HCoV-OC43 étant les plus faciles à cultiver, les études menées entre les années 1960 et 1990 ont inclus uniquement ces dernières. Quant à la première souche isolée et identifiée, B814, elle fut malencontreusement perdue, rendant impossible d'autres investigations.

Le terme «Coronavirus», qui décrit la morphologie caractéristique de ces agents, a été accepté en 1968 [15].

Tableau I: Chronologie des événements liés au Coronavirus humain au cours des dix dernières années [16].

Date	Événements
16 Novembre 2002	: un homme de 45 ans, à Foshan dans la province de Guangdong (en Chine) développe des signes d'une pneumonie atypique et infecte 4 membres de sa famille. Il s'agit du premier cas de SARS identifié à partir des enquêtes épidémiologiques.
10 décembre 2002	: un employé de restaurant à Shenzhen, âgé de 35 ans, développe une pneumonie et 8 agents de santé ayant été en contact avec lui tombent malades.
Janvier 2003	: des foyers de pneumonies atypiques frappent la capitale de Guangdong.
30 janvier 2003	: un patient hospitalisé à Guangzhou transmet l'infection à plus de 50 membres du personnel de l'hôpital et 19 parents.
11 février 2003	: l'OMS reçoit les rapports de l'épidémie de maladie respiratoire qui sévit à Guangdong (305 cas et 05 décès). Un tiers des cas sont des professionnels de santé.
21 février 2003	: un médecin de Guangdong ayant été en contact avec des patients souffrants loge dans un hôtel M de Hong Kong pour assister à un mariage. Son état de santé s'y détériore et il est hospitalisé le 22 février. Il infecte 16 autres invités et un touriste dont certains voyagent pour le Vietnam, Singapour et Toronto, où ils initient des groupes locaux de transmission.
4 mars 2003	: Un cas-contact de l'hôtel M est admis à l'hôpital Prince of Wales de Hong Kong. Sa maladie n'est pas reconnue comme un cas possible de la nouvelle « pneumonie atypique ». Au total, il infecte 50 agents de santé, 17 étudiants en médecine, 30 autres patients, 42 visiteurs et 4 membres de sa famille.
5 mars 2003	: un autre cas-contact de l'hôtel M meurt à Toronto et cinq membres de sa famille sont touchés.
12 mars 2003	: l'OMS diffuse une alerte mondiale
17 mars 2003	: un réseau de laboratoire de l'OMS est établi pour l'étude de la causalité et du diagnostic de ce que l'on appelle dorénavant le SARS.
21 au 27 mars 2003	: un nouveau Coronavirus est identifié chez les patients atteints du SARS. Le 16 avril la cartographie complète du génome du SARS-CoV est terminée et l'OMS annonce qu'il est l'agent responsable du SARS.
05 juillet 2003	: on signale la fin de l'épidémie.
Septembre 2012	: un nouveau Coronavirus à l'origine d'une maladie respiratoire est isolé en Arabie Saoudite. L'agent étiologique sera nommé Coronavirus du Moyen-Orient (MERS-CoV).
1 Avril - 23 Mai 2013	: éclosion de plus de 20 cas de MERS rapportée dans les hôpitaux Al-Ahsa, dans l'est de l'Arabie saoudite.

A la date du 7 Septembre 2013, 114 cas confirmés de MERS dont 54 décès ont été notifiés à l'OMS. Les cas index ont eu lieu en Jordanie, en Arabie Saoudite, au Qatar et aux Emirats Arabes Unis. Des cas importés, parfois avec transmission secondaire limitée, ont été rapportés depuis la France, l'Allemagne, l'Italie, la Tunisie et le Royaume-Uni.

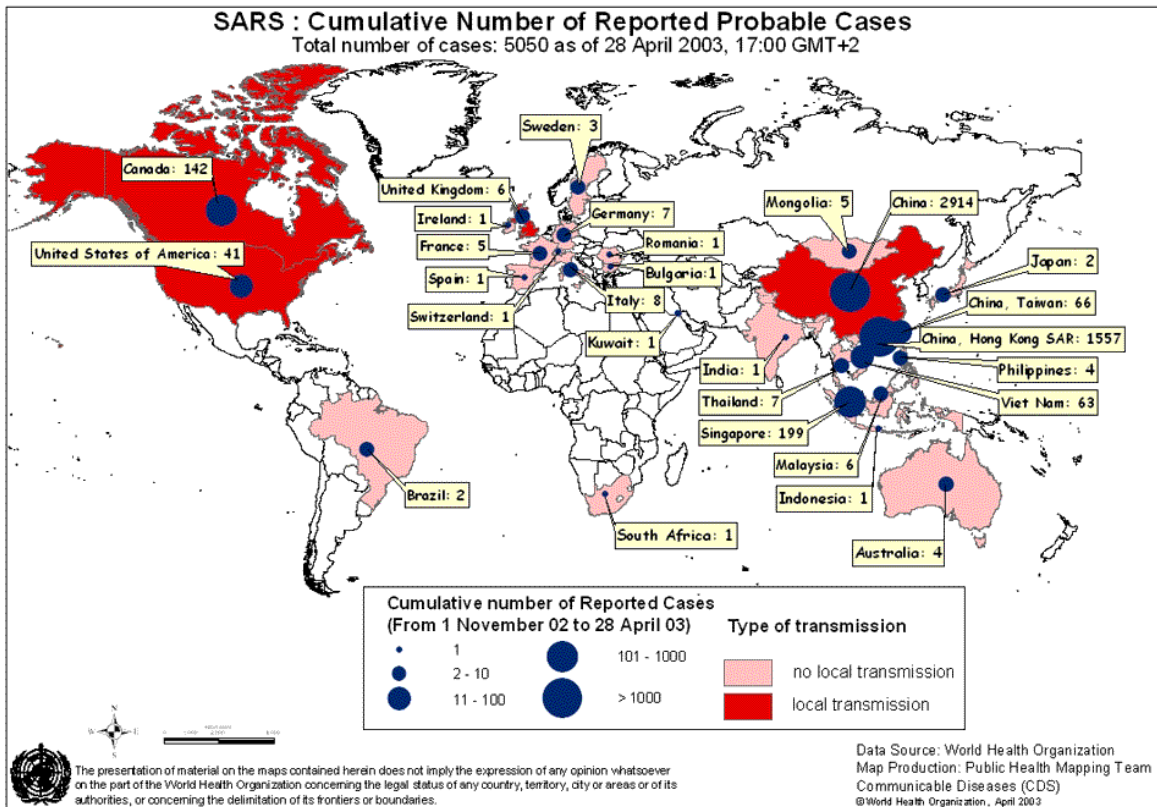


Figure 1 : Répartition géographique de cas signalés lors de l'épidémie SRAS [18]

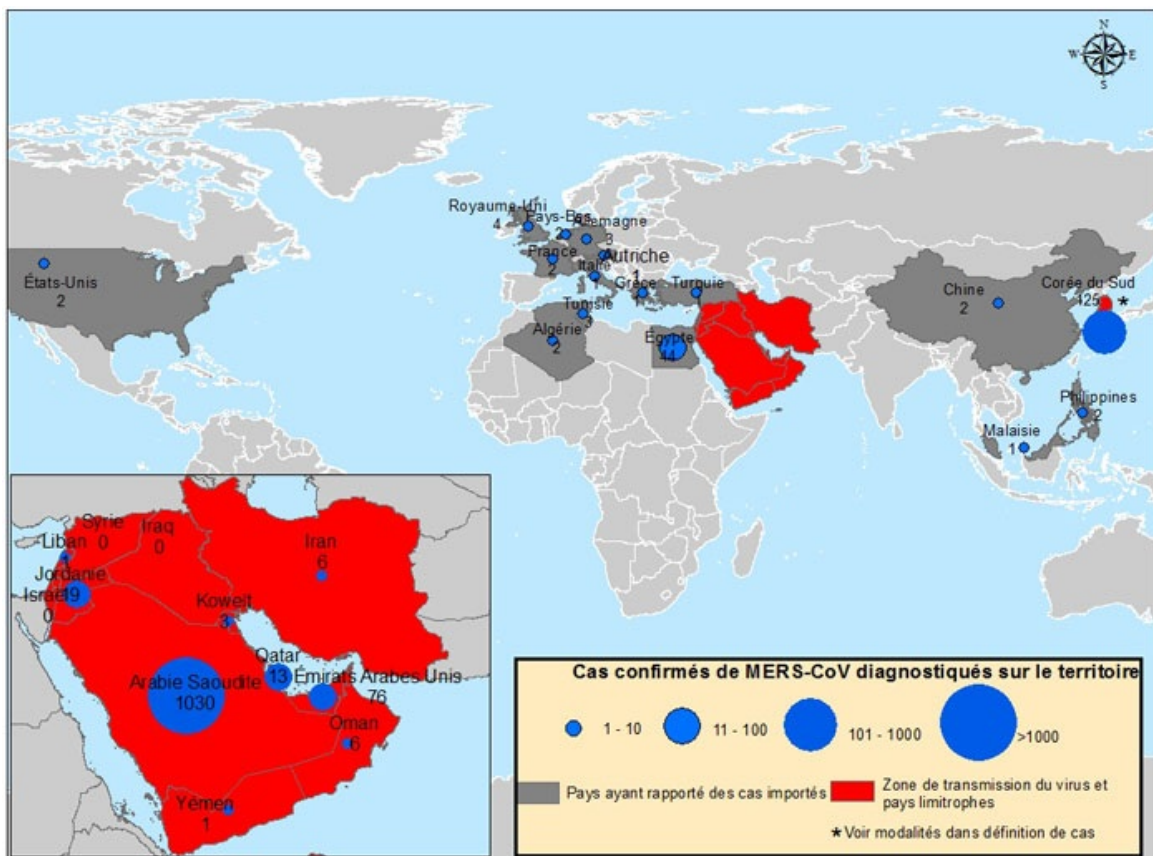


Figure 2 : Répartition géographique de cas confirmés de l'épidémie MERS [19]

III-Caractères virologiques

III-1. Taxonomie :

Type : virus

Ordre : Nidovirales

Famille : *Coronaviridae*

Sous-famille : *Coronavirinae*

Genre : *Alphacoronavirus*

Espèce : Coronavirus humain 229E

Espèce : Coronavirus humain NL63

Genre : *Betacoronavirus*

Espèce : Coronavirus humain HKU1

Espèce : Coronavirus humain OC43

Espèce : SARS Coronavirus

Espèce : MERS Coronavirus

III-2. Caractéristiques structurales :

Le Coronavirus est un virus enveloppé qui apparaît en microscopie électronique (figure 3) avec une forme sphérique plus ou moins régulière. Ses virions ont généralement un diamètre compris entre 80 et 140 nm. L'ARN génomique des Coronavirus a la particularité d'être complexé avec une protéine virale : la protéine de nucléocapside. Cette protéine très basique possède à ses extrémités N et C terminales des domaines lui permettant de reconnaître et de se lier spécifiquement à l'ARN viral [19]. Son domaine C terminal lui permet également de s'oligomériser pour former une nucléocapside de forme hélicoïdale protégeant l'ARN viral [20]. Ce complexe nucléocapside/ARN se localise à proximité de l'enveloppe à laquelle il est relié par le biais d'interactions entre les protéines de la nucléocapside et la glycoprotéine de membrane intégrée dans l'enveloppe du virus [21].

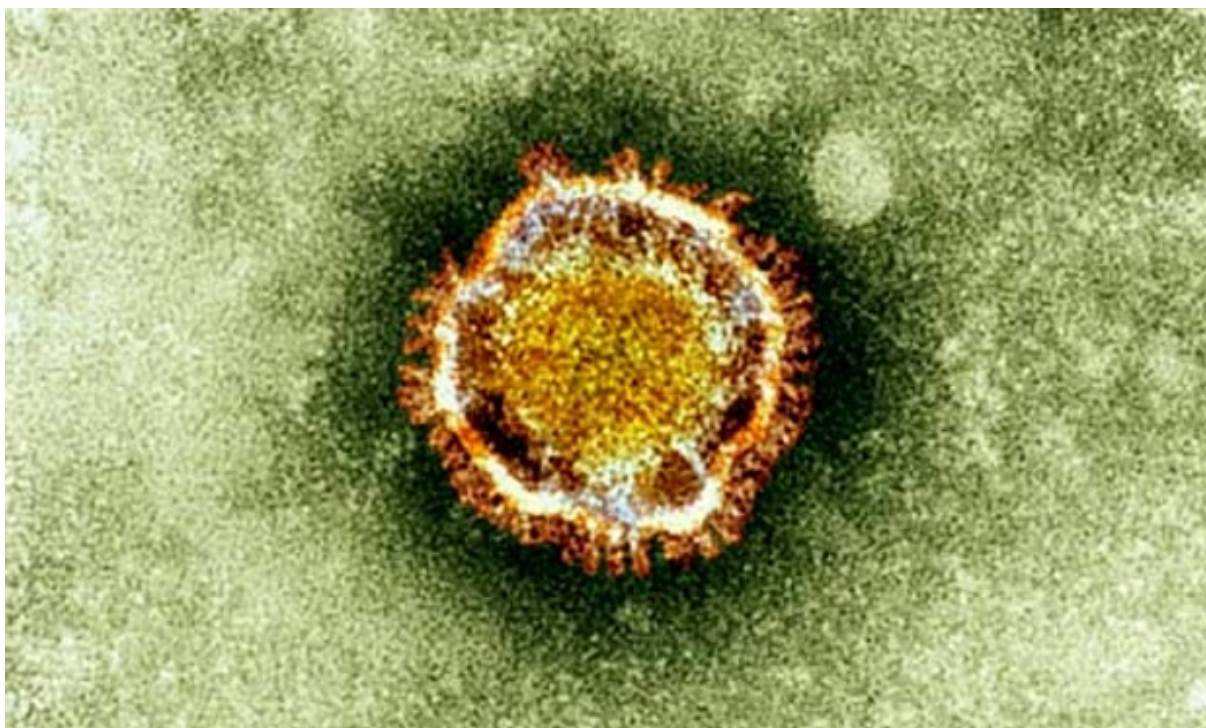


Figure 3 : Image d'un virion de Coronavirus sous microscopie électronique [22]

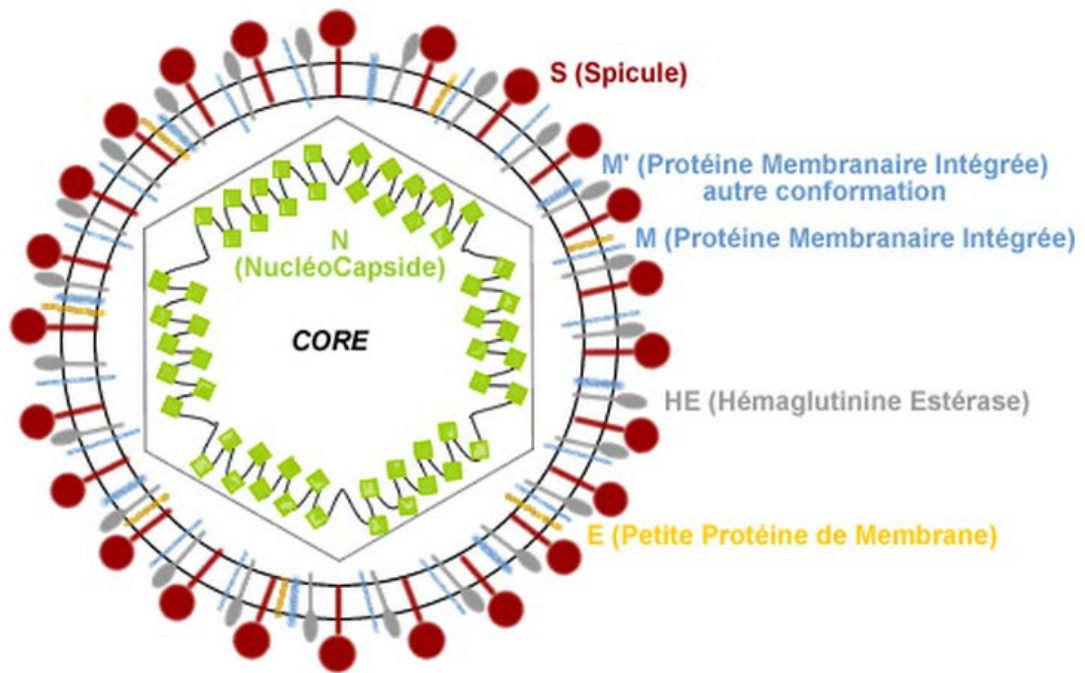


Figure 4 : Représentation schématique d'un Coronavirus [23]

L'enveloppe des CoV est constituée d'une bicouche phospholipidique ayant pour origine la membrane du réticulum endoplasmique (RE) de la cellule hôte. Le virion s'en entoure lors du bourgeonnement du complexe nucléocapside/ARN vers la lumière du RE. Au cours de la réplication, la membrane de ce compartiment cellulaire se voit intégrer trois protéines virales :

- La protéine M. C'est la protéine structurale la mieux conservée chez les CoV [24]. Elle est essentielle au bon assemblage du virion en interagissant avec le complexe nucléocapside/ARN cytosolique qui est ensuite internalisé dans le RE.
- La protéine E. Petite protéine membranaire, elle forme des canaux ioniques au travers de la membrane du RE de la cellule hôte. Ceux-ci pourraient être impliqués dans les mécanismes de bourgeonnement et de relargage du virus [25].
- La protéine d'Hémagglutinine-Estérase (HE) possède un domaine de fixation de récepteur pour l'acide 9-O-neuraminique-acétylé, une activité d'hémagglutination et également des activités de destruction du récepteur (neuraminase-O-acétylestérase).
- La protéine S. C'est elle qui donne la forme caractéristique en « couronne » au virus. Elle est impliquée dans la reconnaissance et la liaison au récepteur cellulaire.

Il a également été montré lors de la production de pseudo particule virale, les protéines virales M et E jouent un rôle critique dans la formation et le maintien de la structure des particules virales [26].

Contrairement aux autres CoV du génogroupe 2, le SRAS-CoV a la caractéristique de ne pas posséder d'hémagglutinine estérase membranaire.

III-3. Organisation du génome :

Le génome des Coronavirus possède des caractéristiques communes à tous les Coronavirus, dont des éléments fondamentaux pour leur réplication, ainsi que certains éléments qui diffèrent selon les souches de Coronavirus.

D'une façon schématique, sont présentés ci-dessous les éléments caractéristiques de ce génome de l'extrémité 5' vers l'extrémité 3' (Figure 5) :

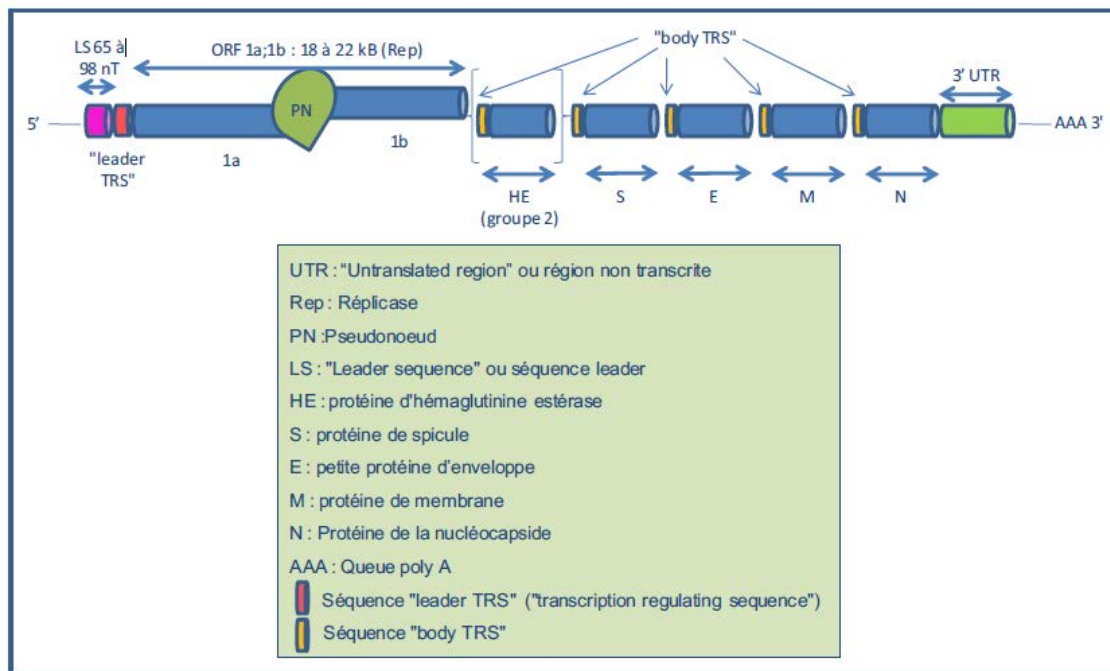


Figure 5 : Représentation schématique du génome d'un Coronavirus [27]

- A l'extrémité 5', il existe une séquence appelée séquence leader ou LS ("Leader sequence"), une des structures génomiques indispensables à la transcription virale.

- Juste à sa suite, une séquence, appelée séquence "leader TRS" ("Transcription regulating sequence" ou séquence de régulation de la transcription), également fondamentale pour la transcription. Cette séquence hexamérique est retrouvée de façon périodique le long du génome, en amont de chaque gène. Elle est alors nommée "body TRS".

- La première séquence codante occupe les deux tiers du génome et est constituée de deux ORFs ("Open reading frames" ou cadre de lecture ouverts) nommés 1a et 1b, liés par une structure en pseudo-noeud, caractéristique non seulement des Coronavirus mais aussi de l'ordre des *Nidovirales*. Ces ORFs correspondent au gène de la réplicase ou gène *Rep* et supportent entre autre l'activité de RdRp ("RNA-dependant RNA-polymerase" ou ARN polymérase ARN dépendante).

- Suivent alors une série d'ORFS codant les protéines structurales, protéine S, protéine E, protéine M et protéine N. Ces ORFs sont toujours agencés dans cet ordre quelle que soit la souche de Coronavirus.

- Entre ces gènes codant les protéines structurales, sont intercalés des gènes codant des protéines dites "accessoires" n'ayant pas de rôle structural, à l'exception de la protéine HE (protéine d'hémagglutinine estérase). Ces protéines, de par leur nature et leur position, diffèrent selon les souches virales.

- Enfin, à l'extrémité 3', une séquence 3' UTR ("untranslated region"), joue également un rôle primordial dans les événements de la transcription [28].

III-4. Cycle de réplication du virus :

Les Coronaviridae, et plus largement les Nidovirales, ont développé une stratégie originale de réplication qualifiée de "nichée". Cette dernière résulte notamment de la structure du génome dont le schéma de base est conservé au sein de la famille des Coronaviridae et décrit ci-dessus :

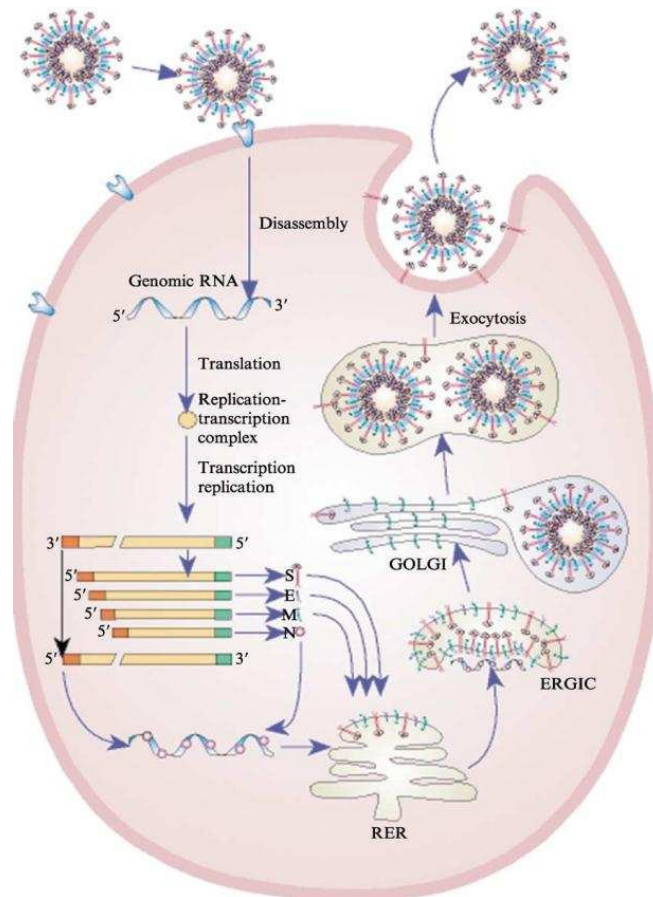


Figure 6 : Cycle infectieux des Coronavirus [29]

Entrée du virus et libération du génome

Le cycle infectieux des Coronavirus est au premier abord similaire à celui d'autres virus à ARN. La première étape consiste en l'attachement du virus sur son récepteur cellulaire par l'intermédiaire de la région S1 de la protéine S. Les Coronavirus présentent une spécificité d'hôte et un tropisme cellulaire déterminé par la nature de ces récepteurs, caractéristique de l'espèce et dont un certain nombre sont identifiés.

La deuxième étape consiste en la fusion des membranes virales et cellulaires via la région S2 de la protéine S. La libération de l'ARN génomique dans le cytoplasme se fait soit par fusion directe soit par voie endosomale selon le type cellulaire et le virus étudié.

Synthèse de la polyprotéine porteuse de l'activité RdRp

Le génome étant libéré dans le cytoplasme de la cellule, la phase de réplication virale est initiée par la traduction du gène Rep, dont la structure est également caractéristique des Nidovirales. Il comporte deux ORFs chevauchants (ORFs 1a et 1b) liés par un pseudo-nœud. Ce dernier permet le glissement des unités ribosomiques effectuant la traduction de l'ORF 1a vers l'ORF 1b [30]. Ainsi, deux polyprotéines peuvent être produites, lapp1a et la pp1ab, résultant du glissement ribosomal.

Pendant ou après cette synthèse, ces polyprotéines sont clivées par des protéases virales codée par l'ORF 1a, avec des activités de "papaine-like" ou de "chymotrypsine-like", en seize protéines nsp ("non structural proteins" ou protéines non structurales). Les protéines nsp 1 à 11 sont codées par l'ORF1a et les protéines nsp 12 à 16 sont codées par l'ORF 1b. L'analyse des séquences des protéines nsp a révélé au moins huit activités enzymatiques différentes.

Sont retrouvées parmi ces activités, des activités enzymatiques communes avec d'autres virus à ARN, telles que l'activité de protéinase, de RdRp ou encore d'hélicase, mais d'autres activités semblent propres aux Coronavirus. Ces protéines nsp s'assemblent avec d'autres protéines virales, voire probablement des protéines cellulaires, pour former les complexes de réplication-transcription (RTC ou "replication-transcription complexes") [31]. Ces complexes s'accumulent dans la région périnucléaire et sont associés avec des vésicules à double membrane [32]. En plus des protéines nsp, les RTC contiennent la protéine N, ce qui semble cohérent vu son rôle probable dans la synthèse d'ARN.

Synthèse des ARN subgénomiques par une transcription discontinue et "nichée"

Suite à la synthèse de ces protéines et aux RTC, le reste du génome peut être transcrit et le génome répliqué, pour former de nouveaux virions.

Les ORFs suivants (S, E, M et N ainsi que ceux codant les protéines "accessoires") vont être transcrits de 5' vers 3' et former un set d'ARN messagers subgénomiques (ARNm sbg), qualifiés de "nichés" du fait de leur extrémité 5' commune et résultant d'un processus de transcription discontinue.

La transcription est alors définie comme le processus permettant la production des ARNm sbg et la réplication comme celui produisant les ARN génomiques [31]. Différents modèles de transcription ont été proposés et l'un d'entre eux s'est imposé au cours des investigations sur les mécanismes de réplication des Coronavirus et avec l'amélioration de la sensibilité des techniques de détection.

Une des composantes essentielles de cette transcription discontinue est la séquence TRS, existant en amont de chaque gène, et nommée "body TRS". Cette séquence joue un rôle fondamental dans le déroulement de la transcription en induisant une pause de la RdRp et en participant ainsi à la production des ARN sbg. Cette séquence existe également en 5' du génome, entre la séquence "leader" et le gène Rep, alors nommée "leader TRS". Elle est également essentielle à la transcription.

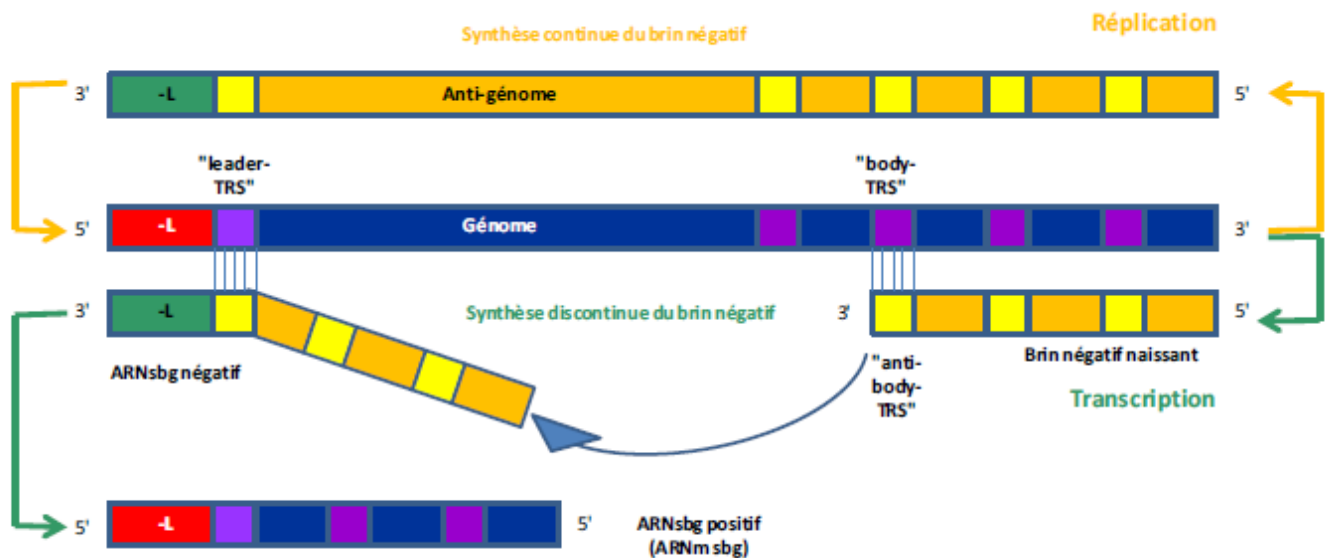


Figure7 : Transcription discontinue des ARNsbg [34]

Cette figure représente le modèle de transcription discontinue des brins d'ARN sbg négatifs à partir de la matrice génomique proposé par Sawicki et coll. [33]. Ce modèle propose que la synthèse des brins d'ARN négatifs soit continue pour la synthèse des antigénomes (réplication) ou alors discontinue, pour la synthèse des ARN sbg négatifs (transcription). Les séquences "body TRS" agissent alors comme des signaux d'arrêt de la transcription. Ainsi le brin négatif naissant possède en son extrémité 3' une séquence "anti-body-TRS" et va être alors guidé jusqu'à la séquence "leader TRS" en 5' du génome servant de matrice, grâce à un mécanisme d'appariement de bases. La synthèse s'achève alors par l'élongation avec une séquence anti-leader (-L) et les ARN sbg négatifs sont alors prêts à servir de matrice pour la synthèse des ARNm sbg [34].

Ce modèle, proposé par suggère que l'étape de transcription discontinue ait lieu lors de la synthèse des brins sbg négatifs. Ce processus de transcription peut se décomposer en plusieurs évènements :

- Les composants d'un RTC fonctionnel sont recrutés et la synthèse d'un brin négatif est initiée à l'extrémité 3' du génome.
- L'élongation du brin d'ARN négatif naissant se poursuit jusqu'à rencontrer le premier "body TRS". Les RTC vont alors :
 - Soit ne pas tenir compte du motif TRS et continuer l'élongation du brin naissant,
 - Soit arrêter l'élongation du brin négatif naissant et se relocaliser pour achever sa synthèse.
- Cette "relocalisation" va être guidée par une complémentarité entre l'extrémité 3' du brin négatif naissant et la séquence "leader TRS" du génome. L'extension du brin naissant va se poursuivre et s'achever par la copie de l'extrémité 5' du génome (séquence "leader"). Ainsi, le brin d'ARN sbg négatif sera complet et pourra servir de matrice pour la synthèse d'ARNm sbg.

De plus, la synthèse des nouveaux brins d'ARN génomiques sert non seulement à la formation de nouvelles particules virales mais il servirait probablement aussi : (i) à la production de nouveaux RTC par production de la pp1ab et (ii) de matrice pour la synthèse de nouveaux brins d'ARN sbg et ainsi amplifierait ces différents processus [34].

Synthèse protéique et assemblage des virions

Les ARNm sbg ainsi produits permettent finalement la traduction des gènes situés en aval du gène Rep, non accessible aux ribosomes à cause du saut ribosomal, induisant un changement dans le cadre de lecture. De plus, lors de leur traduction, seul l'ORF en aval de la séquence leader en 5' est traduit, ce qui implique que les ARNm sbg sont fonctionnellement monocistroniques.

De multiples copies de la protéine N sont produites et se complexent avec l'ARN génomique pour former la RNP. Les protéines structurales S, M et E (voire la protéine HE si cette dernière est présente) sont, quant à elles, transportées jusqu'à un compartiment intermédiaire entre le REG (réticulum endoplasmique granuleux) et l'appareil de Golgi que l'on nomme ERGIC. Elles s'associent alors avec la RNP et forment des particules virales par bourgeonnement [35]. Les protéines E et M sont indispensables à cette étape. Elles peuvent en effet former à elles seules des pseudo-particules virales, vides de nucléocapside et non infectieuses [36]. La protéine M, particulièrement, joue un rôle central en donnant naissance à la matrice primaire de l'enveloppe virale, générée par les interactions entre la protéine M et les protéines E et S, et la protéine HE si cette dernière est présente, ainsi qu'avec la RNP. Les virions alors assemblés sont transportés à l'extérieur de la cellule en suivant la voie sécrétoire [29].

III-5. Propriétés génétiques et évolutives :

Les Coronavirus, comme de nombreux autres virus à ARN, présentent une variabilité génétique importante qui est engendrée par l'absence de correction des erreurs de l'ARN polymérase lors de la répllication des virus et par une fréquence élevée de recombinaison.

Il existe une certaine plasticité de la molécule d'ARN génomique, qui comporte aussi un nombre variable de gènes codant pour des protéines non structurales dont le rôle n'est pas encore connu. Si ces protéines ne semblent pas indispensables à la multiplication du virus, certaines pourraient jouer un rôle dans la détermination du tropisme et de la pathogénicité.

Le Coronavirus humain de type OC43 et le Coronavirus bovin (BCoV) sont antigéniquement très proches, l'homologie des séquences prédictives en amino-acides des deux génomes est de l'ordre de 91 %, évoquant une divergence récente à partir d'un ancêtre commun, situé autour des années 1890. La différence majeure entre ces deux souches est l'absence chez HCoV-OC43 de deux cadres de lecture codant potentiellement pour deux protéines non structurales de 4,9 et 4,8 kDa [37].

Ces gènes « accessoires », appelés différemment selon les publications, se situent entre les gènes codant pour les protéines structurales et en aval des ORF1a et 1b. Entre chaque gène, on trouve une séquence hexamérique conservée CUA AAC, appelée soit IG (séquence intergénique), soit TIS (transcription intergenic sequence), soit TRS (transcription regulatory sequence) et qui joue un rôle fondamental dans le déroulement de la transcription [38].

L'hétérogénéité de l'ensemble des gènes « accessoires » spécifiques d'un groupe de Coronavirus est une démonstration de la grande flexibilité du génome des Coronavirus. Certains auteurs ont proposé une répartition en quasi-espèces de la population virale [39, 40]. La grande flexibilité de leur génome fait des Coronavirus des agents à haut potentiel évolutif. Plusieurs exemples *in vivo* peuvent être utilisés pour illustrer cette évolution ; ils concernent surtout les Coronavirus animaux. Tout d'abord, le génome des Coronavirus peut supporter de larges délétions, comme l'a montré l'émergence spontanée dans les années 1980 du Coronavirus porcin respiratoire (PRCV), virus mutant du virus de la gastro-entérite porcine (TGEV) [41,42]. Deuxièmement, les Coronavirus peuvent établir des infections persistantes : cela a été montré *in vitro* et *in vivo*, essentiellement dans le modèle MHV, mais également pour les Coronavirus humains classiques 229E et OC43 dans le système nerveux central [43,44]. La persistance virale peut favoriser l'émergence d'une souche variante, comme cela a été décrit dans le modèle félin : FCEV et FIPV sont des Coronavirus génétiquement très proches, et il apparaît que FIPV constitue un variant spontané de FCEV, résultat d'une sélection par le système immunitaire de l'hôte lors de l'infection chronique [45].

Un des autres modes évolutifs des Coronavirus est la recombinaison entre deux Coronavirus d'espèces différentes, nécessitant une co-infection du même hôte par deux Coronavirus différents et également un franchissement de barrière d'espèce. L'étude moléculaire de Stavrinos et al. sur le SARS-CoV suggère que ce virus infectant l'homme est le résultat d'une recombinaison entre un Coronavirus de mammifères et un Coronavirus aviaire [46]. Le franchissement de barrière d'espèces est un phénomène permettant parfois l'émergence de pathologies nouvelles, dans le cas où le virus parvient à s'adapter et à se multiplier chez son nouvel hôte (avantage sélectif) ou dans le cas où il peut générer des

phénomènes de recombinaisons ou de réassortiments. La grippe, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH1) et, plus récemment, le MERS en sont des exemples. Ce phénomène est également suggéré pour le Coronavirus humain de type OC43, très proche du Coronavirus bovin (BCoV) [37].

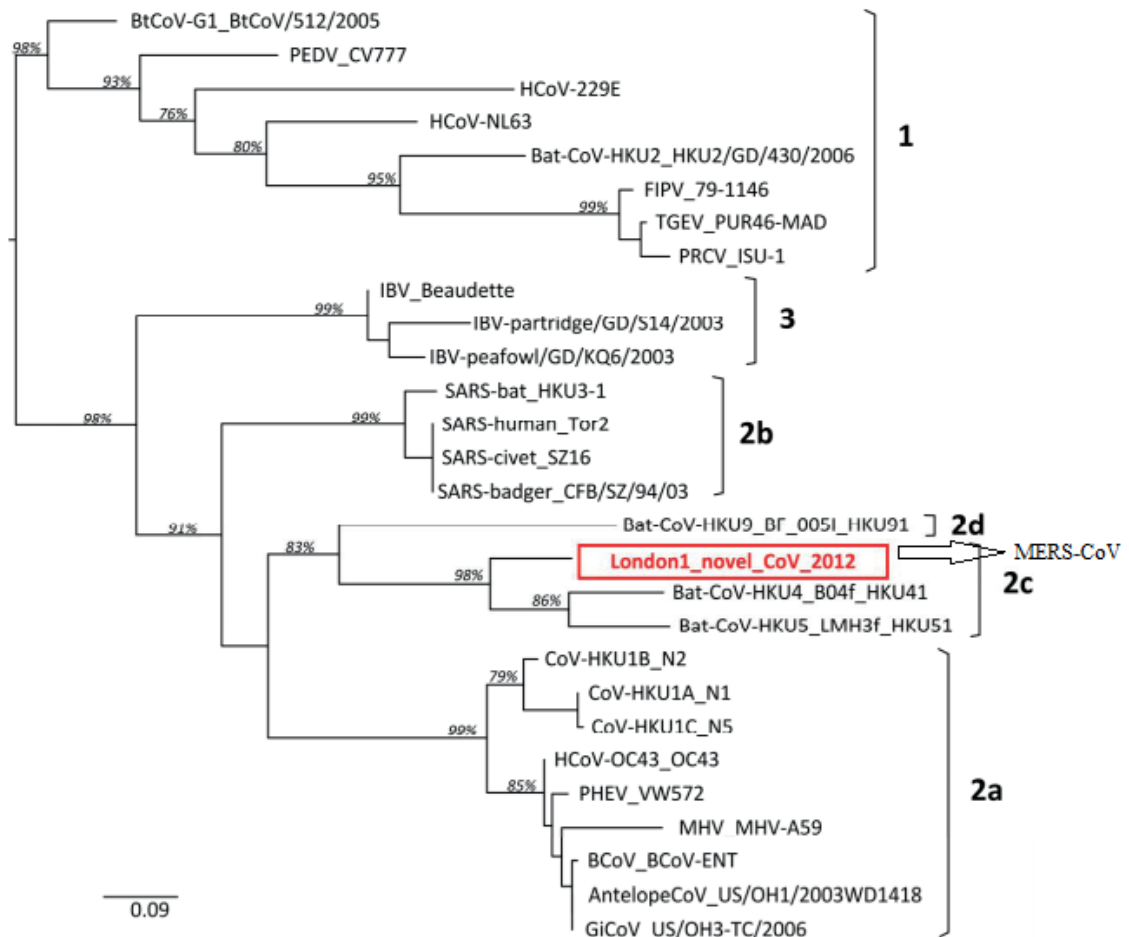


Figure 8: L'arbre phylogénétique formé à partir des séquences partielles du gène de la polymérase (nsp12) [47]

La séquence obtenue par la Health Protection Agency a été provisoirement nommé London1 novel CoV 2012. L'arbre phylogénétique a été construit avec le logiciel fastTree. Les groupes Coronavirus 1, 2 et 3 correspondent respectivement aux groupes Alpha, Beta et Gammacoronavirus [47].

III-6. Propriétés physicochimiques :

Sensibilité aux médicaments:

À l'heure actuelle, il n'existe pas de médicament antiviral dirigé contre le Coronavirus [48].

Sensibilité aux désinfectants:

Sensible à l'hypochlorite de sodium à 0,1 %, aux composés organochlorés à 0,1 %, aux iodophores à 10 %, à l'éthanol à 70 % et au glutaraldéhyde à 2 %. Résistant aux composés d'ammonium quaternaire à 0,04 % et aux dérivés phénoliques [49].

Inactivation physique:

L'inactivation par les rayons UV peut être obtenue par exposition à 1200 $\mu\text{J}/\text{cm}^2$ pendant 30 minutes [50], le SARS de plus est sensible à une température de 60 °C pendant 30 minutes [51].

Survie à l'extérieur de l'hôte:

Peuvent survivre jusqu'à 6 jours en milieu aqueux et jusqu'à 3 heures sur des surfaces inertes sèches [52].

Le SRAS-CoV peut survivre pendant 4 jours dans les échantillons de selles diarrhéiques à pH alcalin, pendant plus de 7 jours dans les sécrétions respiratoires conservées à température ambiante, pendant au moins 4 jours dans l'urine et le sérum humain non dilués conservés à température ambiante, pendant au plus 9 jours en suspension, pendant 60 heures dans le sol ou l'eau, pendant plus d'un jour sur les surfaces non poreuses comme le verre et le métal et pendant 6 jours à l'état sec La survie à l'état sec du virus est faible sur le papier, mais le virus survit plus longtemps sur les blouses jetables que sur les blouses en coton [53].

IV-Caractères épidémiologiques

IV-1. Réservoir :

Les Coronavirus appartiennent à une famille de virus qui peuvent infecter divers mammifères hôtes [54]. Il infecte essentiellement les voies digestives et respiratoires supérieures chez les mammifères et les oiseaux. On a identifié plusieurs souches de Coronavirus capables d'atteindre l'Homme, dont le plus connu étant SARS-CoV, à l'origine du SRAS. Cinq d'entre eux infectent l'homme :

- HCoV229E et OC43, connus depuis 1960,
- SARS-CoV identifié en mars 2003 lors de l'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère,
- NL63 et HKU1, identifiés respectivement en 2004 et 2005.

Chez les humains, les Coronavirus sont principalement responsables du rhume. Toutefois, le Coronavirus à l'origine du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV) peut causer une maladie respiratoire grave. Les données tirées du séquençage génétique indiquent que ce virus est un bêtacoronavirus semblable au Coronavirus des chauves-souris, mais différent du SARS-CoV [55].

L'isolement d'un Coronavirus qui présente 99.8% d'homologie de séquence avec SARS-CoV chez la civette et le raton laveur constitue un indice très fort en faveur d'un passage du virus à l'homme à partir d'un animal domestique ou sauvage. Ces deux espèces ont peut-être elles-mêmes été infectées par un autre animal, cette hypothèse s'appuie sur la présence d'anticorps anti-SARS-CoV chez les furies en plus des civettes et des ratons laveurs ainsi que chez des marchands d'animaux qui n'ont jamais présenté des symptômes de SARS [38, 56].

Le MERS-CoV, en date du 9 juin 2015, 1218 cas humains de maladie respiratoire grave avaient été confirmés, dont au moins 449 se sont avérés mortels [57].

Le profil actuel des infections au MERS-CoV semble être le résultat de transmissions répétées du MERS-CoV des chameaux aux humains, et de transmissions secondaires interhumaines limitées. La source des infections primaires au MERS-CoV semble être le résultat d'expositions zoonotiques, et les données scientifiques indiquent que les chameaux sont réservoirs ou hôtes intermédiaires. Toutefois, la voie d'infection demeure inconnue [58].

Le MERS-CoV a une gamme d'hôtes cellulaires relativement large, ce qui pourrait indiquer qu'une variété d'animaux domestiques et sauvages pourrait servir de réservoir [59]. Les infections interhumaines peuvent résulter d'un contact étroit avec des membres de la famille, des personnes du même domicile ou dans un milieu de soins de santé. Jusqu'à présent, le MERS-CoV a démontré une transmission interhumaine limitée et peu soutenue.

Le MERS-CoV circule présentement dans la péninsule arabique, principalement en Arabie saoudite. Les pays de la péninsule arabique ou ceux de la région où des infections au MERS-CoV ont été signalées comprennent l'Iran, la Jordanie, le Koweït, le Liban, l'Oman, le Qatar, l'Arabie saoudite, les Émirats arabes unis et le Yémen. Des cas liés au voyage ont été signalés en Algérie, l'Autriche, la Chine, l'Égypte, la France, l'Allemagne, la Grèce, l'Italie, la Malaisie, les Pays-Bas, la République de Corée, la Tunisie, la Turquie, le Royaume-Uni et les États-Unis. L'épidémie en la République de Corée représente la plus grande épidémie hors de la région où le MERS-CoV est endémique [60].

IV-2. Modes de transmission :

La connaissance des modes de transmission constitue l'un des éléments les plus importants pour la prévention des infections respiratoires virales, et cela d'autant plus qu'il n'existe pas encore de traitement spécifique pour beaucoup d'entre elles. Les durées d'incubation des infections à Coronavirus humains sont courtes : de l'ordre de trois jours pour les CoV classiques, et de deux à dix jours pour le SARS-CoV. Les durées d'excrétion virale dans les voies respiratoires sont moins bien connues, l'ARN des HCoV classiques est détectable pendant environ 14 jours dans les voies respiratoires [61]. La transmission des CoV se fait principalement de façon directe par les gouttelettes de sécrétions oropharyngées dispersées par la toux d'une personne infectée et symptomatique.

Au cours du SRAS, les personnes infectées étaient essentiellement celles qui avaient eu un contact rapproché avec un cas (vie commune ou prise en charge). Le port de masque et le lavage des mains sont les mesures de prévention les plus efficaces [62]. La dissémination virale aérienne semble peu fréquente ainsi que la transmission indirecte « manu-portée » ; cependant, ces voies de transmission doivent être prises en compte pour le contrôle des épidémies, notamment en milieu de soins. Les études de « survie » ou de maintien de l'infectiosité dans l'air sont rares et difficiles. L'absence de standardisation et de maîtrise de nombreux paramètres rendent difficilement comparables les données de la littérature [63].

Le SRAS constitue une histoire particulière au sein des infections à Coronavirus ; cette épidémie a été particulièrement bien documentée. Elle a été divisée rétrospectivement en trois périodes. La phase précoce consiste en l'émergence de plusieurs cas de pneumopathies atypiques chez des individus sans lien épidémiologique dans la province de Canton. La phase intermédiaire débute par une épidémie nosocomiale hospitalière (106 cas secondaires à partir d'un patient index). La phase tardive correspond à la diffusion mondiale de l'épidémie à partir de l'hôtel Métropole à Hong Kong. Dans cet hôtel, un patient index contaminera 12 personnes logeant au même étage, et en transfert vers des destinations variées [64]. L'alerte mondiale est donnée par l'OMS le 12 mars 2003. Environ 8000 cas probables et 800 décès ont été déclarés, la grande majorité en Chine. Le taux de mortalité estimé est égal à 0 % pour les sujets de moins de 35 ans, de 7 % pour les sujets de 35 à 65 ans, et de 47 % chez les sujets de plus de 65 ans.

La fin de la transmission interhumaine est déclarée par l'OMS en juillet 2003, elle a été obtenue grâce aux mesures sanitaires drastiques appliquées dans les différents pays [65]. Depuis juillet 2003, plusieurs cas de contamination de laboratoire ont été rapportés en Asie. Enfin, les rapports épidémiologiques émanant du Guangdong Center for Disease Control and Prevention ont rapporté qu'en janvier 2004, soit six mois après la fin de l'épidémie, quatre patients ont été hospitalisés pour une infection bénigne par le SARS-CoV. L'étude moléculaire de ces souches a conclu qu'elles dérivait de la même source que les souches épidémiques de 2002 à 2003 [66]. Ces résultats sont importants car ils montrent que la réémergence du SARS-CoV reste possible, et doit faire l'objet d'une surveillance, notamment dans cette région du monde, où d'autres virus respiratoires potentiellement émergent circulent largement. Le diagnostic virologique des infections respiratoires même bénignes est un élément central de cette surveillance.

Concernant les autres Coronavirus humains, des données épidémiologiques anciennes étaient disponibles avant le SRAS pour les Coronavirus classiques 229E et OC43. Parmi toutes les souches isolées dans les années 1960, seules celles-ci ont été maintenues en culture et étudiées. Ces données proviennent des grandes études d'épidémiologie descriptive menées notamment aux États-Unis dans les années 1970 [67]. Ces études ont montré que les HCoV représentaient un groupe de pathogènes respiratoires importants pour tous les groupes d'âge. Les primo-infections surviennent dans les premières années, et les réinfections sont fréquentes toute au long de la vie. Ces réinfections sont symptomatiques dans environ 45 % des cas. Le taux d'infection est relativement uniforme dans tous les groupes d'âge.

Les Coronavirus classiques circulent sur un mode épidémique, le plus souvent entre janvier et mai dans les zones à climat tempéré. Le caractère cyclique et alternatif des souches 229E et OC43 avait été souligné, ainsi que l'existence probable d'autres sérotypes, suggérée par l'utilisation combinée de plusieurs techniques sérologiques telles que la fixation du complément, l'inhibition de l'hémagglutination, et la séroneutralisation [68].

Concernant les nouveaux Coronavirus NL63 et HKU1, leur identification récente rend compte d'un nombre réduit de données épidémiologiques. Le HCoV-NL63 est un Coronavirus de groupe 1 découvert trois fois par trois équipes différentes [69]. Cette observation, et d'autres études rétrospectives ont montré que NL63 n'était pas un virus émergent, mais un virus circulant déjà dans la population humaine, et nouvellement identifié. Certains auteurs pensent qu'il s'agit peut-être de la souche B814, isolé dans les années 1960, et perdue ensuite en laboratoire [70]. Le HCoV-HKU1, lui, est un Coronavirus du groupe 2a, découvert à Hong Kong en 2005, chez un patient de 71 ans hospitalisé pour une pneumonie. Ce virus a été caractérisé sur le plan moléculaire, et n'a pas encore été adapté à la culture cellulaire [71]. Là encore, ce virus n'est pas responsable d'une maladie nouvelle, seule sa connaissance est émergente [72]. Les quatre HCoVs co-circulent, avec cependant des variations dans la distribution des différentes espèces selon la géographie et les années. Le caractère annuel régulier des épidémies reste à étudier. Les Coronavirus sont en général placés en quatrième ou cinquième position dans la détection des virus respiratoires, derrière les rhinovirus, le VRS, l'hMPV et les virus influenza ; avec une fréquence équivalente à celle des virus parainfluenza (Fig. 5). Le taux de détection moléculaire dans les prélèvements va de 3 à 11 % [73].

Cependant concernant le MERS-CoV qui est un virus zoonotique, les données scientifiques à ce jour indiquent que les chameaux constituent la source d'infection chez l'homme. La transmission interhumaine se produit essentiellement dans les établissements de santé et, dans une bien moindre mesure, au sein des communautés, principalement dans les foyers. [74].

Les éléments rapportés à ce jour suggèrent l'existence d'une transmission de l'animal (dromadaire) à l'homme et d'une transmission interhumaine de l'infection. Le virus peut se transmettre via des gouttelettes de salive et par l'air; un contact rapproché (d'un à deux mètres) et de longue durée est nécessaire. Néanmoins, les données recueillies jusqu'à présent ne sont pas en faveur d'une transmission interhumaine très importante dans la communauté.

IV-3. Modes de diffusion :

Les Coronavirus (hors SARS-CoV) sont ubiquitaires et circulent sous forme épidémique. Les différents HCoV co-circulent avec une distribution des types variable selon les années et les régions géographiques ; ce sont essentiellement des virus responsables d'infections respiratoires hautes et basses.

Le SARS-CoV est lui, un virus émergent responsable de l'épidémie de pneumopathies atypiques entre novembre 2002 et juillet 2003 et qui avait fait plus de 8000 cas et près de 800 morts. Sa circulation a été interrompue grâce à la mise en place de mesures sanitaires drastiques, coordonnées à l'échelle internationale.

L'implication des HCoV dans les pathologies digestives et neurologiques reste à préciser. La détection des Coronavirus est difficile, et fait appel surtout à des techniques moléculaires. Il n'existe actuellement aucun traitement spécifique des infections à HCoV.

Depuis le mois de septembre 2012, l'OMS a annoncé qu'un nouveau Coronavirus est apparu chez l'homme dans la péninsule arabique. Le nouveau Coronavirus est relativement proche du Coronavirus humain du SRAS, identifié en 2003, qui avait provoqué une épidémie mondiale, mais ce nouveau Coronavirus est une souche particulière qui n'avait jamais encore été détectée chez un animal ou un être humain. Par souci d'uniformité et pour faciliter la communication concernant cette maladie, le Groupe d'étude sur les Coronavirus du Comité international de taxonomie des virus a décidé d'appeler le nouveau virus «Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient ou Middle east respiratory syndrome Coronavirus, (MERS-CoV) ».

Le virus MERS-CoV a été détecté dans un certain nombre d'animaux, y compris les chauves-souris et les dromadaires. On ignore encore comment il a pu passer des animaux aux humains, puis d'un être humain à l'autre. Les données sur les séquences génétiques indiquent que ce nouveau virus est un bêtacoronavirus semblable au Coronavirus des chauves-souris, mais différent du Coronavirus associé au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV).

Des analyses sur ces séquences indiquent que l'ancêtre commun des souches virales isolées proviendrait du milieu de l'année 2011. Chez l'homme, le MERS-CoV peut provoquer une maladie grave. Environ la moitié des patients en sont morts. Chez les premiers malades identifiés, ce virus s'est montré très pathogène, ce qui explique la mise en place rapide d'un dispositif de veille et de réponse épidémiologique international concernant cette souche de Coronavirus [75].

IV-4. Facteurs favorisants :

Compte tenu du schéma actuel de la transmission du syndrome respiratoire du Moyen-Orient, il est nécessaire de connaître les facteurs de risque potentiels concernant une propagation continue de cette épidémie. Les principaux facteurs qui expliquent la persistance de la propagation de la flambée du Coronavirus sont les suivants :

Les rassemblements de masse qui se caractérisent par une concentration de population dans un endroit spécifique, dans un but particulier et pour une période déterminée, ce qui entraîne potentiellement le risque de solliciter considérablement le système de santé local en cas de survenue d'un événement affectant la santé publique.

En cas de détection d'une infection par le MERS-CoV au cours du rassemblement de masse, une évaluation rapide du risque, prenant en compte la probabilité de l'impact et la possibilité d'une poursuite de la transmission, devrait aboutir à une stratégie collaborative de gestion du risque. Le rôle des autorités de santé publique dans le processus de prise de décisions variant selon les pays, l'évaluation du risque doit être clairement documentée et transparente pour permettre aux décideurs de comprendre les risques pour la santé publique et de savoir comment les gérer au mieux.

Les nombreux mouvements de population à l'intérieur et au-delà des frontières ont favorisé la transmission la propagation rapide du virus. En revanche, les autorités nationales peuvent prendre des mesures de précaution visant à sensibiliser au MERS-CoV et à ses symptômes les voyageurs à destination et en provenance des zones affectées, sur la base de leur propre évaluation locale du risque.

En application du Règlement sanitaire international, les pays devront s'assurer que des mesures de routine sont en place pour évaluer les voyageurs malades repérés à bord des moyens de transport (avions et bateaux) et aux points d'entrée, tout comme des mesures pour transférer sans risque les voyageurs symptomatiques vers des hôpitaux ou des établissements désignés en vue de les évaluer cliniquement et de les traiter.

Certaines pratiques culturelles surtout alimentaires au sein des pays du golfe arabe qui consistent à boire du lait cru de chamelle ou de l'urine de chameau qui serait pour ses adeptes efficace pour les muscles, les teignes, les abcès, les ulcères, favorise la repousse des cheveux etc.

Les personnes exposées à un risque élevé due au MERS-CoV devront éviter les contacts rapprochés avec des animaux. Ceux qui, dans le grand public, visitent une ferme ou un élevage devront observer les mesures générales d'hygiène, éviter de consommer de la viande, des produits laitiers ou dérivés des animaux crus, ou des aliments mal cuits préparés dans de mauvaises conditions sanitaires, laver correctement les fruits et les légumes avant de les manger et de se laver les mains avant de manger.

IV-5. Situation Epidémiologique Mondiale :

Depuis le début de l'épidémie et jusqu'au 16/06/2015, la grande majorité des cas a été recensée en Arabie Saoudite. Les autres pays ayant signalés des cas dans la péninsule Arabique sont : les Emirats Arabes Unis, Qatar, Oman, Jordanie et Koweït. Les pays ayant enregistré des cas liés à des voyages dans les pays du Golf sont : l'Egypte, Etats Unis d'Amérique, France, Italie, Malaisie, Tunisie, et plus récemment la Corée du Sud, qui connaît la plus large épidémie connue de MERS-CoV en dehors de la péninsule arabique.

Des grappes de cas d'infections sont survenues chez des personnes ayant été en contact étroit avec des malades. De même, des cas parmi les professionnels de la santé en milieux de soins ont également été observés.

Le 24 mai 2015, le premier cas confirmé de MERS-CoV a été déclaré à l'OMS par le point focal du règlement sanitaire international de la république de Corée du sud. Depuis cette date et jusqu'au 16 juin, 153 cas ont été notifiés dont 19 décès (OMS). Il s'agit du premier grand cluster observé en dehors de l'Arabie Saoudite. Cependant, celui-ci reste limité aux proches parents, aux visiteurs des patients et aux travailleurs de la santé dans quelques établissements de soins. Ce phénomène est similaire à ce qui avait été observé dans les hôpitaux saoudiens, notamment à Djeddah, dans les premiers mois de 2014 après l'admission d'un cas de MERS-CoV [75].

À l'échelle mondiale, de septembre 2012 au 16 juin 2015, l'OMS a été informée d'un total cumulé de 1288 cas confirmés en laboratoire, dont 498 décès, soit une létalité de 35%.

Tableau II : Répartition par pays des cas confirmés du MERS-CoV notifiés à l'OMS entre sept 2012 et 16/06/2015 [76]

Pays	Nombre de cas	Nombre de décès
Moyen Orient	1155	479
Arabie Saoudite	1028	451
Emirats Arabes Unis	77	10
Qatar	13	5
Jordanie	19	6
Oman	6	3
Kuwait	3	1
Egypt	1	0
Yemen	1	1
Liban	1	0
Iran	6	2
Europe	15	7
Turkie	1	1
Autriche	1	0
Royaume Uni	4	3
Allemagne	3	1
France	2	1
Italie	1	0
Greece	1	1
Pays Bas	2	0
Autres pays	164	22
Tunisie	3	1
Algerie	2	1
Malaisie	1	1
Philippines	2	0
Corée du Sud	153	19
Chine	1	0
USA	2	0
Total	1288	498

V- Mécanismes physiopathologiques

Suite à l'établissement de l'infection Coronavirale, l'organisme de l'hôte réagit et tente de s'ajuster à la présence du microorganisme et aux répercussions engendrées par ce dernier. C'est alors que le système immunitaire intervient et qu'il tente de limiter la dissémination du virus. Selon le tropisme du virus et la longévité de l'infection, des pathologies peuvent aussi survenir chez l'hôte, en réponse directe ou indirecte à l'infection. Les conséquences de l'infection Coronavirale, à plus long terme, seront donc abordées dans cette section du manuscrit.

Chez l'homme, les Coronavirus sont surtout incriminés dans des pathologies du système respiratoire. Ils ont été également isolés dans les matières fécales de patients atteints de gastroentérites et à partir des tissus du système nerveux central de patients atteints de sclérose en plaque.

Comme on peut l'imaginer, les réponses immunitaires à une infection sont difficiles à étudier chez l'homme pour des raisons évidentes. Ainsi, l'étude des réponses immunitaires est mieux caractérisée en utilisant des modèles animaux d'infection à Coronavirus.

La réponse immunitaire générale peut varier beaucoup d'un Coronavirus à l'autre, même à l'intérieur d'une même espèce. Les mécanismes antiviraux peuvent également changer selon le type de cellule infectée et le tissu infecté [77].

V-1. Réponse immunitaire générale :

Les différences observées au niveau de la réponse immunitaire sont une conséquence des structures et des biologies variables des Coronavirus. Les relations directes entre le Coronavirus et les composantes du système immunitaire n'ont d'ailleurs jamais été caractérisées de façon précise. Les épitopes immunodominants varieraient d'un virus à l'autre, mais seraient généralement contenus à l'intérieur de la glycoprotéine S [78].

L'immunité antivirale est habituellement contrôlée par les lymphocytes T CDS+, mais différentes composantes du système immunitaire doivent d'abord intervenir afin de limiter la dispersion du virus dans l'organisme. Les cytokines sont produites par la majorité des cellules en réponse directe à une infection virale et sont responsables de l'induction de l'état antiviral de la cellule, établissant ainsi la première ligne de défense contre l'infection. Bien que les mécanismes d'action des IFN ne soient que partiellement compris, on sait que l'interaction de ces molécules avec leurs récepteurs induit l'activation de certaines de gènes impliqués dans les fonctions antivirales de la cellule [79].

Lorsque le virus est détecté par l'organisme, en réaction à l'état antiviral cellulaire et/ou à la cytolysse provoquée par le virus, les cellules de l'inflammation, ou de l'immunité innée, sont recrutées au site d'infection. Les premières cellules immunitaires à atteindre le site d'infection sont habituellement les neutrophiles et les macrophages, mais dans le SNC, les macrophages résidents, les cellules microgliales, prennent l'infection en charge. Les cellules microgliales relâchent alors des cytokines et des chimiokines afin de favoriser le recrutement et l'infiltration d'autres macrophages et cellules du système immunitaire [80]. Parmi ces cellules, les cellules NK jouent un rôle primordial dans l'élimination du virus étant donné leur activité cytotoxique sur les cellules infectées. Par leur sécrétion accrue d'IFN, les cellules NK sont également responsables de l'induction de l'expression de CMH de classe II ainsi que de l'activation des lymphocytes Tet de l'immunité acquise [81].

Les cellules de l'immunité acquise sont principalement représentées par les lymphocytes B et T. Suite à leur recrutement, les cellules T CD4+ activées continuent de sécréter de l'IFN, d'autres cytokines proinflammatoires et différentes chimiokines afin de stimuler la réponse immunitaire et de poursuivre le recrutement de cellules immunitaires [80,82]

Lors de ce même processus d'élimination, les lymphocytes T CD4+ seraient aussi importants que les lymphocytes T CD8+. Contrairement aux cellules T CD8+, lesquelles se spécialisent dans la destruction des cellules infectées, les lymphocytes T CD4+ rempliraient des fonctions reliées à l'amplification de la réponse immunitaire. La stimulation de la présentation antigénique par les macrophages et/ou les cellules microgliales du SNC et de la synthèse d'anticorps par les lymphocytes B représenterait notamment des événements de l'immunité influencés par les cellules T CD4+. Les mécanismes immunitaires qui interviennent lors des infections aiguës et persistantes de Coronavirus sont aussi différents. Effectivement, l'immunité cellulaire semble contrôler la réplication virale dans les stades précoces de l'infection, comme en témoigne l'apparition rapide des cellules T activées au site d'infection.

L'immunité humorale contrôlerait plutôt la phase de persistance de l'infection Coronavirale. L'absence d'anticorps avant l'élimination virale indique que les anticorps jouent un rôle mineur durant l'infection aiguë. Les anticorps seraient donc synthétisés plus tard dans l'infection et pourraient réapparaître dans l'organisme de l'hôte advenant une réémergence du virus [81].

V-2. Auto-immunité :

Bien qu'elle n'ait pas été caractérisée en profondeur, on sait maintenant que l'auto-immunité joue un rôle majeur dans la pathogenèse des infections Coronavirales. L'auto-immunité représente également un phénomène de plus en plus observé dans différentes pathologies dont le déclenchement serait relié à une présence infectieuse [83].

Tel que mentionné précédemment, la réaction croisée observée durant la pathogenèse Coronavirale serait dirigée contre une protéine de la myéline, probablement la MBP ou la PLP, et entraînerait une démyélinisation des axones, comme dans le cas de la sclérose en plaques. Plusieurs observations supportent l'hypothèse de l'auto-immunité dans le modèle de pathologie démyélinisante. Par exemple, il a été démontré que des souris saines qui subissent un transfert adoptif de lymphocytes T autoréactifs spécifiques à la MBP, pouvaient développer des lésions démyélinisantes.

Il a aussi été démontré que suite à des infections de souris irradiées, une réplication virale était observée sans qu'il n'y ait toutefois de démyélinisation, confirmant ainsi l'implication du système immunitaire dans ce phénomène [84]. La raison pour laquelle la myéline pourrait être ciblée par le système immunitaire pourrait être attribuable à un défaut de maturation des lymphocytes T lors du processus de tolérance immunitaire dans le thymus ou parce que des épitopes de la myéline seraient cryptiques, comme la MBP. Les lymphocytes T spécifiques à la myéline seraient alors présents dans le répertoire normal de l'hôte et pourraient être activés si des épitopes de la MBP ou de la PLP étaient détectés par le système immunitaire [85]. De plus, la dégénérescence du récepteur de cellules T (RCT) pourrait également avoir un rôle à jouer dans l'auto-immunité induite par les Coronavirus.

Dû à la taille imposante du répertoire antigénique pouvant être reconnu par le RCT, un haut degré de réaction croisée serait essentiel afin de contrôler les infections [86]. La flexibilité de la reconnaissance du RCT ferait donc en sorte que plus d'un peptide pourrait déclencher une réponse immunitaire, ce qui favoriserait les réactions auto-immunitaires.

Bien que le mécanisme immunitaire qui intervient dans la pathogenèse de la sclérose en plaques est peut-être dû à un mimétisme moléculaire, d'autres modèles d'auto-immunité existent aussi. Parmi ceux-ci, la propagation de déterminants s'avère un modèle qui pourrait également être impliqué dans la pathogenèse de maladies démyélinisantes. L'hypothèse derrière ce modèle propose un phénomène par lequel des cellules T autoréactives sont activées de novo par des antigènes du soi libérés suite à des dommages tissulaires causés par l'inflammation [87]. Autrement dit, lors de l'inflammation causée par l'infection virale, des protéases cellulaires pourraient dégrader et/ou libérer des épitopes cryptiques et favoriser leur présentation par le CMH, ce qui déclencherait une nouvelle réaction dirigée contre l'antigène nouvellement exposé [88].

Le bystander immune response représente un autre mécanisme d'auto-immunité qui pourrait intervenir lors de pathologies neurodégénératives. Ce modèle propose une réponse immunitaire indirecte et non-spécifique, déclenchée par une réaction immunitaire située à proximité [89]. Parfois, la réponse survient suite à l'activation de cellules de l'immunité par des lymphocytes T, eux-mêmes activés par divers composantes telles que des superantigènes [88]. Bien que les lymphocytes T CD8+ soient surtout reconnus pour intervenir lors d'infections virales, les cellules T CD4+ joueraient un rôle majeur dans les processus d'auto-immunité induite par des virus.

V-3. Tropisme viral:

De façon générale, le tropisme d'un virus définit l'ensemble des cellules dites « cibles », cellules sensibles et permissives à l'infection par ce virus. Les virus n'appartiennent pas au monde qui se multiplie en se divisant (comme les cellules ou les bactéries), mais à celui qui se multiplie en se répliquant. La réplication virale correspond à la fabrication d'un nombre de copies plus ou moins fidèles du virus original. Elle a lieu à l'intérieur des cellules. Ainsi, le virus est fonctionnellement un parasite intracellulaire absolu et obligatoire. La réplication est un phénomène cyclique et amplificateur, se déroulant en plusieurs étapes. La première est l'entrée du virus dans la cellule cible. Cette phase débute par l'attachement de la particule virale (forme extracellulaire du virus ou virion) à la surface de la cellule cible via l'interaction d'une protéine de surface du virion avec une molécule présente à la surface de la cellule (protéine ou sucre). Parfois, l'interaction fait intervenir plusieurs protéines cellulaires, alors appelées récepteurs et corécepteurs.

L'attachement se fait par affinité. Les récepteurs cellulaires sont des molécules naturellement présentes sur les cellules, elles ont un rôle physiologique. Le virus, en s'attachant à ce récepteur, détourne ainsi le fonctionnement cellulaire normal. Cette interaction est dynamique, elle entraîne des changements conformationnels des molécules et a pour objectif l'entrée du virus dans le cytoplasme. Le virus devient alors la cellule infectée, il détourne à son profit le fonctionnement de la cellule qui produit les nouveaux virions en pièces détachées (expression des protéines virales, et copie du génome).

La dernière phase du cycle consiste dans l'assemblage des différentes protéines virales, l'encapsulation du génome, et la maturation des particules virales qui deviennent infectieuses, sont libérées dans le milieu extracellulaire et peuvent aller infecter d'autres cellules cibles. Il s'agit là d'un cycle répliatif complet, avec production de nombreux virus permettant la diffusion de l'infection. Si toutes les étapes du cycle de réplication sont importantes pour le succès de l'infection virale, ce sont les phases initiales de reconnaissance, d'attachement et d'entrée du virus dans la cellule qui sont les déterminants majeurs du tropisme. Connaître les cellules cibles d'un virus nous permet de savoir où sont les lieux privilégiés de la réplication virale, de définir le ou les organes cibles, de définir le caractère systémique ou non de l'infection (avec présence de virémies).

Le tropisme viral permet de mieux comprendre la symptomatologie clinique et sa physiopathologie, de connaître les voies d'entrée et d'excrétion virales, et donc les sites de prélèvements potentiels à des fins diagnostiques. Il existe en microbiologie une règle de spécificité d'espèce. Ainsi, un virus infecte un hôte d'une espèce donnée [90]. Cette notion de barrière d'espèce rend compte de la spécificité de la relation « hôte-virus », elle est le gage d'une protection naturelle contre les virus dits « étrangers », par le biais de l'immunité innée notamment. Cependant, cette barrière n'est pas étanche, et les franchissements de barrières d'espèces sont nombreux, même si peu aboutissent à une émergence réussie. Ces franchissements correspondent en partie à des changements de tropisme du virus, qui acquièrent la possibilité de reconnaître un récepteur à la surface de cellules d'un organisme autre que son hôte habituel.

L'étude de l'évolution des virus est une science assez récente, qui s'est développée avec l'apparition des outils moléculaires et bioinformatiques. Elle fait intervenir les mêmes mécanismes que les études de génétique des populations. Ainsi, la diversité et le haut niveau de variabilité existant dans une population virale permettent la sélection de variants d'adaptation (théorie darwinienne). Les virus à ARN notamment présentent une diversité importante ; la source majeure de variation est le processus même de réplication. Ce processus permet en particulier l'introduction de nombreuses mutations de façon aléatoire le long du génome lors de sa copie (taux de mutations intrinsèque élevé). Ainsi, au cours de la multiplication, de nombreux « individus virus » variants sont produits (copies plus ou moins fidèles du virus original). Il en résulte une population qui a une structure hétérogène, composée de sous-populations comportant des variants proches génétiquement les uns des autres, et évoluant ensemble. Cette structure correspond au concept de quasi-espèces. Elle permet au virus de disposer d'un éventail de variants pouvant répondre aux exigences d'un nouvel environnement par sélection d'un des leurs.

Cette diversité est une stratégie d'optimisation, avec une dimension supérieure. Les populations virales produites lors des infections, notamment les infections chroniques ou persistantes où la réplication est prolongée dans le temps, sont souvent de très grande taille, avec un nombre fantastique « d'individus virus », qui détermine un degré quasi infini de diversité, lui-même permettant de nombreuses possibilités d'évolution. L'autre processus créateur de diversité est la recombinaison génétique, ou échange de matériel génétique entre deux ou plusieurs virus infectant la même cellule. La recombinaison permet une redistribution de la variabilité existante entre les virus. Elle intervient particulièrement dans l'évolution des virus dont le génome est une molécule d'ARN de polarité positive, comme les Coronavirus.

V-4. Pathogénèse:

Bien que le MERS et le SRAS se ressemblent cliniquement, les études *in vitro* ont montré des différences remarquables entre ces virus en ce qui concerne leurs caractéristiques de croissance, utilisation de récepteurs et les réponses de l'hôte.

Pour prédire l'évolution des poumons après l'infection par le MERS-CoV il fallait utiliser des tissus humains qui ont été infectés *in vivo* [91].

Il a été démontré que l'expression de l'antigène touche les cellules alvéolaires de type I et II de l'épithélium bronchique ciliée et les cellules cubiques ciliées des bronchioles. L'antigène a été également trouvé dans les cellules endothéliales des vaisseaux pulmonaires et rarement dans les macrophages alvéolaires. La microscopie électronique a révélé des dommages de l'épithélium alvéolaire, qui sont un détachement de cellules épithéliales alvéolaires Type II et la perturbation des jonctions serrées, la condensation de la chromatine, la fragmentation nucléaire et le bourgeonnement de la membrane indiquant l'apoptose [92].

Le DPP4 (également appelé CD26) a été identifié comme le récepteur du Mers-CoV [93]. Tous les récepteurs des HCoV identifiés à ce jour sont des exopeptidases, bien que leur activité protéolytique n'est pas nécessaire pour que le virus se lie aux récepteurs, ni pour entrer dans la cellule hôte [92, 94,95].

Dans les lignées cellulaires et cultures *ex vivo* du poumon, DPP4 est exprimé dans les cellules alvéolaires de type II et I, ciliées et non ciliées de l'épithélium bronchique, glandes bronchiques de la sous-muqueuse, l'endothélium, les leucocytes et les macrophages alvéolaires [91,93].

Le SARS-CoV et les autres H-CoV utilisent un récepteur différent pour l'entrée dans les cellules qui est l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE2) [94,96], qui est en partie similaire au DPP4. Le ACE2 est exprimé dans les cellules ciliées de l'épithélium bronchiques, de type I et pneumocytes II et artérielle, les cellules endothéliales veineuses, mais pas dans les tissus des voies respiratoires supérieures, ce qui suggère que ces tissus ne sont pas le principal site d'entrée pour le SARS-CoV [97,98].

Le MERS-CoV a pu reproduire aussi efficacement que le SARS-CoV dans les cellules Calu-3 et même induit des modifications du transcriptome minimales avant 12 h après l'infection. Plus tard dans l'infection, HCoV-EMC a induit une dérégulation massive du transcriptome d'accueil, dans une plus grande mesure que le SARS-CoV.

En ce qui concerne l'analyse de la réponse immunitaire chez les personnes infectées par le MERS-CoV, des données limitées provenant de deux patients avec différents résultats sont disponibles. Dans le LBA et le sérum du patient avec un mauvais résultat, il y avait une diminution de l'interféron (IFN) α ainsi qu'une diminution de l'expression du gène inductible de l'acide rétinoïque (RIG) -1, le melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5) et les facteurs de régulation de l'interféron (IRF) 3 et IRF7, qui sont impliqués dans la reconnaissance du virus par le système immunitaire inné. Chez le patient avec de mauvais résultats, il y avait également des niveaux élevés de chimiokines CXC motif ligand (CXCL) 10 et l'interleukine (IL) -10, ce qui peut avoir donné lieu à l'expression inférieure d'IFN et des niveaux plus élevés de IL-17A et IL-23. Chez le patient qui a survécu, l'élimination rapide du virus à des niveaux accrus d'IL-12 et IFN a été notée [99].

Dans le SRAS, le développement de la maladie a donné des réponses immunitaires aberrantes [100]. Les niveaux des cytokines et de chimiokines dans le sang sont élevés: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IFN γ , la protéine chimiotactique des monocytes (MCP) -1 (ou CC-motif ligand 2, CCL2), monokine induite par l'IFN γ (MIG), la protéine inductible par l'IFN-(IP-10, ou CXCL10), et le facteur de croissance (TGF) β [100-101].

Dans l'ensemble, MERS-CoV et le SARS-CoV provoquent des réponses distinctes, qui pourraient avoir un impact dans la pathogenèse *in vivo*, ce qui pourrait orienter les stratégies thérapeutiques.

VI-Manifestations cliniques

VI-1. Période d'incubation :

Les Coronavirus humains classiques connaissent une période d'incubation courte allant de 2 à 4 jours en général [48].

Concernant le MERS-CoV bien qu'on ignore le moment exact et la nature des expositions aboutissant à l'infection, pour les cas où celle-ci est connue ou fortement présumée, la durée d'incubation des cas confirmés en laboratoire est en général de moins d'une semaine. Néanmoins, pour au moins un cas, l'exposition connue s'est produite 9 à 14 jours avant l'apparition de la maladie. D'autres données chez des cas exposés sur un certain laps de temps font penser qu'au moins dans une minorité de cas, la période d'incubation peut dépasser une semaine, tout en restant inférieure à deux semaines [102].

Le SRAS-CoV a également démontré une période d'incubation longue (médiane, 4-5 jours; intervalle, 2-10 jours) comparativement aux autres Coronavirus provoquant une infection chez les humains (moyenne, 2 jours; intervalle typique, 12 heures à 4 jours). Compte tenu de la variabilité inhérente des virus, des problèmes potentiels de mémoire et de la volonté d'uniformiser la surveillance de tous les virus respiratoires émergents, l'historique de l'exposition fondée sur les 14 jours précédant l'apparition de l'infection est jugée comme une approximation raisonnable et sûre [103].

VI-2. Signes et symptômes :

Les HCoV sont essentiellement étudiés dans le cadre d'infections respiratoires. Leur implication précise dans des pathologies digestives et neurologiques chez l'homme est encore controversée. Les HCoV sont détectables dans les selles. Ils ont été mis en cause dans les entérocolites nécrosantes du nourrisson dans les années 1980, et dans les diarrhées aiguës et chroniques, suite à l'observation en microscopie électronique de particules virales dans les selles : ces particules à la morphologie caractéristique ont été alors désignées sous le nom de human enteric Coronavirus (HEVC) ou Coronavirus-like particles (CVLPs) [104,105].

L'ARN des HCoV est détectable dans les selles de patients présentant des infections respiratoires à HCoV accompagnées de signes digestifs [106]. Il faut noter qu'un certain nombre de Coronavirus animaux sont responsables d'authentiques pathologies entériques graves, avec une mortalité importante, notamment chez les nouveau-nés.

Concernant le système nerveux central, les HCoV font partie de la longue liste d'agents potentiellement responsables de pathologies démyélinisantes, notamment de la sclérose en plaque. Certaines études ont montré le caractère neuroinvasif des HCoV classiques et suggèrent l'existence d'infections persistantes dans le tissu cérébral [44,107].

Les HCoV sont essentiellement responsables d'infections respiratoires. Comme de nombreux virus, leur responsabilité n'est pas toujours prouvée par le contrôle des critères du postulat de Koch adapté aux virus par Rivers en 1937 (ensemble de six critères établissant un virus comme cause de la maladie). Cependant, certaines preuves directes ou indirectes ont pu être apportées pour les Coronavirus classiques et les infections respiratoires hautes (inoculation à des volontaires sains), pour HCoV-HKU1 et les infections respiratoires basses (séroconversion), et pour le SARS-CoV (inoculation expérimentale à l'animal) [108,109]. Les études récentes montrent que les patients infectés par un HCoV hors SARS-CoV peuvent présenter une infection respiratoire haute (rhinite, laryngite, otite) ou basse (bronchite, bronchiolite, ou pneumopathies) [73,110].

Quelques particularités ont été soulignées dans certaines études, comme l'association plus fréquente de l'infection par HCoV-NL63 et la survenue de laryngite [70]. La gravité de ces infections semble surtout déterminée par le terrain du patient. En population générale, les infections à HCoV sont le plus souvent d'évolution bénigne, et ne se distinguent cliniquement pas de l'infection par d'autres virus respiratoires ; en milieu hospitalier, il est à noter qu'un tiers des enfants présentant une infection respiratoire à HCoV est porteur d'un terrain fragilisé (antécédent d'atopie, asthme, immunodépresseions diverses, malformations congénitales variées) [111,112].

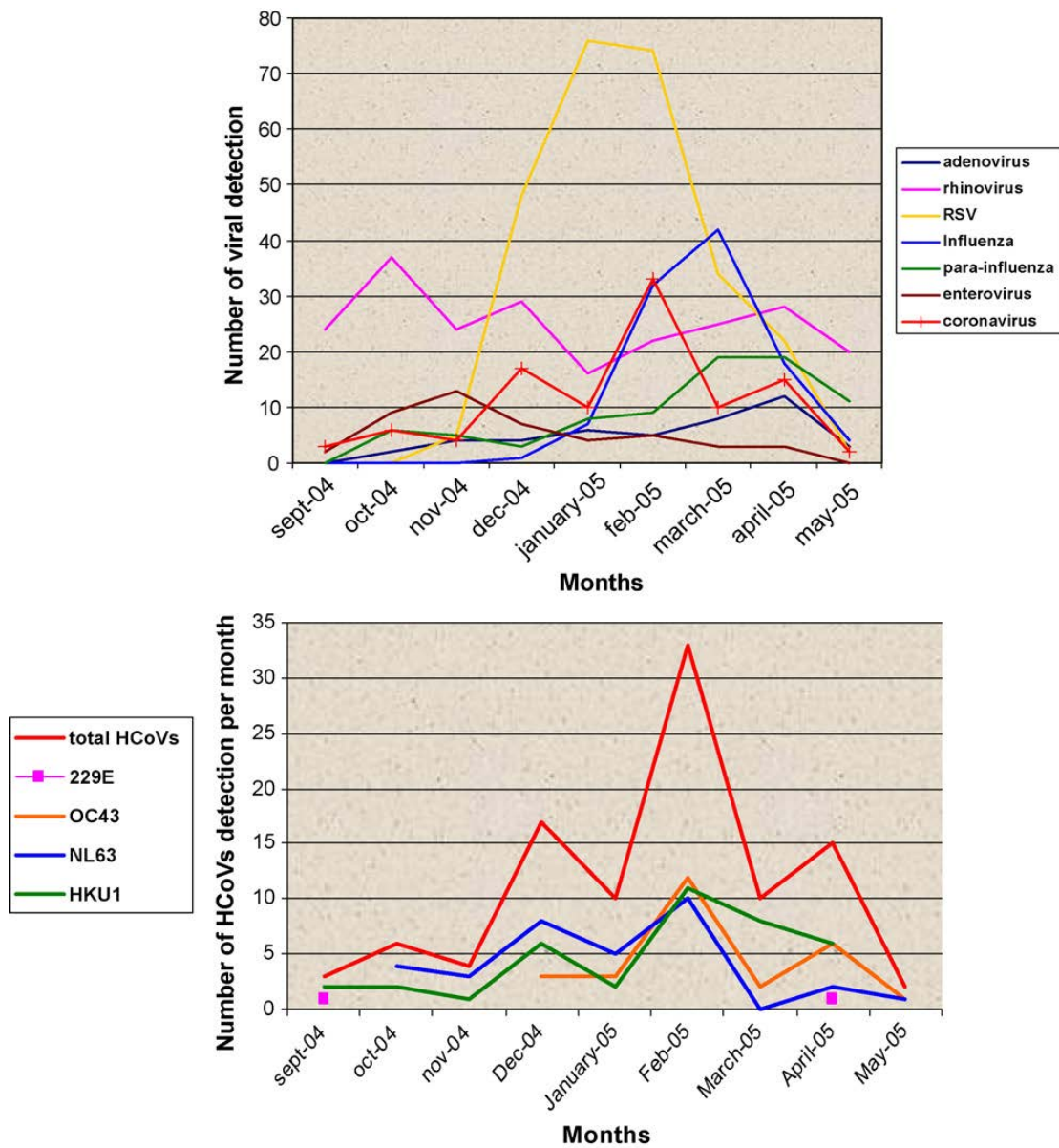


Figure 9 : (A) : nombre de virus détectés dans les échantillons respiratoires prélevés en Basse-Normandie.

(B) : répartition des différents Coronavirus humains (229E, OC43, NL63, et HKU1) trouvés dans ces échantillons respiratoires [73]

Le Coronavirus humain le plus pathogène est le SARS-CoV. Au cours de cette infection, après une incubation silencieuse de deux à dix jours, le tableau clinique débute par un syndrome pseudogrippal banal associant de la fièvre et des signes généraux à type de frissons, courbatures, asthénie, et anorexie.

Après quatre à six jours, la période d'état s'installe et est marquée par l'apparition de signes respiratoires (toux, dyspnée) accompagnés parfois de signes pharyngés. Les manifestations digestives sont présentes dans environ 30 % des cas (pourcentage variable selon les séries publiées) et associent diarrhées, vomissements, et douleurs abdominales.

L'examen et la radiographie pulmonaire révèlent une pneumopathie soit focalisée soit diffuse. Chez un patient sur cinq environ, l'évolution est défavorable et est marquée par l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire grave nécessitant une ventilation assistée. Cette aggravation de la symptomatologie se fait alors qu'une réponse immunitaire s'est mise en place, suggérant un mécanisme immunopathologique. L'issue se fait soit vers la mort par défaillance multiviscérale, soit vers la guérison. Chez certains patients, des signes de fibrose pulmonaire séquellaires visible au scanner ont été décrites après plusieurs mois d'évolution. Il est à noter que des cas d'infections peu symptomatiques par le SARS-CoV ont été décrits [113,114].

Les manifestations cliniques de l'infection par le MERS-CoV varient, allant de l'infection asymptomatique à une pneumonie grave, souvent compliquée par un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), un choc septique ou une défaillance polyviscérale mortelle [115]. Les premiers symptômes des formes graves de l'infection sont la fièvre (98 %), des frissons (87 %), la toux (83 %) et la dyspnée (72 %) ; cependant, près de 25 % des cas font également état de symptômes gastro-intestinaux tels que vomissements et diarrhée. Près de 15 % des cas hospitalisés peuvent ne pas présenter de fièvre [116]. La progression vers une pneumonie et une insuffisance respiratoire graves a généralement lieu de manière rapide au cours de la première semaine (délai médian de 7 jours entre l'apparition des symptômes et l'instauration d'une ventilation mécanique). Parmi les anomalies relevées en laboratoire figurent la leucopénie la lymphopénie, la thrombopénie, une coagulopathie de consommation et une élévation de la créatinine sérique, de la lactico-déshydrogénase et des enzymes hépatiques [117,118].

Des cas de co-infection avec d'autres virus respiratoires et agents pathogènes bactériens ont également été signalés. La majorité des cas notifiés concernent des adultes (98 %) et des sujets masculins (66 %, n = 1329), avec un âge médian de 50 ans (variant entre 9 mois et 99 ans, n = 1335). Le nombre de cas d'infection par le MERS-CoV observés chez les enfants est très faible [119]. La présence d'au moins une comorbidité (par exemple immunodéficience, affections malignes, obésité, diabète, maladies cardiaques, affections rénales ou pneumopathies), signalée dans 76 % des cas, est associée à un risque de mortalité accru [120]. Dans une série de 70 cas, il a été observé que la présence d'infections concomitantes et d'un taux d'albumine sérique faible étaient des facteurs prédictifs d'une infection grave, tandis qu'un âge ≥ 65 ans était le seul facteur prédictif indépendant de mortalité accrue (odds ratio 4,39 ; intervalle de confiance 2,13–9,05 ; $p < 0,001$). [121].

VI-3. Définition du cas d'infection par le MERS-CoV :

➤ **Cas possible :**

a- Toute personne présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë ou une infection du parenchyme pulmonaire (fondées sur des preuves cliniques ou radiologiques) **avec fièvre et toux**, ayant une histoire de voyage dans un des pays de la liste ci-dessous, dans les 14 jours précédant l'apparition des symptômes.

b- Toute personne présentant une infection respiratoire aiguë, quelle que soit sa gravité, ayant, dans les 14 jours précédant l'apparition des symptômes :

o une notion de contact avec un cas possible ou confirmé,

Ou

o une notion de fréquentation d'une structure hospitalière, pour quelque motif que ce soit (Hospitalisation, consultation, visite), dans un des pays listés,

Ou

o un contact proche avec un dromadaire ou un produit issu de l'animal (lait non pasteurisé, viande crue, urine), dans un des pays listés.

Par ailleurs, dans le cadre de la détection des émergences, tout regroupement de cas d'infections respiratoires aiguës graves hospitalisées, avec ou sans notion de voyage ou résidence en zone géographique à risque, doit être signalé et investigué, en particulier chez le personnel soignant.

Liste des pays considérés à risque* :

Pays enregistrant des cas autochtones confirmés, et pays limitrophes :

Arabie Saoudite, Bahreïn, Emirats Arabes Unis, Irak, Iran, Jordanie, Koweït, Liban, Oman, Qatar, Syrie, Palestine, Yémen.

Pays enregistrant une flambée :

Corée du Sud

➤ **Cas confirmé :**

Cas possible avec des prélèvements indiquant la présence de MERS-CoV par des techniques de biologie moléculaire, au niveau d'un laboratoire agréé par le Ministère de la Santé.

Un contact est défini comme suit :

Toute personne qui a été exposée à un cas possible ou confirmé, sans protection appropriée ; c'est-à-dire une personne qui :

a fourni des soins au patient (Professionnels de santé, proches parents),

s'est trouvée dans une situation de contact étroit et prolongé (avoir vécu auprès du cas sous le même toit, avoir eu un contact à moins d'un mètre),

a été en contact direct avec les sécrétions respiratoires ou avec les liquides biologiques de ce cas [75].

VII- Diagnostic

VII-1. Radiologie :

Les données fournies par l'imagerie sont parfois nécessaire pour la classification et la différenciation entre cas possible et cas probable.

VII-1.1. Radiographie pulmonaire :

L'analyse récente de l'ensemble des données des patients infectés par le MERS-CoV montrent que les radiographies pulmonaires initiales étaient anormales chez 86 à 100 % de ces patients [122] contre 70 à 100% pour le SRAS [123].

Les anomalies initiales des deux syndromes peuvent être des opacités alvéolaire ou des infiltrats interstitiels. Leur aspect et leur localisation varient ; elles peuvent être unilatérales ou bilatérales, focales ou multifocales. Elles sont observées au niveau des régions basales des poumons 65 à 85% des patients [113,124].



A

B

Figure 10 : Radiographie pulmonaire de face chez 2 patients d'âges différents.

A : Infiltrats interstitiels au niveau du lobe droit d'un patient atteint de MERS hospitalisé âgé de 51 ans [124].

B : Opacités alvéolaires disséminées au niveau des lobes basal droit et gauche d'un patient Atteint de SRAS âgés de 76 ans [113]

L'évolution des symptômes radiologiques est marquée par l'augmentation de la taille des opacités et par leur dissémination. Chez certains patients on peut observer d'emblée des nodulations miliaires diffuses ou encore le développement d'un pneumothorax ou d'un pneumomédiastin.

Par ailleurs parmi les patients ne présentant pas d'anomalies de la radiographie pulmonaire à l'admission, 10% garderont une image normale tout au long de l'évolution de leur maladie [124, 125].

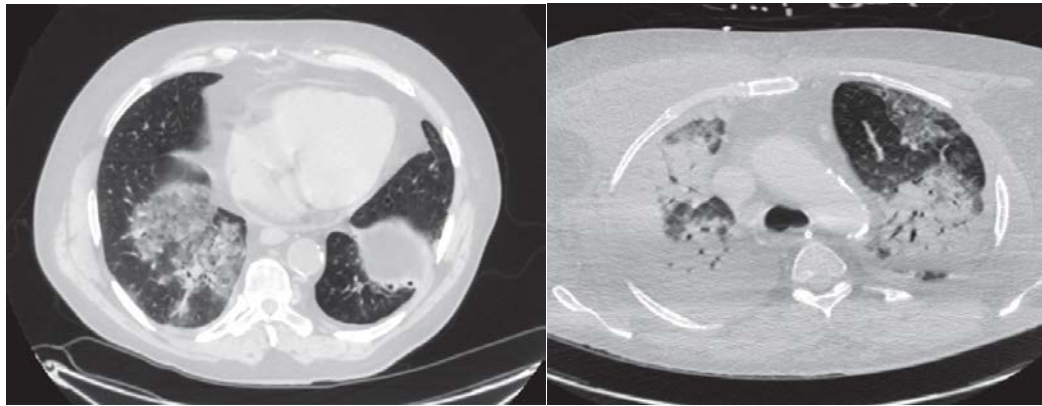
VII-1.2. Tomodensitométrie thoracique :

La Tomodensitométrie thoracique ou TDM est indiquée quand la radiographie pulmonaire est peu contributive. Les anomalies peuvent être focalisées, segmentaires ou lobaires, unilatérales ou bilatérales. Elles sont le plus souvent diffuses, à prédominance interstitielle avec parfois un aspect en verre dépoli.

Ces anomalies sont souvent périphériques, sub-pleurales et localisées au niveau des parties postérieures des lobes pulmonaires inférieures [124,126].

Dans des cas très grave du MERS il a été observé grâce à la tomodensitométrie, les caractéristiques du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) accompagnées d'infiltrats interstitiels.

A l'état actuel des connaissances il n'a pas eu de patients, tenant compte des deux syndromes, avec des pleurésies, d'adénopathie médiastinale, d'embolie centro-pulmonaire, ou de dilatation des bronches évidentes à la TDM [118,127].



A'

B'

Figure 11 : TDM montrant l'évolution d'un même patient âgé de 64 ans atteint du MERS

A' : Cliché tomodensitométrique montrant l'aspect caractéristique en verre dépoli en 24 Avril 2013.

B' : Cliché tomodensitométrique du même patient en 17 Mai 2013 montrant une consolidation bilatérale des poumons due aux fluides accumulés [124]

VII-2. Biologie :

La détection des HCoV est réalisée dans un nombre restreint de laboratoires de virologie, et souvent sur des prélèvements respiratoires. Les techniques moléculaires sont les méthodes de choix pour la détection des HCoV, et pour lesquels on ignore encore pour certains Coronavirus l'existence d'anticorps spécifiques validés pour une utilisation à visée diagnostique [128].

Le MERS-CoV sera plus détaillé vu que l'identification de nouveaux cas continue jusqu'à aujourd'hui et que sa flambée est récente.

VII-2.1. Phase préanalytique :

VII-2.1.1. Coronavirus humains classiques:

La recherche des Coronavirus humains classiques se fait essentiellement dans le cadre d'infections respiratoires, sur des prélèvements de type aspiration ou écouvillonnage nasal, aspiration trachéale, sécrétions bronchiques ou lavage bronchoalvéolaire.

La détection des HCoV hors SARS-CoV et MERS-CoV sur d'autres prélèvements tels que les selles est possible, mais uniquement dans le cadre d'études visant à clarifier leur rôle dans la survenue de pathologies digestives [129,130].

VII-2.1.2. Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère:

Le diagnostic virologique repose sur la mise en évidence du virus SARS-CoV à partir de prélèvements nasaux, pharyngés, d'expectorations, d'aspirations endo-trachéales, de sang, d'urines ainsi que de selles qui ont constitué le meilleur prélèvement pour le diagnostic virologique du SRAS. L'excrétion du virus SARS-CoV est assez faible au début de la maladie, elle est maximale environ 10 jours après le début des signes cliniques, le virus est alors retrouvé dans les sécrétions respiratoires et dans les selles [5, 131].

VII-2.1.3. Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient:

La dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) comme étant le récepteur cellulaire du MERS-CoV. Ce récepteur est exprimé sur les cellules non ciliées de l'épithélium bronchique [93], ce qui explique pourquoi les échantillons prélevés dans les voies respiratoires inférieures telles que les liquides de lavage bronchoalvéolaire, les expectorations et l'aspirat endotrachéal, présentent les charges virales les plus élevées [132, 133,134]. Dans la mesure du possible, ce sont ces échantillons qu'il faut prélever. Un rapport sur une série de cas d'infections par le MERS-CoV détectées en Arabie saoudite [118] a également démontré la valeur d'échantillons prélevés dans les voies respiratoires supérieures telles que les écouvillons nasopharyngés ou oropharyngés, pour détecter le virus ; cependant, il faut veiller à ce que les écouvillonnages nasopharyngés soient effectués au niveau du nasopharynx, et non pas des narines.

Pour prélever des échantillons nasopharyngés et oropharyngés, il faut utiliser des écouvillons spécifiquement conçus pour le prélèvement d'échantillons de virologie. Ces kits d'écouvillons doivent contenir le milieu de transport viral. Les écouvillons nasopharyngés et oropharyngés doivent être placés dans le même tube afin d'augmenter la charge virale. Dans la mesure du possible, il faut effectuer des prélèvements dans les voies respiratoires supérieures et inférieures. [135, 136, 137,138]

Le MERS-CoV a été détecté dans l'urine et les selles, mais à des concentrations inférieures à celles que l'on trouve dans les voies respiratoires inférieures [139].

Tableau III : Échantillons à prélever chez des patients symptomatiques et chez des contacts asymptomatiques [140]

Patient	Test	Type d'échantillon	Moment où l'échantillon doit être prélevé	Conservation et transport	Remarques
Symptomatique	RT-PCR	Voies respiratoires inférieures - expectorations - aspirat - lavage Voies respiratoires supérieures - écouillons nasopharyngés et oropharyngés - lavage nasopharyngé/ aspirat nasopharyngé Sérum pour la détection du virus (en particulier si les échantillons des voies respiratoires inférieures ne sont pas disponibles) Pour surveiller la répartition du virus dans l'organisme : autres types d'échantillons, selles, urine	À l'arrivée du patient Pour confirmer la clairance du virus, le prélèvement d'échantillons doit être répété jusqu'à ce que les résultats soient négatifs pour 2 échantillons consécutifs	Si l'échantillon peut être expédié au laboratoire en moins de 72 heures, le conserver et le transporter à 4 °C Si l'expédition de l'échantillon au laboratoire nécessite plus de 72 heures, le conserver à -80 °C et le transporter dans de la neige carbonique ou de l'azote liquide	Suivre la réglementation internationale et transporter l'échantillon dans un emballage triple
		Symptomatique	Sérologie	Sérum pour une épreuve sérologique	Des échantillons appariés sont nécessaires pour confirmer les résultats de l'analyse de l'échantillon initial prélevé au cours de la première semaine de la maladie et du second échantillon idéalement prélevé 2 à 3 semaines plus tard Si l'on ne peut prélever que des échantillons simples, le prélèvement doit être effectué au moins 14 jours après l'apparition des symptômes pour diagnostiquer un cas probable
Contact asymptomatique (en particulier en cas d'épidémies liées à une structure de soins ou dans d'autres situations où les contacts sont intenses)	PCR	Écouillons nasopharyngés et oropharyngés ; expectorations si possible	Dans les 14 jours suivant le dernier contact documenté	Comme indiqué ci-dessus	Comme indiqué ci-dessus
	Sérologie	Sérum.	Sérum initial prélevé dans les 14 jours suivant le dernier contact documenté et sérum en phase de convalescence prélevé 2 à 3 semaines plus tard Si l'on ne peut prélever qu'un échantillon simple, effectuer le prélèvement au moins 14 jours après le dernier contact documenté	Comme indiqué ci-dessus	Comme indiqué ci-dessus

Pour confirmer la clairance du virus, des échantillons des voies respiratoires doivent être prélevés jusqu'à obtenir deux résultats négatifs consécutifs chez les personnes cliniquement guéries. La fréquence du prélèvement d'échantillons dépend du contexte local, mais doit être au minimum tous les 2-4 jours. Si la sortie d'un patient d'une chambre d'isolement nécessite d'obtenir des résultats de RT-PCR négatifs consécutifs, on peut prélever des échantillons chaque jour.

Pour la détection des anticorps, des échantillons de sérum appariés sont nécessaires pour confirmer l'infection, mais des échantillons simples peuvent aussi être utilisés pour identifier les cas probables. Idéalement, les échantillons de sérum appariés doivent être prélevés à 14-21 jours d'intervalle, le premier échantillon étant à prélever au cours de la première semaine de la maladie. Si on ne peut prélever qu'un échantillon simple, il faut le faire au moins 14 jours après l'apparition des symptômes. Le Tableau III répertorie les échantillons que l'on peut prélever chez des patients symptomatiques ainsi que les exigences relatives à leur conservation et à leur transport. Il faut envisager d'effectuer régulièrement des prélèvements chez les contacts asymptomatiques de cas au sein des établissements de soins à haut risque d'exposition, par exemple dans les structures qui utilisent des nébuliseurs.

Les échantillons doivent parvenir au laboratoire dès que possible après leur prélèvement. Une manipulation correcte des échantillons au cours du transport est essentielle. Les échantillons qui peuvent parvenir rapidement au laboratoire peuvent être conservés et expédiés à 4 °C. Si le délai d'acheminement vers le laboratoire recevant des échantillons des voies respiratoires est susceptible d'être supérieur à 72 heures, il est fortement recommandé de congeler les échantillons à -80 °C et de les expédier sur de la neige carbonique. Il est important d'éviter de congeler et décongeler plusieurs fois les échantillons. Le sérum doit être séparé du sang total et peut être conservé et expédié à 4 °C s'il peut parvenir au laboratoire en moins de 72 heures sinon, il doit être congelé et expédié dans de la neige carbonique ou de l'azote liquide. La conservation des échantillons des voies respiratoires et de sérum dans des congélateurs sans givre domestiques doit être évitée en raison des importantes fluctuations de température [140].

VII-2.2. Diagnostic virologique non spécifique :

Les infections à Coronavirus classiques ne sont habituellement pas diagnostiquées en raison de leur caractère bénin et spontanément résolutif. Les laboratoires de recherche utilisent des méthodes d'isolement, la microscopie électronique, les tests sérologiques et la technique de PCR pour diagnostiquer les infections à Coronavirus à des fins de surveillance. Les méthodes diagnostiques ne sont pas nécessairement toutes disponibles dans tous les pays [141].

VII-2.2.1. Bilan hématologique :

Une lymphocytopénie est observée chez 68 à 70% des patients atteints de SRAS et à 100% chez ceux atteints du MERS. Le taux de lymphocytes peut continuer à chuter lors des premiers jours suivant l'admission. Une thrombopénie a également été retrouvée chez 40 à 45% des patients SRAS et chez 22 à 50% des patients MERS. Le taux des leucocytes chute aussi de 23 à 50% des patients en ce qui concerne les deux syndromes.

VII-2.2.2. Bilan biochimique :

Une augmentation modérée (≤ 4 fois le taux normal) [113] des taux sériques des ALAT et / ou ASAT a été observée chez 20 à 23% des patients SRAS et MERS.

Les taux de LDH sont élevés chez 100% des patients atteints du MERS et chez 50 à 71% atteints du SRAS.

L'élévation des taux de la troponine, urée et créatinine est observée aussi, le tableau IV résume ses résultats [7, 115, 119, 127,139].

Tableau VI : MERS-CoV : Examens paracliniques à l'admission versus SRAS [7, 115, 119, 127,139]

Auteur (référence)	MERS-CoV					SRAS	
	Memish ZA	Assiri A	Guéry B	Drosten C	Zaki AM	WHO	
n	6	23	1	1	1	1	
Infiltrats radiologiques	6/6 (100%)	10/13 (77%)	-	+	+	+	94-100
Leucopénie	3/6 (50%)	5/23 (22%)	-	-	ND	-	23-35
Lymphocytopénie	6/6 (100%)	ND	ND	ND	ND	+	68-70
Thrombopénie	3/6 (50%)	5/23 (22%)	ND	ND	ND	ND	40-45
Elévation LDH	2/2 (100%)	ND	ND	ND	ND	ND	50-71
Elévation ALAT	1/5 (20%)	3/13 (23%)	ND	ND	ND	ND	20-30
Elévation troponine	1/2 (50%)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Elévation urée	3/3 (100%)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Elévation créatinine	3/3 (100%)	ND	ND	ND	ND	-	ND
Albumine < 35 g/L	1/3 (33%)	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND : données non disponibles

VII-2.3. Diagnostic virologique spécifique :

VII-2.3.1. Diagnostic virologique des Coronavirus humains classiques :

Le diagnostic des infections à HCoV hors SARS-CoV et MERS-CoV est avant tout moléculaire. Les Coronavirus humains classiques sont très difficilement cultivables, seules quelques souches ont été isolées en culture cellulaire. La détection des Coronavirus en microscopie électronique constitue la méthode de référence, mais elle est peu sensible et nécessite un observateur expérimenté. Il n'existe pas de réactifs disponibles validés pour le diagnostic direct et permettant la détection des antigènes viraux par immunofluorescence ou méthode immuno-enzymatique. La détection de l'ARN des Coronavirus est réalisée par RT-PCR, suivie ou non d'une hybridation moléculaire. Plusieurs techniques sont publiées, les amorces sont choisies en général dans les gènes codant pour les protéines de structure M ou N [129, 130].

L'implication médicale des Coronavirus humains dans la pathologie respiratoire devenant plus évidente, il est intéressant de développer soit des techniques RT-PCR multiplex permettant la détection simultanée des différents Coronavirus, soit des RT-PCR utilisant des amorces consensus dégénérées définies dans le gène le plus conservé entre les différents types, soit le gène ORF1a/b [142, 143].

VII-2.3.2. Diagnostic virologique du SARS-CoV :

VII-2.3.2.1. Tests moléculaires (RT-PCR) :

Le RT-PCR est un moyen simple, rapide et facile pour diagnostiquer le SRAS pendant la phase précoce de la maladie. L'ARN spécifique SARS-CoV peut être détecté par PCR dans des spécimens cliniques tels que sang, selles, sécrétions respiratoires ou les tissus. Donc la détection de l'ARN des HCoV est réalisée par RT-PCR, suivie soit d'une PCR nichée, soit d'une hybridation moléculaire confirmant la spécificité du produit amplifié. Actuellement, comme pour tous les virus, ces techniques ont tendance à être remplacées par des PCR en temps réel, qui présentent l'avantage de réaliser une amplification spécifique en une seule réaction et en tube fermé. [128].

VII-2.3.2.2. Isolement du virus :

Le SARS-CoV a été isolé sur cellules Vero. Cet isolement est difficile, pour certaines souches. Cet agent étant classé par l'OMS en classe 3, sa manipulation doit se faire en laboratoire de niveau BSL3. Une fois isolé, il faut utiliser d'autres tests pour identifier le virus comme étant bien le SARS-CoV.

Les résultats de culture cellulaire positifs indiquent la présence d'un virus vivant dans l'échantillon testé et permettent de classer le sujet en SARS probable s'il est symptomatique ou en porteur s'il est asymptomatique. Les résultats de culture cellulaire négatifs n'excluent pas le SRAS [144].

VII-2.3.2.3. Épreuve sérologique:

Différents méthodes permettent de détecter les anticorps produits en réponse à l'infection par le SARS-CoV :

- Test immunoenzymatique (ELISA) :

Ce test permet de détecter un mélange d'anticorps IgM et IgG dans le sérum des patients atteints de SRAS et donne de façon fiable des résultats positifs vers le 21^{ème} jour après l'apparition de la maladie.

- Test d'immunofluorescence (IF) :

Ce test nécessite l'utilisation de cellules infectées par le SARS-CoV et fixées. Les anticorps du patient se lient aux antigènes viraux et sont détectés par des anticorps secondaires marqués par le fluorochrome dirigé contre les IgG ou les IgM humains, ou les deux. La technique d'IF donne généralement des résultats positifs autour du 10^{ème} jour suivant le début de la maladie. Les résultats peuvent être quantifiés en utilisant des dilutions en série des sérums des patients.

- Test de neutralisation (TN) :

Ce test évalue et quantifie au moyen de titrations la capacité des sérums des patients à neutraliser le pouvoir infectant du SARS-CoV sur des cellules en culture. Cependant, l'utilisation d'agents infectieux limite son utilisation aux institutions disposant d'installations BSL3 [145].

VII-2.3.3. Diagnostic virologique du MERS-CoV :

VII-2.3.3.1. Algorithme pour la détection du MERS-CoV par PCR et séquençage :

Habituellement, la confirmation des cas de MERS-CoV est basée sur la détection de séquences uniques d'ARN viral par la technique de transcription inverse suivie de réaction en chaîne de la polymérase en temps réel (rRT-PCR) avec confirmation par séquençage de l'acide nucléique si nécessaire. L'isolement du virus n'est pas recommandé comme procédure diagnostique de routine.

Chaque État Membre de l'OMS décide, le cas échéant, des laboratoires nationaux qui doivent réaliser des tests diagnostiques pour le MERS-CoV. Chaque cycle de rRT-PCR doit inclure des contrôles externes et internes, et les laboratoires doivent participer aux plans externes d'évaluation de la qualité dans la mesure du possible.

Trois épreuves par rRT-PCR conçues pour la détection du MERS-CoV ont été mises au point et publiées en détail. Les tests actuellement décrits comprennent une épreuve ciblant une séquence en amont du gène de la protéine E (upE) et des épreuves ciblant le cadre de lecture ouvert 1b (ORF 1b) [146] et le cadre de lecture ouvert 1a (ORF 1a) [147]. L'épreuve ciblant le gène upE est considérée comme très sensible et elle est recommandée pour le dépistage ; l'épreuve ciblant la séquence ORF 1a est considérée comme ayant la même sensibilité. En revanche, l'épreuve ciblant la séquence ORF 1b est jugée moins sensible que celle de l'ORF 1a. Les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis d'Amérique ont mis au point des épreuves de rRT-PCR ciblant le gène de la protéine de la nucléocapside (N) du MERS-CoV qui peuvent compléter des épreuves upE et ORF 1a pour le dépistage et la confirmation des cas de MERS-CoV [148]. À ce jour, ces épreuves de rRT-PCR n'ont montré aucune réactivité croisée avec d'autres virus respiratoires, y compris les Coronavirus humains.

On a identifié deux sites cibles sur le génome du MERS-CoV adaptés au séquençage pour confirmer les cas de MERS-CoV. Ils se situent sur l'ARN-polymérase ARN-dépendante (RdRp) et les gènes (N) [147].

La Figure 12 présente un algorithme de tests pour l'investigation de cas suspects de MERS-CoV par rRT-PCR.

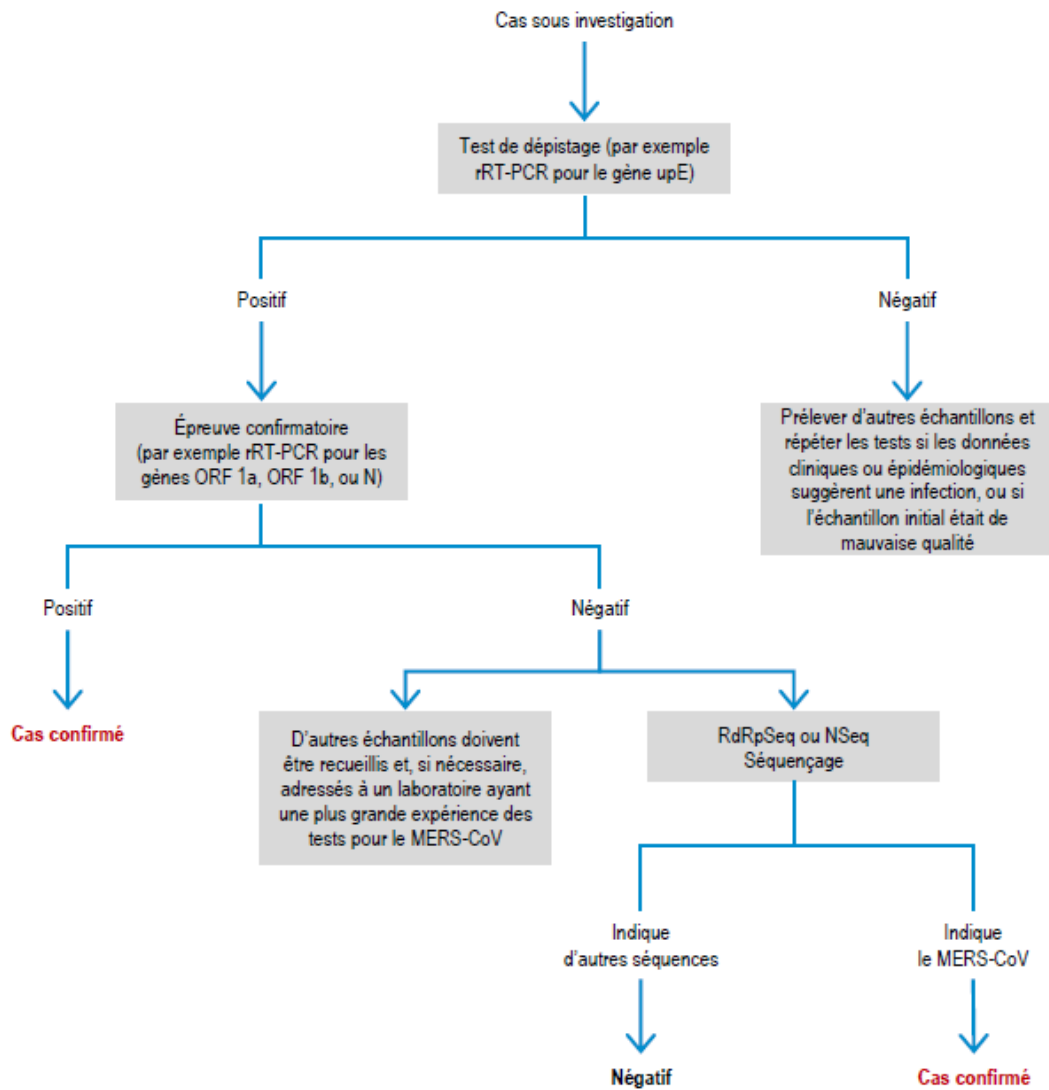


Figure 12 : Algorithme pour tester des cas sous investigation pour le MERS-CoV par rRT-PCR [147]

Lorsque les résultats de deux épreuves par rRT-PCR ciblant des sites uniques sur le génome du MERS-CoV sont discordants, il convient de prélever un nouvel échantillon sur le patient. En outre, le séquençage d'un amplicon généré à partir d'une épreuve rRT-PCR appropriée, par exemple pour les gènes RdRp ou N, doit être tenté pour confirmer le résultat du test. En plus de confirmer la présence du virus, les données de séquences, lorsqu'elles sont analysées en temps réel, peuvent également fournir des informations précieuses pour comprendre les origines du virus et la manière dont il se propage ; il est donc recommandé de séquencer l'acide nucléique du MERS-CoV du plus grand nombre d'échantillons possible. Il est particulièrement utile de séquencer le génome entier et le gène de la protéine de spicule directement à partir d'échantillons cliniques, mais cela doit être réalisé par des établissements expérimentés dans ce domaine.

Une série de résultats négatifs ne doit en aucun cas éliminer la possibilité d'une infection par le MERS-CoV. Un certain nombre de facteurs peuvent entraîner des faux négatifs, notamment :

- Un échantillon de mauvaise qualité ;
- Un échantillon prélevé tard ou très tôt au cours de la maladie ;
- Un échantillon manipulé ou expédié de manière inappropriée ;
- Des raisons techniques inhérentes au test, par exemple la mutation du virus ou l'inhibition de la PCR.

Si l'on obtient un résultat négatif pour des patients fortement suspectés d'être infectés par le MERS-CoV, en particulier lorsqu'on a prélevé uniquement des échantillons des voies respiratoires supérieures, il faudra prélever et analyser des échantillons supplémentaires, notamment des voies respiratoires inférieures dans la mesure du possible. Les laboratoires peuvent également envisager d'adresser un ou plusieurs échantillons négatifs à des laboratoires externes pour confirmation.

Pour considérer qu'un cas est confirmé en laboratoire par RT-PCR, l'une des conditions suivantes doit être vérifiée :

- Un résultat positif par RT-PCR pour au moins deux cibles spécifiques différentes sur le génome du MERS-CoV en utilisant une épreuve validée ; OU
- Un résultat positif par RT-PCR pour une cible spécifique sur le génome du MERS-CoV et une confirmation de la séquence du MERS-CoV à partir d'une cible génomique virale séparée [147].

VII-2.3.3.2. Épreuve sérologique:

Des dosages par immunofluorescence pour détecter les anticorps dirigés contre le MERS-CoV sont primordiaux, ces dosages, associés à une épreuve de neutralisation du sérum, ont été utilisés dans une procédure de stade 2 à 3 pour dépister des contacts en Allemagne et pour déterminer la séroprévalence dans la population en Arabie saoudite [138, 149,150].

Un dosage pour la détection des anticorps dirigés contre le MERS-CoV utilisant la technologie du microréseau de protéines a également été mise au point [151,152], suggérant une haute spécificité. Les CDC des États-Unis d'Amérique ont élaboré une démarche en deux étapes pour détecter les anticorps anti-MERS-CoV, fondée sur un test de dépistage utilisant un essai immunoenzymatique (ELISA) indirect à base de protéines de nucléocapside recombinante (N), suivi d'un test confirmatoire utilisant un test d'immunofluorescence indirecte (IFI) du virus entier ou une épreuve de microneutralisation. Une épreuve de neutralisation basée sur des pseudoparticules rétrovirales a également [153] montrée une grande spécificité pour le MERS-CoV.

Il y a deux situations dans lesquelles les laboratoires peuvent souhaiter réaliser des tests sérologiques pour le MERS-CoV, à savoir :

- 1) une sérologie liée à la définition d'un cas de MERS-CoV à des fins de notification au titre du Règlement sanitaire international (RSI) ;

- 2) des enquêtes sérologiques, notamment en vue d'une évaluation rétrospective de l'étendue d'une épidémie.

1) Sérologie liée à la définition d'un cas de MERS-CoV à des fins de notification au titre du Règlement sanitaire international

Lorsqu'un patient montre une séroconversion dans au moins un test de dépistage (par exemple ELISA ou IFI) et une confirmation par épreuve de neutralisation sur des échantillons prélevés idéalement à 14 jours d'intervalle au minimum, il peut être considéré comme un cas confirmé, quels que soient les résultats des dosages par PCR. La compréhension de la réponse des anticorps anti-MERS-CoV reste limitée, mais l'expérience acquise avec les patients SRAS et les informations préliminaires sur les patients MERS-CoV indiquent qu'une séroconversion peut entraîner une élévation du titre d'au moins 4 fois sa valeur.

Lorsqu'un patient symptomatique sans positivité au test RT-PCR présente un résultat positif pour au moins un test de dépistage (par exemple ELISA ou IFI) et un résultat positif pour l'épreuve de neutralisation sur un seul échantillon, il est considéré comme un cas probable.

Lorsqu'un cas est confirmé par RT-PCR, le prélèvement d'échantillons sérologiques séquentiels est encouragé, dans la mesure du possible, pour contribuer à mieux comprendre la cinétique de la réponse des anticorps. Un dépistage systématique des contacts asymptomatiques de cas confirmés peut se justifier dans des circonstances telles qu'une investigation liée à des épidémies nosocomiales. Un contact asymptomatique qui présente des résultats positifs aux tests sérologiques sur un seul échantillon ne répond pas aux critères actuels de l'OMS pour la définition des cas aigus confirmés ou probables.

2) Sérologie en lien avec des enquêtes sérologiques au sein de la population et la recherche d'antécédents d'exposition

En général, on ne dispose que d'un échantillon pour chaque personne dans une enquête. Les mêmes critères que pour les contacts asymptomatiques de cas mentionnés plus haut s'appliquent pour l'interprétation, c'est-à-dire un résultat positif pour au moins un test de dépistage (par exemple ELISA ou IFI) et un résultat positif pour une épreuve de neutralisation qui indiquent une infection passée [152]. Il n'est pas possible de déterminer le moment de l'infection avec un seul échantillon.

VII-2.3.3.3. Sécurité biologique en laboratoire :

Tout test visant à détecter la présence du MERS-CoV doit être réalisé dans des laboratoires disposant des équipements appropriés, par du personnel formé aux procédures correspondantes en matière de technique et de sécurité. Les lignes directrices nationales relatives à la sécurité biologique en laboratoire doivent être suivies en toutes circonstances.

Points clés :

- Chaque laboratoire doit procéder à une évaluation des risques pour s'assurer qu'il est en mesure réaliser ces tests en toute sécurité ;
- lors de la manipulation et du traitement des échantillons, notamment des échantillons de sang en vue d'une épreuve sérologique, les pratiques et procédures de base des laboratoires relevant des bonnes techniques microbiologiques doivent être suivies ;
- La manipulation et le traitement d'échantillons provenant de cas suspects ou confirmés de MERS-CoV en vue d'analyses supplémentaires en laboratoire telles qu'un bilan hématologique ou une analyse des gaz du sang doivent respecter les lignes directrices locales relatives au traitement de produits potentiellement infectieux ;
- Les tests diagnostiques hors culture en laboratoire, notamment les analyses par RT-PCR sur des échantillons cliniques de cas suspects ou confirmés de MERS-CoV doivent être réalisés conformément aux pratiques et procédures de base en laboratoire – Niveau de sécurité biologique 2 (BSL-2) ;
- Le traitement initial de tous les échantillons, y compris en vue d'une analyse par RT-PCR, doit être effectué dans une enceinte de sécurité biologique de classe II ou III certifiée ;
- Toutes les procédures techniques doivent être effectuées de manière à minimiser l'émission d'aérosols et de gouttelettes ;
- Tous les membres du personnel du laboratoire qui manipulent ces échantillons doivent porter un EPI approprié [154].

VIII-Conduite diagnostique

Prévenir ou limiter la transmission des infections nécessite l'application de procédures et de protocoles que l'on désigne par le terme « contrôles ». Compte tenu du contexte épidémiologique actuel, et eu égard au risque élevé de transmission en milieu de soins, il est préconisé d'associer des précautions de type « Air » et des précautions de type « Contact » pour permettre de limiter la diffusion de l'infection.

VIII-1. Risque d'exposition :

Les mesures ordinaires de prévention et de contrôle des infections (PCI) sont des moyens importants pour réduire la transmission des H-CoV.

Lorsqu'elles laissent à désirer dans les structures de soins, on a observé que cette situation contribuait à la survenue d'un grand nombre de cas secondaires. Des plans pour garantir et maintenir des mesures de PCI suffisantes sont élaborés.

Le risque d'exposition au Coronavirus aide à guider l'évaluation et la gestion d'individus symptomatiques et asymptomatiques. Le niveau de risque d'exposition varie de élevé à faible et absence totale de risque d'exposition.

VIII.1.1- Risque élevé :

- Exposition au sang, liquides biologiques, sécrétions (y compris les sécrétions respiratoires), de peau lésée sans port d'un équipement de protection individuelle (EPI) approprié
- Blessures par aiguilles ou objets coupants souillés avec le sang ou les liquides corporels d'une personne atteinte de Coronavirus et présentant les symptômes de la maladie
- Les personnes atteintes de diabète, d'insuffisance rénale ou de maladie pulmonaire chronique ou encore les sujets immunodéficients seront considérés comme à haut risque de maladie grave en cas d'infection. Par conséquent, pour les rassemblements de masse organisés, ces personnes devront éviter les contacts rapprochés aux personnes susceptibles d'être malade et avec des animaux, lorsqu'ils se rendent dans des fermes, sur des marchés ou dans des étables ou des écuries ou encore dans la nature.
- Manipulation de sang ou liquides corporels d'une personne malade et présentant les symptômes de la maladie sans porter l'EPI approprié
- Avoir demeuré dans le même foyer et avoir procuré des soins à une personne atteinte et présentant les symptômes de la maladie

VIII.1.2- Risque moyen:

- Soins directs au patient dans un établissement de santé
- Se toucher les yeux, le nez ou la bouche avec un gant potentiellement contaminé ou sans gants
- Contact direct avec une personne atteinte ou avec ses fluides corporels, en portant un EPI approprié
- Contact rapproché dans un foyer, des établissements de santé ou des lieux publics avec une personne atteinte

VIII.1.3- Risque faible :

- Se tenir dans la même pièce pendant une courte durée, avec une personne atteinte et présentant les symptômes de la maladie
- Voyager avec une personne atteinte et présentant les symptômes de la maladie
- Avoir eu un contact direct bref sans port d'EPI avec une personne atteinte, alors que cette personne en était aux premiers stades du développement de la maladie

VIII.1.4- Absence de risque :

- Contact avec une personne atteinte avant qu'elle développe les symptômes
- Contact avec une personne asymptomatique ayant été en contact avec une personne atteinte
- Avoir séjourné dans un pays comptant des cas de maladie à Coronavirus mais ne présentant pas de risque élevé de transmission ou ne comptant pas de cas en milieu urbain sans véritables mesures de contrôle
- Avoir été à bord ou à proximité d'un moyen de transport qui était présent dans un pays posant un risque de transmission du Coronavirus

VIII-2. Indications pour le dépistage :

Afin de déterminer les patients pour lesquels un dépistage est indiqué, l’OMS recommande aux cliniciens, aux épidémiologistes et aux scientifiques des laboratoires de consulter les définitions de cas révisées pour la notification des cas de MERS-CoV vu que l’épidémie est toujours présente à ce jour et que depuis le 20 mai 2015, la Corée du Sud a notifié plusieurs dizaines de cas de MERS-CoV à l’Organisation Mondiale de Santé :

Définition 1 :

- Personne atteinte d’une maladie respiratoire aiguë fébrile, présentant des signes cliniques, radiologiques ou histopathologiques de parenchyme pulmonaire (pneumonie ou syndrome de détresse respiratoire aigu, par exemple) et
- Ayant un lien épidémiologique direct² avec un cas confirmé de MERS-CoV et
- Pour laquelle le test de dépistage du MERS-CoV n’est pas disponible, est négatif sur un seul échantillon inapproprié ou se révèle non concluant.

Définition 2 :

- Personne atteinte d’une maladie respiratoire aiguë fébrile, présentant des signes cliniques, radiologiques ou histopathologiques de parenchyme pulmonaire (pneumonie ou syndrome de détresse respiratoire aigu, par exemple) et
- Résidant ou ayant séjourné au Moyen-Orient, ou dans des pays où l’on sait que le MERS-CoV circule chez le chameau ou dans lesquels des infections chez l’homme se sont récemment produites et
- Pour laquelle le test de dépistage du MERS-CoV se révèle non concluant.

Définition 3 :

- Personne atteinte d'une maladie respiratoire aiguë fébrile quelle qu'en soit la gravité et
- Ayant un lien épidémiologique direct avec un cas confirmé de MERS-CoV et
- Pour laquelle le test de dépistage du MERS-CoV se révèle non concluant.

Un cas peut être confirmé en laboratoire par détection de l'acide nucléique viral ou par épreuve sérologique. La présence de l'acide nucléique viral est confirmée si le résultat de la RT-PCR est positif pour au moins deux cibles génomiques spécifiques ou bien pour une seule cible avec séquençage d'une seconde cible. Un cas est confirmé par épreuve sérologique si elle révèle une séroconversion dans deux échantillons, idéalement prélevés à 14 jours d'intervalle au minimum, au moyen d'un test ELISA ou IFA.

Un échantillon inapproprié peut être un écouvillon nasopharyngé non accompagné d'un autre échantillon provenant des voies respiratoires inférieures, un échantillon ayant fait l'objet d'une manipulation incorrecte, un échantillon jugé de mauvaise qualité par le laboratoire d'analyses ou un échantillon prélevé trop tardivement au cours de la maladie.

Un test non concluant peut être:

- Un test de dépistage positif réalisé par RT-PCR pour une seule cible sans autre confirmation;
- La mise en évidence d'une séroréactivité dans un seul échantillon sérique de patient convalescent, idéalement prélevé au moins 14 jours après l'exposition, au moyen d'un test ELISA ou IFA, en l'absence de confirmation moléculaire sur des échantillons prélevés dans les voies respiratoires.

Test non concluant :

Les patients dont le test de dépistage initial est non concluant devront subir un test virologique et sérologique supplémentaire pour déterminer s'ils doivent être classés comme des cas confirmés de MERS-CoV. Il est fortement conseillé d'utiliser pour cela des échantillons provenant des voies respiratoires inférieures du patient tels que des expectorations, un aspirât endotrachéal ou des fluides de lavage broncho-alvéolaire.

Si ces patients ne présentent aucun signe ou symptôme d'infection des voies respiratoires inférieures et si l'on ne dispose pas d'échantillon provenant de ces voies ou si le prélèvement de tels échantillons n'est pas cliniquement indiqué, il convient de recueillir des échantillons par écouvillonnage nasopharyngé et rhinopharyngé. Si l'analyse initiale de l'échantillon nasopharyngé est négative chez un patient fortement suspecté d'infection par le MERS-CoV, il faudra réaliser un nouveau test sur un échantillon provenant de ses voies respiratoires inférieures ou bien sur un deuxième échantillon nasopharyngé et sur un échantillon oropharyngé supplémentaire si les prélèvements au niveau des voies respiratoires inférieures sont impossibles, ainsi que sur des sérums de phase aiguë et de phase de convalescence appariés

Cas asymptomatiques:

La mise en évidence d'une infection asymptomatique est utile aux investigations épidémiologiques et doit être recherchée dans le cadre des enquêtes menées sur les cas. Néanmoins, les éléments de preuve doivent être plus consistants en raison du risque d'erreur de classification dû à la possibilité d'obtention de tests faux positifs suite à une contamination en laboratoire.

En général, pour la plupart des infections virales, on devrait s'attendre, même en cas d'infection bénigne ou asymptomatique, à une réponse du système immunitaire telle que la génération d'anticorps spécifiques et un test de dépistage sérologique devrait donc être utile comme confirmation supplémentaire du diagnostic. Parmi les étapes supplémentaires dans la reconfirmation de cas asymptomatiques, ou de tout cas dont le diagnostic est suspect, pourraient figurer une nouvelle extraction de l'ARN à partir de l'échantillon clinique initial et la recherche de différents gènes cibles du virus, idéalement dans un laboratoire indépendant [155].

IX-Diagnostic différentiel

Lors de l'évaluation d'un patient pour une éventuelle atteinte de Coronavirus, les étiologies infectieuses suivantes doivent être prises en considération :

- Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère :

- *Mycoplasma pneumoniae* :

M. pneumoniae est la cause de nombreuses infections des voies respiratoires supérieures (50 % des cas), y compris de la pneumonie primaire atypique et de la trachéobronchite. Chez 25 % des patients, ces infections peuvent être précédées ou suivies de complications. La maladie se développe graduellement, les symptômes se manifestant sur une période allant de quelques jours à près d'un mois. Les manifestations cliniques comprennent un mal de gorge, un enrouement, de la fièvre, de la toux (peut être purulente), des céphalées, une rhinite, des maux d'oreille, une myalgie, des frissons et un malaise généralisé. Il peut également y avoir une dyspnée, et, dans certains cas, la toux présente les caractéristiques d'une toux coquelucheuse.

- *Legionella pneumophila* :

L'infection à *L. pneumophila* peut entraîner la maladie du légionnaire, une forme grave de pneumonie. Les symptômes de la maladie du légionnaire comprennent une confusion, des céphalées, une diarrhée, des douleurs abdominales, une fièvre, des frissons et une myalgie, ainsi qu'une toux sèche.

- *Coxiella burnetii* :

Coxiella burnetii est l'agent causal de la fièvre Q. Jusqu'à 60 % des cas d'infection sont asymptomatiques. Les manifestations de la fièvre Q varient selon l'âge et le sexe de la victime, selon la souche du microorganisme, selon la voie de transmission de l'infection, selon la taille de l'inoculum et selon le pays.

Fièvre Q: Le tableau clinique de la fièvre Q aiguë est extrêmement variable. Les manifestations les plus courantes de cette affection sont des symptômes d'allure grippale, une pneumonie atypique et une hépatite, et elles sont spontanément résolutive. L'une des manifestations les plus courantes est la maladie fébrile aiguë spontanément résolutive, caractérisée par les symptômes suivants : fortes céphalées (51 %), toux (34 %), myalgie (37 %), arthralgie (27 %), péricardite (1 %), frissons, faiblesse, malaise, sudation abondante et, rarement, éruptions cutanées.

Pneumonie : La pneumonie, causée par l'inhalation d'aérosols, est la principale manifestation de l'infection au Canada, en Suisse, au Royaume-Uni et en Espagne. Les principaux symptômes sont une toux non productive associée à des anomalies auscultatoires minimales à l'examen. On peut observer une radiographie pulmonaire anormale chez 27 % des patients. La durée des symptômes varie de 10 à 90 jours.

- Virus respiratoire syncytial :

Le VRS infecte surtout les cellules épithéliales du rhinopharynx chez l'humain, mais il peut aussi envahir d'autres types de cellules, y compris des lignées cellulaires, mais avec une efficacité nettement moindre. L'infection peut mener à la formation d'un syncytium dans la cellule infectée. L'infection primaire par le VRS se manifeste d'ordinaire par une maladie des voies respiratoires inférieures, une pneumonie, une bronchiolite, une trachéobronchite ou une maladie des voies respiratoires supérieures. Les symptômes cliniques fréquents sont notamment les suivants : rhinorrhée, éternuements, toux, pharyngite, bronchite, céphalées, fatigue et fièvre. Dans certains cas, une otite moyenne peut survenir. Les infections par VRS apparaissent habituellement sous forme de maladie des voies respiratoires supérieures, qui a tendance à évoluer vers une maladie touchant les voies respiratoires inférieures (dans environ 50 % des cas). Une infection grave (avec pneumonie) peut survenir chez les sujets âgés atteints de problèmes respiratoires sous-jacents. Les enfants et les personnes immunodéprimées sont plus susceptibles de présenter une forme grave de la maladie.

- Virus de la grippe :

La grippe se manifeste souvent par l'apparition brutale de fièvre, céphalées, myalgies, malaise. Cependant au moment d'un état grippal, ces manifestations sont souvent accompagnées par des symptômes respiratoires, comme la toux non productive, les maux de gorge et l'écoulement nasal. Immunofluorescence directe ou d'autres tests rapides sont utilisés pour diagnostiquer la grippe [156].

- Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient :

- Adénovirus :

Les adénovirus entraînent des infections respiratoires spontanément résolutive généralement bénignes et asymptomatiques malgré la positivité des épreuves virologiques et sérologique. Des manifestations cliniques ne sont présentes que dans environ 45 % des cas.

Les adénovirus de types 4 et 7, en particulier, représentent une cause importante de maladies respiratoires aiguës caractérisées par une fièvre, une rhinite, une pharyngite, une toux et une conjonctivite. D'autres formes d'infection à adénovirus peuvent aussi être observées; elles touchent habituellement les voies respiratoires, le tractus gastro-intestinal et les yeux (conjonctivite folliculaire aiguë).

- Rhinovirus :

Les infections à rhinovirus humain (RVH) sont à l'origine d'environ 50 % des rhumes et des cas d'asthme, et d'exacerbation de la maladie pulmonaire obstructive chronique. Les symptômes peuvent comprendre un écoulement et une congestion nasale, des céphalées, une toux, des éternuements, un mal de gorge, une rhinorrhée, une diphtérie laryngienne chez les nourrissons, une trachéite et un malaise, et ils peuvent durer de 1 à 2 semaines; une fièvre peut apparaître chez les nourrissons et les jeunes enfants. La réplication du virus est optimale à 33-35 °C; le virus se trouve donc souvent dans les voies respiratoires supérieures, où il peut causer une toux bronchospastique persistante, et peut aussi entraîner une infection bactérienne secondaire comme une sinusite ou une otite moyenne. Même si elle est rare, il s'agit de la deuxième cause reconnue d'infection des voies respiratoires inférieures comme la pneumonie et la bronchiolite chez les jeunes enfants et les adultes immunodéprimés, et peut aussi entraîner une bronchite et une bronchopneumonie.

- Brucellose :

Tous les isolats de *Brucella* sont potentiellement pathogènes pour l'humain; maladie bactérienne généralisée débutant de façon aiguë ou insidieuse; fièvre intermittente, maux de tête, faiblesse, sudation abondante, frissons, arthralgie; infections suppuratives localisées; les infections infracliniques sont fréquentes; taux de létalité inférieur à 2 % pour les cas non traités; la guérison peut être longue.

- Pneumonie communautaire :

Les pneumopathies et ou pneumonies communautaires sont des pneumonies qui sont contractées et qui sont traitées en dehors de l'hôpital. La cause la plus fréquente des pneumonies communautaires est une infection par le pneumocoque puisqu'on considère qu'environ 40 % des patients sont dans ce cas. Le germe, après le pneumocoque, responsable de survenue de pneumonies communautaires, est *Haemophilus influenzae*, suivi de

mycoplasma pneumoniae, klebsiella pneumoniae, Escherichia coli et staphylocoque doré. Plus récemment d'autres germes sont maintenant responsables de pneumonies communautaires, il s'agit de chlamydia pneumoniae et de legionella.

- Métapneumovirus :

Le virus est responsable de pneumopathies ou d'infections des voies aériennes supérieures. Il est responsable d'avantage d'hospitalisations chez l'enfant de moins de cinq ans, et surtout, de moins d'un an. Par rapport au virus respiratoire syncytial, l'infection du métapneumovirus humain a tendance à se produire chez les enfants plus âgés et à provoquer une maladie qui est moins sévère. Des co-infections par deux virus peuvent se produire, et sont généralement associées à des formes plus graves.

Les métapneumovirus humains représentent environ 20 % des infections des voies respiratoires de l'enfant qui ne sont pas liés à des agents infectieux connus précédemment, ce qui correspond à une pneumopathie sur dix.

- Virus para-influenza humain :

Les VPIh entraînent généralement une infection des voies respiratoires basses et hautes. Les VPIh sont la deuxième cause en importance de maladies des voies respiratoires basses chez les jeunes enfants, après le virus respiratoire syncytial. Les symptômes courants de la maladie causée par les VPIh comprennent les suivants: rhinorrhée, toux, diphtérie laryngienne (laryngotrachéobronchite aiguë), bronchiolite et pneumonie. Dans certains cas, la température corporelle peut monter jusqu'à environ 40 °C.

Parmi les diagnostics différentiels figurent notamment les infections par le virus respiratoire syncytial et les autres Coronavirus [157].

X-Traitement

Tout patient suspect de présenter une infection à Coronavirus (qu'il s'agisse d'un SARS, d'un MERS ou d'un CoV), doit être hospitalisé et placé en isolation stricte. Cette mesure impérative permet de rompre la chaîne de contamination interhumaine et de diminuer la propagation de toute épidémie.

X-1. Prise en charge thérapeutique des Coronavirus classiques :

À l'heure actuelle, il n'y a pas d'antiviraux efficaces disponibles pour traiter l'infection par les HCoV-229E, HCoV OC43, HCoV-NL63 ou HCoV-HKU1. La plupart des antiviraux actuels sont conçus pour cibler soit le SRAS-CoV ou le MERS-CoV.

Cependant, un traitement antiviral pourrait être nécessaire pour l'infection des enfants, personnes âgées ou les patients atteints de maladies sous-jacentes. Plusieurs inhibiteurs sont connus pour réduire la réplication *in vitro* d'au moins certains Coronavirus, y compris HCoV-NL63 et / ou HCoV 229E. Ces inhibiteurs agissent à différentes étapes du cycle de réplication du Coronavirus, dont la liaison au récepteur, la fusion membranaire, la transcription, la réplication et la maturation post-translationnelle.

X-1.1. Inhibiteurs de la fusion HR2 :

L'inhibition de la fusion de la membrane virale et cellulaire est un objectif attrayant pour la thérapie. Deux régions répétées, HR1 et HR2, sont situées dans la partie S2 de la protéine de pic. Après la liaison du virus à son récepteur, la protéine de spicule change sa conformation, en formant un faisceau de six hélices contenant 3 HR1s et 3 HR2s [158]. En même temps, un peptide de fusion virale est exposé qui assure la médiation de la fusion membranaire entre le virus et la membrane de la cellule hôte.

Des peptides synthétiques HR2 sont de puissants inhibiteurs de l'entrée virale et donc le blocage de la formation de l'hélice est assuré et par conséquent, la fusion membranaire ne peut avoir lieu. L'effet inhibiteur des peptides HR2 synthétiques a été montré pour les rétrovirus, les paramyxovirus et Coronavirus [159,160].

X-1.2. Inhibiteurs de la réplication :

L'inhibition de la réplication virale peut également être obtenue en dégradant le génome viral en utilisant l'interférence ARN (ARNi). Des expériences *in vitro* ont révélé que de petites molécules ARN interférents (ARN si) qui ciblent le génome HCoV-NL63 et qui inhibent efficacement la réplication virale [160].

Plusieurs composés peuvent inhiber la réplication du Coronavirus au niveau de la transcription. Des exemples sont les nucléosides pyrimidique analogues β - D-N4 - hydroxycytidine et 6- azauridine [160]. Cependant, le mécanisme exact par lequel ces agents inhibent la réplication virale au cours de la transcription est peu clair.

X-1.3. Interférons :

Les interférons de type I (IFN) font partie de la réponse immunitaire innée et sont produites tôt après l'infection virale. Ces interférons inhibent une large gamme de virus, y compris le SARS-CoV et HCoV-229E [161].

X-1.4. Immunoglobulines intraveineuses :

Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) sont utilisées avec succès pour traiter plusieurs maladies, déficiences immunitaires primaires et la plupart des troubles neuromusculaires auto-immunes, mais aussi les maladies respiratoires, y compris RSV et de la maladie de Kawasaki. HCoV-NL63 peut être inhibée in vitro par IgIV [160].

X-1.5. Inhibiteurs de protéase (N3) :

Les inhibiteurs de protéase agissent au niveau de la transformation post-traductionnelle. La protéase principale (Mpro) des Coronavirus est donc la cible parfaite pour les médicaments antiviraux à large spectre. Un puissant inhibiteur (N3) à grande capacité inhibitrice dans des essais in vitro protéase-activité a montré une inhibition à large spectre de divers enzymes Mpro, y compris celles codées par HCoV-229E, le HCoV-NL63, HCoV-HKU1 [162].

X-2. Prise en charge thérapeutique du SARS-CoV :

Les modalités du traitement médical ne sont pas codifiées. La décision relève des cliniciens du service hospitalier de référence. Il est à noter qu'en l'absence d'outil diagnostique précoce de sensibilité satisfaisante, le SRAS est considéré comme un diagnostic d'élimination et que les autres causes de pneumopathie aiguë infectieuse doivent être éliminées.

X-2.1. Oxygénation :

Les mesures symptomatiques à prendre au cours du SRAS ne diffèrent pas de celles appliquées au cours des autres pneumopathies infectieuses aiguës : repos, hydratation, oxygénation. Plusieurs auteurs recommandent un recours précoce à la ventilation non-invasive, afin d'éviter un collapsus alvéolaire menant au SDRA. Une ventilation au masque par pression positive (CPAP ou Bi-PAP) est recommandée en cas de saturation artérielle capillaire en oxygène inférieure à 93 %, de polypnée supérieure à 30/minute, ou d'aggravation rapide des lésions radiologiques pulmonaires. L'intubation est indiquée en cas d'aggravation clinique ou radiologique malgré la ventilation non-invasive, ou d'intolérance de celle-ci²⁷. L'utilisation précoce de la ventilation non-invasive semble améliorer le pronostic vital [163].

X-2.2. Antibiotiques :

En l'absence de certitude diagnostique, fréquente lors de la phase initiale de la maladie, certains auteurs recommandent la prescription d'une antibiothérapie empirique dirigée contre les bactéries communautaires responsables de pneumopathie (germes typiques et atypiques) [164].

X-2.3. Ribavirine :

La ribavirine est un analogue nucléosidique utilisé comme antiviral dans le traitement de l'hépatite C chronique (Rébétol®), en association avec l'interféron α . La ribavirine possédant une activité in vitro contre plusieurs virus respiratoires (virus syncytial respiratoire, virus de la grippe), elle a été utilisée empiriquement par plusieurs équipes chez des patients atteints de SRAS.

Cependant, son utilisation dans le traitement curatif du SRAS n'a pas été validée par des essais randomisés contrôlés. Plusieurs équipes ont noté une diminution de la mortalité des patients après introduction précoce de cet antiviral, d'autres n'ont pas observé d'amélioration de la survie. La dose moyenne utilisée était de 8 mg/kg/8 heures en intraveineux, avec parfois une dose de charge de 1 g/6h pendant 4 jours. La durée du traitement variait de 6 à 21 jours. Des auteurs ont recommandé l'utilisation de la ribavirine en cas de non-réponse à une antibiothérapie empirique en 48 heures, ou en première intention s'il existait une forte suspicion clinique (présence d'un cas contact) [165].

X-2.4. Corticothérapie :

L'hypothèse de la participation d'une dérégulation cytokinique dans la pathogenèse des lésions pulmonaires du SRAS, la similarité des lésions radiologiques avec une BOOP, l'expérience clinique d'une équipe de Hong Kong ont conduit de nombreuses équipes à utiliser une corticothérapie par voie systémique. Son utilisation précoce à haute dose semble être recommandée par la majorité des auteurs. Les doses proposées vont de 20 à 50 mg/jour à 4 mg/kg/ 8 heures d'hydrocortisone, ou 2 à 4 mg/kg/jour de méthylprednisone. La durée du traitement pourrait être comprise entre 5 et 21 jours [166,167].

X-2.5. Autres traitements :

Des traitements curatifs par immunoglobulines intra-veineuses, sérothérapie ou interféron α n'ont pas prouvé leur efficacité [163].

X-3. Prise en charge thérapeutique du MERS-CoV :

A l'état actuel de situation épidémiologique dans le monde, la confirmation biologique est obligatoire chez tout patient répondant à la définition du cas. Les prélèvements effectués, doivent être acheminés aux laboratoires suivants :

- L'Institut Pasteur/Maroc à Casablanca pour les Régions du Grand Casablanca et Chaouia Ouardigha
- L'Institut National d'Hygiène, Rabat (Centre National de Référence/Grippe) pour les autres Régions
- Laboratoire de virologie du centre de virologie, des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

Le Délégué du Ministère de la santé veille à assurer l'expédition des échantillons par la voie la plus rapide.

X-3.1. Déclaration et investigation :

- Signalement et notification des cas :

Dès la suspicion, le professionnel de santé signale le cas immédiatement par téléphone à la délégation du Ministère de la Santé concernée. Tout cas signalé, fera l'objet d'une validation de la définition du cas par téléphone avec la DELM.



Figure 13 : Flux de l'information [75]

- **Enquête épidémiologique :**

Aussitôt un cas déclaré, une investigation épidémiologique est entreprise par la Cellule Provinciale d'Epidémiologie, appuyée par les cadres du Service Régional de Santé Publique et Surveillance Epidémiologique. La fiche d'investigation en annexe sera remplie et envoyée à la DELM dans les 24 heures suivant l'investigation.

- **Suivi des contacts**

Une surveillance active sera menée au profit des personnes contacts du cas possible ou confirmé.

Le suivi sera assuré par le personnel de la cellule provinciale d'épidémiologie à l'aide de fiches prévues à cet effet (fiche contact, fiche pour la liste des contacts) en étroite collaboration avec les cliniciens impliquées dans la prise en charge de l'infection par le MERS-CoV. Ce suivi consistera en une recherche de fièvre et/ou de signes respiratoires.

Le suivi sera assuré quotidiennement jusqu'au 14ème jour suivant le dernier contact. Tout contact ayant développé une fièvre et/ou une symptomatologie respiratoire fera l'objet d'une déclaration et d'une investigation, selon les mêmes procédures qu'un cas possible.

L'information sera partagée avec le service de santé publique et surveillance épidémiologique au niveau de la DRS et le service de surveillance épidémiologique à la DELM. Il sera conseillé aux contacts:

- De limiter leurs déplacements, en particulier à l'international ;
- De contacter l'autorité sanitaire à l'apparition de n'importe quel symptôme durant la période de suivi ;
- D'éviter toute auto-médication.

X-3.2. Transport sécurisé des cas possibles :

Le transport d'un cas possible de MERS-CoV doit se dérouler par la voie la plus sûre et la plus rapide en prenant en compte la nécessité de protéger le personnel d'accompagnement (chauffeur, infirmiers, etc.) et d'assurer la décontamination du véhicule.

Des ambulances de la protection civile dédiées au transport des cas possibles de MERS-CoV sont réparties sur les différentes régions du Royaume.

Dès validation du signalement du cas, le Délégué du Ministère de la Santé est chargé de contacter le Service provincial de la protection civile pour assurer l'évacuation urgente et sécurisée au centre de référence pour la prise en charge des cas de MERS-CoV.

A l'arrivée à l'hôpital, le patient doit emprunter un circuit spécial prédéfini afin d'éviter tout contact avec les usagers de l'hôpital.

X-3.3. Prise en charge des cas :

• Principes :

Dès sa détection, tout cas possible doit être isolé et doit porter un masque chirurgical. Les contacts avec les membres de la famille ou le personnel de soins doit être limité au strict minimum et avec protection.

La prise en charge d'un cas possible ou confirmé doit se faire en milieu hospitalier, en chambre d'isolement. Les cas graves doivent être placés en unité de soins intensifs en respectant les conditions d'isolement.

• Modalités :

Il n'y a pas de traitement antiviral spécifique. Le traitement est essentiellement symptomatique avec prise en charge de la détresse respiratoire et éventuellement d'une insuffisance rénale associée :

- La prise en charge des formes non graves sera basée sur des mesures symptomatiques simples ;

- Les formes graves (Critères de gravité : Défaillance respiratoire ou autre défaillance viscérale, notamment rénale, Comorbidités sous-jacentes : Diabète, IRC, Maladie respiratoire ou cardiaque chronique, Immunodéprimés) peuvent nécessiter la mise en route de mesures de réanimation urgentes avec ventilation mécanique précoce, hémodialyse ou hémofiltration ;
- Dans l'attente d'une confirmation diagnostique, un traitement empirique est recommandé si jugé nécessaire (antibactérien respiratoire communautaire, antiviral ou autres).

- Sites de prise en charge :

Le Centre Hospitalier Régional Moulay Youssef de Casablanca ainsi que le centre de virologie, des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, qui disposent de chambres d'isolement à pression négatives, sont désignés centres de référence pour la prise en charge des cas possibles de MERS-CoV.

D'autre part, les unités d'isolement mobiles pré positionnées au niveau des services régionaux de la Protection civile à Tanger, Oujda, Dakhla, Agadir, Fès peuvent être mobilisées, en cas de besoin, pour la prise en charge des cas de MERS-CoV.

Les Centres Hospitaliers provinciaux (CHP), régionaux (CHR) ainsi que les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) doivent préparer des chambres individuelles pour accueillir transitoirement les cas possibles, en attendant le transfert au centre de référence ou aux unités mobiles d'isolement.

Ces chambres individuelles doivent disposer de toilettes privées, lavabos désignés pour les patients, distributeurs de solution hydro alcoolique et lavabos désignés pour le lavage des mains du personnel. Si les chambres individuelles sont en nombre insuffisant, regrouper les patients répondant au même diagnostic et maintenir une séparation spatiale de 1 mètre au moins entre les patients [75].

X-3.4. Traitement symptomatique et suivi précoces des patients :

X-3.4.1. Oxygénothérapie complémentaire :

Administer immédiatement une oxygénothérapie complémentaire aux patients souffrant d'une infection respiratoire aiguë sévère (IRAS) qui présentent des signes de détresse respiratoire, d'hypoxémie (saturation en oxygène <90 %) ou de choc.

Commencer l'oxygénothérapie à 5 l/min et titrer le débit pour atteindre une saturation cible ≥ 90 % chez les enfants et les adultes à l'exception des femmes enceintes et $\geq 92-95$ % chez les femmes enceintes [168]. Tous les espaces où sont soignés des patients présentant une IRAS doivent être équipés de sphygmo-oxymètres, de systèmes fonctionnels d'approvisionnement en oxygène et de dispositifs jetables et à usage unique d'administration d'oxygène (canules nasales, masque simple et masque avec réservoir).

X-3.4.2. Gestion conservatrice des liquides :

L'administration de liquides par voie intraveineuse pour traiter les patients souffrant d'IRAS doit être effectuée avec prudence car une réanimation liquidienne trop agressive pourrait détériorer l'oxygénation, en particulier dans les structures disposant de capacités limitées de ventilation mécanique [168]. Assurer un suivi étroit des patients souffrant d'IRAS pour détecter les signes éventuels d'une détérioration clinique, notamment l'évolution rapide d'une insuffisance respiratoire et d'un syndrome septique, et prodiguer immédiatement les soins de soutien nécessaires.

X-3.4.3. Corticoïdes systémiques :

Ne pas administrer de corticoïdes systémiques à fortes doses ou d'autres traitements d'appoint contre la pneumopathie virale ou le SDRA en dehors du contexte d'études cliniques, à moins qu'ils ne soient indiqués pour une autre raison.

L'utilisation prolongée de corticoïdes systémiques à fortes doses peut provoquer de graves manifestations indésirables chez les patients atteints d'une infection respiratoire aiguë sévère due à un virus respiratoire [169]. En outre, l'administration de fortes doses de méthylprednisolone peut favoriser une immunosuppression, ainsi qu'une surinfection bactérienne ou fongique. Il convient donc d'éviter les corticoïdes à moins qu'ils soient indiqués pour une autre raison [168].

X-3.5. Prise en charge de la détresse respiratoire, de l'hypoxémie et du SDRA :

Savoir reconnaître une insuffisance respiratoire hypoxémique grave lorsqu'un patient souffrant d'une détresse respiratoire sévère ne répond pas à une oxygénothérapie classique.

Il est possible que le patient continue de fournir des efforts accrus pour respirer ou de présenter une hypoxémie lorsqu'une oxygénothérapie classique est administrée par un masque avec réservoir (débit de 10-15 l/min pour administrer la concentration d'oxygène voulue, FiO₂ comprise entre 0,60 et 0,95). L'insuffisance respiratoire hypoxémique chez les patients souffrant de SDRA est souvent imputable à un fort effet shunt intrapulmonaire. Le traitement exige généralement une ventilation mécanique.

Sous réserve de la disponibilité du matériel nécessaire et d'agents de santé formés, une oxygénothérapie à haut débit (allant jusqu'à 50 l/min) peut être administrée à des cas soigneusement choisis d'insuffisance respiratoire hypoxémique non hypercapnique.

Il existe désormais de nouveaux systèmes de haut débit capables d'administrer de l'oxygène à un débit pouvant atteindre 50-60 l/min, à utiliser en association avec de nouveaux dispositifs de canule nasale. Cette solution s'est avérée plus efficace que les masques traditionnels pour soulager la détresse respiratoire et améliorer l'oxygénation [170]. Dans un essai randomisé multicentrique mené récemment, les taux d'intubation associés à l'oxygénothérapie à haut débit, à l'oxygénothérapie classique et à la ventilation non invasive (VNI) étaient comparables (38 %, 47 % et 50 % respectivement, $p = 0,18$). Les patients qui présentent une hypercapnie (PaCO₂ > 45 mm Hg) exacerbant une maladie pulmonaire obstructive, un œdème pulmonaire cardiogène, une instabilité hémodynamique ou une altération de l'état de conscience ont été exclus de l'essai. À ce jour, aucun rapport n'a été publié sur l'utilisation de l'oxygène à haut débit chez les patients infectés par le MERS-CoV.

Sous réserve de la disponibilité du matériel nécessaire et d'agents de santé formés, procéder à l'intubation endotrachéale avec une induction en séquence rapide.

Les patients souffrant de syndrome de détresse respiratoire aiguë, en particulier les jeunes enfants, les sujets obèses et les femmes enceintes, présentent un risque de désaturation rapide lors de l'intubation. On assurera donc une préoxygénation des patients avec une FiO₂ de 100 % pendant 5 minutes à l'aide un ballon-masque ou d'une VNI avant de procéder à l'intubation en séquence rapide. La présence d'agents de santé expérimentés est vivement conseillée. Ne pas oublier d'appliquer les précautions Aériennes.

Mettre en place une stratégie de ventilation protectrice (faible volume, faible pression) après intubation pour les patients souffrant de SDRA.

Il a été démontré que la mise en oeuvre d'une stratégie ou d'un protocole de ventilation à faible volume et faible pression, ciblant un volume courant de 6 ml/kg (poids corporel prévu), une pression de plateau (P_{plat}) \leq 30 cm H₂O et une saturation en oxygène de 88-93 % ou une pression partielle de l'oxygène de 55-80 mm Hg (7,3-10,6 kPa), permet de réduire la mortalité dans une population hétérogène de patients atteints de SDRA, tous âges confondus. Le protocole de ventilation de l'essai clinique peut être consulté [171].

X-3.6.Prise en charge du choc septique :

Reconnaître le choc d'origine septique lorsque le patient présente une hypotension qui persiste après une expansion volémique adéquate (TAS <90 mm Hg, TAM <70 mm Hg, ou baisse de la TAS de >40 mm Hg par rapport à la valeur pré-morbide ou valeur de la TAS se trouvant plus de deux écarts types en dessous de la normale pour l'âge du patient) ou lorsque le patient manifeste des signes d'hypoperfusion tissulaire (lactate >4 mmol/l). Démarrer rapidement la réanimation.

Les soins standards en présence de choc septique, instaurer une perfusion intraveineuse précoce et rapide de solution cristalloïde, à raison de 30 ml/kg pendant une heure chez l'adulte ou 20 ml/kg pendant 15-20 minutes chez l'enfant.

À titre d'épreuve de remplissage, administrer une solution cristalloïde (par exemple solution saline isotonique ou soluté de lactate de Ringer) pour parvenir à l'injection d'au minimum 30 ml/kg pendant une heure chez l'adulte ou 20 ml/kg pendant 15-20 minutes chez l'enfant.

L'administration intraveineuse d'hydrocortisone (à hauteur de 200 mg/jour, ou de 1mg/kg toutes les 6 heures chez les enfants) ou de prednisolone (à hauteur de 75 mg/jour) peut être envisagée chez les patients dont le choc persiste et qui nécessitent des doses croissantes de vasopresseurs [172]. Procéder à un arrêt progressif du traitement une fois le choc résolu.

X-3.7. Traitements expérimentaux spécifiques contre le MERS-CoV :

Divers composés ont manifesté une activité inhibitrice *in vitro* contre l'infection par le MERS-CoV. Les plus importants étaient les interférons (IFN) de type 1, et en particulier l'IFN- β dont l'activité inhibitrice était la plus forte.

Parmi les autres composés figurent la ribavirine, l'acide mycophénolique, la cyclosporine, la chloroquine, la chlorpromazine, le lopéramide, le lopinavir, la 6-mercaptopurine (6MP) et la 6-thioguanine (6TG). Cependant, pour nombre de ces composés, l'inhibition a lieu à des concentrations qui ne peuvent être obtenues sans danger chez l'homme [173]. En outre, l'activité *in vitro* n'est pas nécessairement gage d'efficacité dans les modèles animaux ou chez l'homme.

Chez les macaques rhésus infectés par le MERS-CoV, une association thérapeutique combinant de fortes doses d'IFN- α 2b avec de la ribavirine a entraîné une réduction modeste du titre viral et de l'incidence des lésions pulmonaires [174], mais les études observationnelles d'intérêt clinique ont donné des résultats contradictoires.

Diverses préparations d'anticorps monoclonaux et polyclonaux possédant une activité neutralisante inhibent le MERS-CoV dans les modèles précliniques. Toutefois, on ne dispose à ce jour d'aucune donnée sur l'utilisation de ces préparations ou du plasma de personnes convalescentes pour traiter les patients infectés par le MERS-CoV.

Un examen systématique et une méta-analyse exploratoire de cas de SARS-CoV et de grippe traités par du plasma de convalescent ont mis en évidence une réduction de la mortalité, cette approche étant de ce fait considérée comme un traitement potentiel [175]. Cependant, le plasma de convalescent n'est disponible qu'en quantité extrêmement limitée, en particulier s'il doit contenir une concentration bien définie d'anticorps neutralisants dirigés contre le MERS-CoV, ainsi que d'autres anticorps. Certains s'inquiètent par ailleurs de la courte durée de la fenêtre thérapeutique favorable à l'administration et du risque que la dose de traitement entraîne une expansion volémique non désirée chez les patients atteints de SDRA.

Depuis 2013, des chercheurs du Royaume d'Arabie saoudite ont publié les résultats de plusieurs études observationnelles rétrospectives portant sur l'utilisation des IFN en association avec la ribavirine chez des sujets humains atteints d'infections sévères par le MERS-CoV.

La publication la plus récente, portant sur 32 patients, comparait l'issue clinique de 13 patients traités par l'IFN- α 2a (180 μ g par voie sous-cutanée une fois par semaine) en association avec la ribavirine (dose de charge de 2 g par voie orale suivie de 600 mg par voie orale toutes les 12 heures) par rapport à 11 patients traités par l'IFN- β 1a (44 μ g par voie sous-cutanée trois fois par semaine) en association avec la ribavirine, concluant à une mortalité élevée dans les deux groupes, sans différence significative entre les deux (85 % contre 64 %, $p = 0,24$) [116].

Une étude antérieure portant sur 20 patients traités par l'IFN- α 2a en association avec la ribavirine avait mis en évidence une amélioration du taux de survie à 14 jours, mais ces résultats favorables n'étaient plus significatifs au jour 28 (mortalité de 70 % contre 83 % dans le groupe de référence [patients non traités porteurs d'une infection confirmée par le MERS-CoV] $p = 0,54$). Les auteurs ont supposé que cette absence d'efficacité pourrait être due à l'âge avancé des sujets, à la présence de comorbidités et à un début tardif du traitement. Une seule étude de cas a été publiée sur l'utilisation du lopinavir dans le cadre d'un schéma thérapeutique triple (en association avec un IFN et la ribavirine) administré à un patient infecté par le MERS-CoV qui est par la suite décédé en Grèce [176].

Une liste des traitements candidats à l'étude clinique a été compilée par Public Health England et ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium) [177]. Des études seront nécessaires pour évaluer les traitements spécifiques potentiels contre le MERS-CoV, suivant de préférence une structure contrôlée randomisée et reposant sur les protocoles standards applicables aux traitements expérimentaux. L'utilisation de ces protocoles de recherche est essentielle pour harmoniser les interventions thérapeutiques, notamment en ce qui concerne l'administration précoce, la posologie appropriée et la collecte adéquate de données cliniques et biologiques. Le partage des données avec d'autres centres de traitement dans le monde permet une meilleure détermination de l'efficacité des traitements étudiés, ainsi que de leurs effets nocifs.

X-3.8. Prévention des complications :

Mettre en œuvre les interventions suivantes pour prévenir les complications associées aux formes critiques de la maladie.

Tableau V : Traitement des complications [172]

Résultat souhaité	Interventions
Réduire le nombre de jours de ventilation mécanique invasive	<ul style="list-style-type: none"> • Protocoles de sevrage prévoyant une évaluation quotidienne de l'aptitude du patient à respirer spontanément¹¹ • Protocoles de sédation pour titrer la sédation à un niveau cible, avec ou sans interruption quotidienne de la perfusion continue des sédatifs¹¹
Réduire l'incidence de la pneumonie liée au ventilateur	<ul style="list-style-type: none"> • L'intubation orale est préférable à l'intubation nasale chez les adultes et les adolescents • Dispenser régulièrement des soins buccaux antiseptiques • Garder le patient en position semi-couchée • Utiliser un système d'aspiration en circuit fermé ; vider régulièrement la tubulure et jeter le condensat • Utiliser un nouveau circuit de ventilation pour chaque patient ; une fois le patient ventilé, changer le circuit s'il est souillé ou endommagé, mais pas systématiquement • Changer l'échangeur de chaleur et d'humidité lorsqu'il ne fonctionne pas convenablement, lorsqu'il est souillé, ou tous les 5-7 jours • Réduire le nombre de jours de ventilation mécanique invasive
Réduire l'incidence des thromboembolies veineuses	<ul style="list-style-type: none"> • Pratiquer une prophylaxie pharmacologique (par exemple, 5000 unités d'héparine sous-cutanée deux fois par jour ou héparine de bas poids moléculaire) chez les adultes et les adolescents qui ne présentent pas de contre-indications.¹¹ En présence de contre-indications, utiliser un dispositif mécanique de prophylaxie, par exemple un appareil de compression pneumatique intermittente
Réduire l'incidence des bactériémies liées au cathéter	<ul style="list-style-type: none"> • Durant l'insertion, utiliser une liste de contrôle simple rappelant chaque étape nécessaire à une insertion stérile, avec un rappel quotidien de la nécessité de retirer le cathéter s'il n'est plus requis⁵⁶
Réduire l'incidence des escarres	<ul style="list-style-type: none"> • Retourner le patient toutes les deux heures
Réduire l'incidence de l'ulcère de stress et des saignements gastriques	<ul style="list-style-type: none"> • Instaurer une nutrition entérale précoce (dans les 24-48 heures suivant l'admission), administrer des antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine ou des inhibiteurs de la pompe à protons¹¹
Réduire l'incidence de l'affaiblissement lié aux soins intensifs	<ul style="list-style-type: none"> • Favoriser une mobilité précoce

X-3.9. Sortie d'hôpital et suivi des cas probables:

- **Les critères de convalescence :**

Les critères ci-après devront être pris en compte avant de prendre une décision concernant la sortie d'hôpital pour un patient convalescent dont l'état de santé est tel qu'il peut sortir :

- Symptômes et observations cliniques:

- Apyrexie pendant les dernières 48 heures (sans traitement antipyrétique)
- Résolution de la toux

- Résultats de radiologie:

Amélioration des anomalies constatées à la radiographie ou au scanner pulmonaire

- Tests de laboratoire de routine (dans le cas où ceux-ci ont présenté des anomalies auparavant)

Pour tous les cas classés probables, un prélèvement sérologique à J28 (à partir du début des signes cliniques) est indispensable afin d'objectiver une éventuelle séroconversion.

Pour les cas qui ont été confirmés par RT-PCR, la surveillance régulière de l'excrétion du virus au niveau des sécrétions nasopharyngées et/ou des selles doit aboutir à la négativation des prélèvements sur plus au moins 3 prélèvements successifs à 6 jours d'intervalle. Le maintien en isolement strict pourra être levé en fonction de l'excrétion virale après discussion avec la cellule d'aide à la décision.

- **Suivi d'un cas convalescent après sa sortie :**

Le patient convalescent doit être suivi à sa sortie de l'hôpital par le service où il a été hospitalisé.

- Il doit prendre et noter sa température deux fois par jour.
- Il doit recevoir des instructions précises et claires sur la nécessité de recontacter le service en cas de reprise de la fièvre , si son état s'aggrave et si d'autres symptômes se développent, pour être de nouveau hospitalisé.
- Pour les cas probables n'ayant pas été confirmés par sérologie ou RT-PCR, et jusqu'à plus ample information sur les possibilités de portage du Coronavirus, le sujet convalescent doit rester à domicile pendant une période de 7 jours et limiter au maximum son contact avec autrui.
- Une semaine après sa sortie, il doit faire l'objet d'un nouveau bilan avec radiographie thoracique de contrôle, formule sanguine complète et contrôle de chacun des tests sanguins dont les valeurs précédentes étaient anormales
- Le clinicien peut décider de revoir le patient plutôt s'il le juge nécessaire. Le patient est revu jusqu'à la normalisation de sa radiographie pulmonaire et le retour de son état de santé à la normale.
- Lors de cette visite, le clinicien décide de la reprise d'activités du patient ou s'il est nécessaire de poursuivre le maintien à domicile, ce qui sera en tout état de cause le cas pour les malades immunodéficients. Un suivi régulier est maintenu jusqu'à ce que la radiographie pulmonaire soit revenue à la normale [75].

XI-Prévention

XI-1. Prévention des Coronavirus classiques :

La connaissance de l'épidémiologie et des voies de transmission permettent de définir des mesures de préventions des infections nosocomiales. La prévention de la transmission des HCoV est identique à celle des VRS [178] en sachant qu'il n'y a pas de vaccins disponibles pour protéger contre l'infection.

Le virus semble avoir incidence saisonnière, survenant le plus fréquemment dans les mois d'hiver et dans les climats tempérés. Dans les climats les plus extrêmes et tropicales, les virus n'ont pas de préférence pour une saison particulière.

XI-1.1. Mesures de précaution visant à éviter le risque de transmission :

En raison de leur survie prolongée possible sur différentes surfaces et de l'efficacité des agents antiseptiques habituels [179], le Center for Disease Control (CDC) recommande aussi plusieurs mesures pour la prévention de l'infection par ces HCoV y compris les mesures habituelles de prévention peuvent être proposées : le port de masque, se laver les mains souvent avec du savon et de l'eau, en évitant tout contact étroit avec des personnes malades, et de ne pas toucher les yeux, la bouche ou le nez.

XI-1.2. Recommandations aux professionnels de santé :

- Infections contractées au laboratoire ou aux hôpitaux:

À ce jour, aucune infection n'a été signalée. Toutefois, on pourrait sous-estimer l'incidence de l'infection, car les symptômes sont aspécifiques et spontanément résolutifs.

- Sources et échantillons:

Échantillons prélevés dans les voies respiratoires supérieures ou inférieures, fèces.

- Dangers primaires:

Aérosols, contact avec les fèces [180].

XI-1.3. Contrôle de l'exposition et protection personnelle :

- Vêtements de protections :

Sarrau. Gants, lorsqu'un contact direct de la peau avec des matières infectées ou des animaux est inévitable. Une protection pour les yeux doit être utilisée lorsqu'il y a un risque connu ou potentiel d'éclaboussure.

- Autres précautions:

Toutes les procédures pouvant produire des aérosols ou mettant en cause des concentrations ou des quantités élevées doivent s'effectuer dans une enceinte de sécurité biologique (ESB). L'utilisation d'aiguilles, de seringues et d'autres objets tranchants doit être strictement restreinte. Des précautions supplémentaires doivent être envisagées pour les activités avec des animaux ou à grande échelle [181].

XI-2. Prévention du SARS-CoV :

À l'heure actuelle, il n'existe aucun indice laissant craindre une résurgence du SRAS dans le monde. Nous nous trouvons donc dans une période interépidémique. L'expérience acquise de l'épidémie de SRAS en 2002–2003 et la possibilité de réémergence du virus démontrent que la vigilance reste indiquée. Il est donc judicieux d'adapter les recommandations de surveillance, de prévention et de contrôle du SRAS, aux connaissances actuelles.

Une nouvelle flambée de SRAS ne peut être exclue, et ce, pour deux raisons: d'une part, des Coronavirus du SRAS (SRAS-CoV) sont toujours entreposés dans différents laboratoires partout dans le monde et, d'autre part, certaines espèces animales en Chine continuent de véhiculer des virus semblables au SRAS-CoV.

Cette maladie infectieuse n'en représente pas moins une menace à prendre au sérieux pour la santé publique. La fréquence actuelle des voyages internationaux pourraient être à l'origine d'une dispersion rapide des cas suspects de SRAS, aussi bien au Maroc que dans le reste du monde.

Les présentes recommandations posent les conditions préalables pour une gestion rapide d'une nouvelle crise du SRAS.

XI-2.1. Mesures de précaution visant à éviter le risque de transmission :

Malades, personnes ayant été en contact avec un cas suspect, personnel médical et soignant :

- Les malades susceptibles d'être atteints du SRAS doivent porter un masque chirurgical ou de type FFP2.
- Toute personne potentiellement atteinte du SRAS doit immédiatement être isolée.
- Les données concernant les personnes qui ont été en contact étroit avec le malade depuis l'apparition des premiers symptômes doivent être consignées en détail et par écrit. Les personnes concernées doivent être contactées et informées.
- Réduire au strict minimum le transport des patients.
- Les directives sur l'hygiène des mains doivent être scrupuleusement respectées.
- Avant de pénétrer dans des chambres d'isolement, le personnel médical et soignant doit revêtir l'équipement de protection suivant: masque filtrant de type FFP2 ou FFP3, gants non stériles, blouse jetable, lunettes de protection, protège-chaussures et couvre-chef avec col.
- Dans les situations à risque (fortes quintes de toux, manipulations trachéales sur patients intubés, etc.), le masque de haute protection (de type FFP2 ou FFP3) sera remplacé par un système de protection respiratoire recouvrant toute la tête, avec visière et ventilation positive d'air pressurisé.
- Tout examen comportant un important risque de transmission (lavage bronchique, bronchoscopie, etc.) exige des mesures maximales de protection.
- Les manipulations d'échantillons prélevés sur des patients doivent être limitées au minimum indispensable en raison du risque de contamination des personnes et de l'environnement
- Si une visite ne peut pas être évitée, le visiteur s'équipera d'un masque de type FFP2 ou FFP3, de gants, d'une blouse jetable, de lunettes de protection, de protège-chaussures et d'un couvre-chef avec col avant de pénétrer dans la chambre du malade. Il sera assisté par un membre du personnel soignant au moment d'entrer et de sortir de la chambre. Les visites doivent être consignées par écrit (nom, date de naissance, adresse, lieu, date, circonstances et durée du contact).

Matériel, désinfection, déchets :

- N'utiliser si possible que du matériel jetable. Les instruments et autres objets généralement soumis à désinfection doivent si possible être stérilisés ou du moins désinfectés.
- N'utiliser que de la vaisselle jetable.
- Désinfecter les surfaces en utilisant des substances neutralisant les virus.
- Pour l'élimination des déchets cliniques, suivre les mesures de précaution usuelles.
- Le linge sale doit être transporté dans des sacs sur lesquels figure la mention «infectieux», mais peut être lavé normalement. Cela implique toutefois que le personnel chargé du nettoyage porte un équipement de protection approprié avant de laver le linge, qu'il ait été formé à cette fin et qu'il soit informé de la provenance du linge[182].

XI-2.2. Recommandations aux professionnels de santé :

L'OMS a mis en œuvre un dispositif de gestion du risque infectieux dont l'objectif est de limiter tout risque de dissémination du SRAS.

Dans tous les cas, les professionnels de la santé doivent avoir à disposition dans leur valise de soins un matériel de protection comprenant au minimum :

- Un masque de protection respiratoire pour le médecin (Type FFP2 ou à défaut FFP1)
- Un masque chirurgical pour le patient présentant des signes évocateurs de SRAS.
- Une paire de gants
- Des lunettes de protection (au minimum de vue ou de soleil)

Devant toute fièvre supérieure à 38° C associée à un ou plusieurs symptômes respiratoires (toux, dyspnée, difficultés respiratoires ou détresse respiratoire), les praticiens doivent s'enquérir par l'interrogatoire de la présence d'un ou plusieurs des éléments suivants dans les 10 jours précédant le début de ces signes :

- Retour de séjour en provenance d'une zone considérée par l'OMS comme une zone où il existe une transmission locale active.
- Notion de contact avec un cas probable : toute personne ayant soigné, sans mesure de protection efficace, ou ayant eu un contact face à face, ou ayant été en contact avec des sécrétions respiratoires ou liquides biologiques d'un cas probable.
- Notion d'exposition dans un laboratoire manipulant le Coronavirus du SRAS.

XI-2.3. Mesures de la protection personnelle :

Dès le début des symptômes, le malade doit s'isoler :

Dans une pièce en évitant tout contact sans masque avec son entourage en attente de son transfert à l'hôpital de référence.

- Éviter toutes les visites inutiles dans la chambre du malade et dans la famille.
- Aération régulière de la pièce.
- Port du masque pour rentrer dans la chambre du malade et lavage des mains à la sortie.
- Port du masque chirurgical par le patient symptomatique lors de présence d'un tiers dans sa chambre. En cas d'impossibilité, les membres de l'entourage doivent porter un masque lors des contacts proches avec le sujet.
- Hygiène rigoureuse des mains après chaque contact avec le sujet.

Nettoyage des objets courants du sujet :

- Des gants ménagers doivent être portés pendant le nettoyage des objets courants du sujet (Serviettes, couverts, linge etc...) qui doivent être lavés par un nettoyage courant (lavage au savon et à l'eau chaude).
- Les surfaces salies par les sécrétions corporelles doivent être nettoyées avec un produit ménager courant.
- Les déchets ménagers salis par des sécrétions corporelles y compris les mouchoirs en papier et les masques chirurgicaux sont jetés dans un sac en plastique qui sera hermétiquement fermé.

Nettoyage des toilettes:

- Port de gants ménagers.
- Pour nettoyer, utiliser de l'eau de javel.
- Mettre l'eau de javel dans la cuvette des toilettes et abaisser toujours le couvercle avant de tirer la chasse d'eau pour éviter toute éclaboussure.
- Se laver ensuite les mains complètement avec du savon [165].

XI-3. Prévention du MERS-CoV :

L'OMS a mis à jour le **4 juin 2015** les lignes directrices provisoires publiées le 6 mai 2013 pour répondre au besoin urgent d'informations actualisées et de recommandations fondées sur des faits scientifiques pour la prise en charge de cas probables ou confirmés d'infection ainsi que la prévention contre le Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV).

XI-3.1. Prévention et de lutte contre les infections associées aux soins de santé :

Prévenir ou limiter la transmission des infections dans les établissements de santé nécessite l'application de procédures et de protocoles que l'on désigne par le terme « contrôles ». Ceux-ci ont été hiérarchisés en fonction de leur efficacité pour prévenir et lutter contre les infections, et comprennent des contrôles administratifs, des contrôles environnementaux et techniques, et le port d'équipements de protection individuelle (EPI).

- **Contrôles administratifs :**

Il s'agit d'une priorité absolue des stratégies de prévention et de lutte contre les infections. Ces contrôles fournissent l'infrastructure des politiques et procédures pour prévenir, détecter précocement et lutter contre la transmission des infections lors de la prise en charge des patients. Pour être efficaces, les mesures de prévention et de lutte contre les infections doivent anticiper le flux de patients à partir du premier contact avec les patients et jusqu'à leur sortie de l'établissement.

Le triage clinique fait partie des mesures importantes et sert à identifier rapidement et à assurer une prise en charge appropriée des patients présentant une infection respiratoire aiguë, y compris les cas suspects de MERS-CoV. Les patients présentant une infection respiratoire aiguë doivent être placés dans une zone séparée des autres patients, et des précautions supplémentaires de prévention et de lutte contre les infections doivent être prises sans délai.

Les données cliniques et épidémiologiques des cas doivent être évaluées dès que possible et complétées par des analyses de laboratoire. Parmi les autres contrôles et politiques administratifs qui s'appliquent aux infections respiratoires aiguës figurent la mise en place de structures et d'activités soutenues de prévention et de lutte contre les infections, la formation des agents de santé, la prévention d'une surpopulation dans les salles d'attente, la mise à disposition de salles d'attente pour les personnes malades et le placement des patients hospitalisés, l'organisation des services de soins afin de disposer du matériel nécessaire, des politiques et procédures couvrant tous les aspects de la santé au travail, en mettant l'accent sur la surveillance des infections respiratoires aiguës parmi les agents de santé et l'importance de leur prise en charge, la surveillance de l'observance des agents de santé, et des mécanismes à mettre en place pour apporter des améliorations le cas échéant.

▪ **Contrôles environnementaux et techniques :**

Ces mesures concernent les infrastructures de base des établissements de santé. Ces contrôles s'attachent à garantir une ventilation adéquate de l'environnement dans tous les services d'un établissement de santé ainsi qu'un nettoyage approprié de cet environnement. Une cloison d'au moins 1 m doit être maintenue entre chaque patient atteint d'infection respiratoire aiguë et les autres, y compris les agents de santé (lorsqu'ils ne portent pas d'EPI). Ces deux contrôles peuvent aider à réduire la propagation de nombreux agents pathogènes lors des soins [183].

▪ **Équipement de protection individuelle :**

L'utilisation rationnelle et cohérente des EPI disponibles et une hygiène des mains appropriée [184] peuvent également contribuer à réduire la propagation des infections. Bien que l'utilisation de l'EPI constitue la mesure la plus visible pour prévenir la transmission, elle est en dernière position dans la hiérarchie des mesures de prévention et de lutte contre les infections et ne doit pas être considérée comme une stratégie majeure de prévention. En l'absence de contrôles administratifs et techniques efficaces, l'EPI ne présente que peu d'intérêt.

XI-3.2. Prévention et la lutte contre les infections :

XI-3.2.1. Précautions standard :

Les précautions standard, pierre angulaire d'une offre de soins dans les meilleures conditions de sécurité, qui réduisent les risques d'infections ultérieures et protègent les agents de santé, doivent toujours être appliquées dans tous les établissements de santé et pour tous les patients. Ces précautions comprennent l'hygiène des mains et l'utilisation d'un EPI adapté au risque de contact direct avec le sang du patient, ses liquides biologiques, ses sécrétions (y compris les sécrétions respiratoires) et une peau lésée. Elles comprennent également la prévention des blessures par aiguilles ou objets coupants, la gestion sûre des déchets, le nettoyage, la désinfection et, le cas échéant, la stérilisation des équipements du patient et de son linge, ainsi que le nettoyage et la désinfection de son environnement. L'hygiène respiratoire de toute personne présentant des symptômes respiratoires doit être encouragée. Les agents de santé doivent appliquer les « 5 moments de l'hygiène des mains » : avant de toucher un patient, avant toute procédure de nettoyage ou d'asepsie, après un risque d'exposition à des liquides biologiques, après avoir touché un patient et après avoir touché l'environnement d'un patient, notamment des objets ou surfaces contaminés.

- L'hygiène des mains peut être un lavage des mains à l'eau et au savon ou l'utilisation d'une solution hydroalcoolique.
- Lorsque les mains sont visiblement souillées, elles doivent être lavées à l'eau et au savon.
- L'utilisation d'un EPI ne supprime pas la nécessité de pratiquer l'hygiène des mains. L'hygiène des mains est également nécessaire lors de l'enfilage et surtout du retrait de l'EPI [185].

L'utilisation d'un EPI repose sur une évaluation des risques de contact anticipé avec du sang, des liquides biologiques, des sécrétions et une peau lésée lors des soins ordinaires des patients. En présence d'un risque de contamination du visage et/ou du corps, l'EPI doit comprendre :

- Une protection faciale assurée soit par un masque médical et une visière ou des lunettes, soit par un écran facial ;
- Une blouse ; et
- Des gants propres.

Les agents de santé doivent éviter de se toucher les yeux, le nez ou la bouche avec un gant potentiellement contaminé ou sans gants. Il faut vérifier que les procédures de nettoyage et de désinfection sont correctement et régulièrement suivies. Le nettoyage des surfaces de l'environnement à l'eau et au détergent, et l'application de désinfectants courants (tels que l'eau de Javel) constituent une procédure efficace et suffisante. La gestion du linge, des ustensiles de cuisine et des déchets médicaux doit respecter les procédures sûres habituellement utilisées.

XI-3.2.2. Précautions supplémentaires pour la prévention et la lutte contre les infections :

En plus des précautions standard, toute personne, y compris les visiteurs et les agents de santé, en contact avec des cas d'infection respiratoire aiguë doit :

- Porter un masque médical lorsqu'elle est en contact étroit avec le patient (à moins de 1 m) et lorsqu'elle entre dans la chambre ou dans le box du patient ;
- Pratiquer l'hygiène des mains avant et après avoir touché le patient et son environnement, et immédiatement après avoir retiré le masque médical.

XI-3.2.3. Prévention et la lutte contre les infections lors de procédures générant des aérosols :

Des précautions supplémentaires doivent être prises lors des procédures générant des aérosols, qui peuvent être associées à un risque accru de transmission de l'infection, en particulier lors d'une intubation trachéale. Ces précautions supplémentaires comprennent :

- L'utilisation d'un appareil de protection respiratoire filtrant contre les particules ; lors de la pose d'un appareil jetable, il faut toujours en vérifier l'étanchéité [186];
- Le port d'une protection oculaire (lunettes ou écran facial) ;
- Le port d'une blouse propre, non stérile et à manches longues, et de gants (certaines de ces procédures nécessitent des gants stériles) ;
- Le port d'un tablier étanche pour certaines procédures qui impliquent d'importants volumes de liquides susceptibles de traverser la blouse ;

- La réalisation des procédures dans une salle correctement ventilée, à savoir au moins 6 à 12 renouvellements de l'air par heure dans les salles équipées d'une ventilation mécanique et au moins 60 litres/seconde par patient dans les salles munies d'une ventilation naturelle ;
- La limitation du nombre de personnes présentes dans la salle au strict minimum nécessaire pour les soins et l'aide requise pour le patient ; et
- La pratique de l'hygiène des mains avant et après le contact avec le patient et son environnement, et après le retrait de l'EPI.

XI-3.2.4. Prévention et la lutte contre les infections lors de la prise en charge de cas probables ou confirmés :

Les patients présentant une infection probable ou confirmée par le MERS-CoV doivent être placés dans des chambres individuelles correctement ventilées ou dans des chambres où sont mises en œuvre des précautions contre la transmission par voie aérienne, ces chambres individuelles utilisées pour dispenser des soins en isolement doivent se situer dans des zones clairement séparées des autres zones de soins des patients. À défaut de chambres individuelles, il convient de regrouper les cas confirmés et de les séparer des cas probables. Si ce n'est pas possible, il faut espacer les lits des patients d'au moins 1 m. Le nombre d'agents de santé, de membres de la famille et de visiteurs en contact avec un cas probable ou confirmé de MERS-CoV doit être limité.

- Dans la mesure du possible, la prise en charge des cas probables ou confirmés doit être exclusivement assignée à un groupe d'agents de santé compétents pour assurer la continuité des soins et limiter le risque d'incidents liés au non-respect des mesures de lutte contre les infections susceptibles d'entraîner une exposition non protégée.
- Les membres de la famille et les visiteurs qui peuvent se trouver en contact avec un patient doivent être réduits au minimum requis pour aider le patient et doivent être formés au risque de transmission et à l'usage des mêmes précautions de lutte contre les infections que les agents de santé qui assurent les soins au quotidien. Ce point est particulièrement important dans le cas où des membres de la famille s'occupent de patients hospitalisés.

En plus des précautions standard, toute personne, y compris les visiteurs et les agents de santé, qui se trouve au contact étroit (moins de 1 m) d'un patient ou qui entre dans la chambre ou dans le box d'un cas probable ou confirmé de MERS-CoV doit toujours :

- Porter un masque médical [187];
- Porter une protection oculaire (lunettes ou écran facial) ;
- Porter une blouse propre, non stérile, à manches longues ;
- Porter des gants (certaines procédures peuvent nécessiter des gants stériles) ;
- Pratiquer l'hygiène des mains avant et après le contact avec le patient et son environnement, et immédiatement après le retrait de l'EPI.

Dans la mesure du possible, il convient d'utiliser un équipement jetable ou individuel (stéthoscopes, brassards de tension artérielle, thermomètres). Si l'équipement doit servir pour plusieurs patients, il doit être nettoyé et désinfecté entre chaque patient. Les agents de santé doivent éviter de se toucher les yeux, le nez ou la bouche avec un gant potentiellement contaminé ou sans gants.

Précautions supplémentaires à prendre lors de la prise en charge de cas probables ou confirmés de MERS-CoV :

- Éviter de déplacer et de transporter les patients hors de la chambre ou de la zone de soins prodigués en isolement, sauf nécessité médicale. L'utilisation d'un équipement de radiologie ou autre matériel important de diagnostic portatif peut s'avérer utile. Si le patient doit être transporté, emprunter des voies qui minimisent l'exposition du personnel, des autres patients et des visiteurs ;
- Notifier le service qui accueillera le patient du diagnostic et des précautions nécessaires dès que possible et avant l'arrivée du patient ;
- Nettoyer et désinfecter les surfaces qui ont été en contact avec le patient (par exemple le lit) après utilisation [188];
- S'assurer que les agents de santé qui transportent le patient portent un EPI approprié et pratiquent l'hygiène des mains après le transport.

XI-3.2.5. Durée des précautions liées aux soins prodigués :

La durée de l'infectiosité des patients MERS-CoV n'est pas connue. Les précautions standard doivent toujours être appliquées et des précautions supplémentaires doivent être prises pour les soins prodigués en isolement pendant la durée des symptômes [189] et jusqu'à 24 heures après leur disparition. Les informations actuellement disponibles sur l'élimination du virus et sur le risque de transmission de la maladie étant limitées, les décisions doivent être prises en fonction des résultats des tests d'élimination du virus dès qu'ils sont disponibles. Les informations sur le patient (par exemple, l'âge, l'état immunitaire et la médication) doivent aussi être prises en compte dans les situations où un patient pourrait abriter le virus pendant une période prolongée.

XI-3.2.6. Manipulation des dépouilles :

Les pratiques de base doivent être appliquées, ainsi que les mesures de précaution contre la transmission par contact, au besoin, durant la manipulation, la préparation pour une autopsie ou le transport des personnes décédées vers des établissements de services mortuaires.

XI-3.2.7. Conseils aux voyageurs :

Dans un premier temps, la communication sur le risque lié au MERS-CoV va cibler les voyageurs internationaux en provenance et à destination des pays touchés, les équipages des aéronefs, navires et autres moyens de transport internationaux, ainsi que les professionnels de santé à risque.

La communication sera axée sur :

- Les mesures d'hygiène, de prévention et de protection individuelles et collectives ;
- Les modalités de prise en charge des patients (isolement, protection individuelle et transport sécurisé) ;
- L'information sur l'évolution de la situation épidémiologique adressée régulièrement vers les responsables, les médias et l'opinion publique.

Le besoin en informations sur les moyens de prévention et de protection individuelle et collective, sera particulièrement important lors de la prochaine saison de l'Omra du Ramadan et du Hajj, où plusieurs milliers de citoyens marocains se déplaceront vers les lieux saints de l'Islam en Arabie Saoudite, actuellement considérée comme épicode de l'épidémie. Pour ces pèlerins, il sera distribué des dépliants comportant les règles d'hygiène individuelle et collective à observer. Ils recevront également une dotation suffisante en masques chirurgicaux à leur départ du territoire national.

XI-3.2.7.1. Mesures à prendre avant L'Omra ou le Hadj :

Aviser les pèlerins que la préexistence chez eux d'une pathologie majeure (maladie chronique telle que diabète, affection pulmonaire chronique ou déficit immunitaire, par exemple) peut augmenter la probabilité qu'ils contractent une maladie, et notamment une infection à MERS-CoV, au cours de leur voyage.

Communiquer aux pèlerins en partance des informations sur les précautions sanitaires générales à prendre afin de diminuer le risque d'infection en général. Il convient d'insister sur

- Le lavage fréquent des mains à l'eau et au savon.
- Eviter de consommer de la viande insuffisamment cuite ou des aliments préparés dans des conditions non hygiéniques ; laver les fruits et légumes avant leur consommation
- Le maintien d'une bonne hygiène personnelle.
- Eviter tout contact non indispensable avec des animaux de ferme, domestiques ou sauvages.

Le personnel médical accompagnant les pèlerins devra disposer d'informations et de recommandations actualisées sur le MERS-CoV, et notamment sur la façon de reconnaître les signes et les symptômes précoces de l'infection, les groupes considérés comme à haut risque et la procédure à suivre si l'on repère un cas présumé, ainsi que sur les mesures sanitaires simples pour réduire la transmission.

XI-3.2.7.2. Mesures à prendre pendant l’Omra ou le Hadj :

Les pays doivent conseiller aux voyageurs dans l’éventualité où ils présenteraient, pendant l’Omra ou le hadj, une maladie respiratoire aiguë sérieuse, accompagnée de fièvre et de toux (suffisamment sévère pour interférer avec les activités quotidiennes ordinaires):

- De se signaler auprès du personnel médical accompagnant le groupe ou auprès des services de santé locaux;
- De se couvrir la bouche et le nez pour tousser ou éternuer, de se laver les mains ensuite ou, si ce n’est pas possible, de tousser ou d’éternuer dans le haut des manches de leurs vêtements;
- D’éviter d’aller dans des endroits où il y a beaucoup de monde et, de préférence, de s’isoler jusqu’à la disparition des symptômes respiratoires; s’il leur est impossible de s’isoler, il leur faut utiliser un tissu pour se couvrir le nez et la bouche ou un masque chirurgical quand ils se trouvent dans des endroits où il y a beaucoup de monde.

Les pays doivent conseiller aux voyageurs de ne pas avoir de contact rapproché avec des chameaux, d’éviter d’aller dans des fermes et de consommer du lait de chamelle non pasteurisé, de l’urine de chameau ou de la viande qui n’est pas assez cuite.

XI-3.2.7.3. Mesures à prendre après l’Omra ou le Hadj :

Les pays doivent conseiller aux voyageurs, dans l’éventualité où ils présenteraient une maladie respiratoire aiguë sérieuse accompagnée de fièvre et de toux (suffisamment sévère pour interférer avec les activités quotidiennes ordinaires) au cours des deux semaines suivant leur retour:

- De consulter, en informant le personnel soignant de leur voyage récent pour l’omra ou le hadj;
- D’avertir immédiatement les autorités sanitaires locales;
- De prendre les précautions nécessaires pour tousser ou éternuer;
- De réduire le plus possible les contacts avec autrui pour éviter d’infecter d’autres personnes.

Les pays doivent alerter les professionnels et les établissements de santé pour qu'ils demandent le dépistage du MERS-CoV pour les voyageurs présentant à leur retour un tableau clinique évocateur de ce diagnostic et prennent les mesures de lutte contre l'infection. Les cas confirmés de MERS-CoV doivent être notifiés à l'OMS. Les cliniciens doivent également être informés de la possibilité de présentations atypiques chez les sujets immunodéprimés [190].

XII-Organisation de la riposte à l'échelle nationale

XII-1. Gouvernance et coordination :

XII-1.1. Organisation de la réponse à l'échelle nationale :

XII.1.1.1. Mécanisme de coordination intersectorielle :

Les mêmes structures chargées de la coordination de la riposte contre la pandémie grippale A(H1N1) 2009 seront reconduites.

Ainsi, au niveau interministériel, le Poste de Coordination Central (PCC) continuera à assurer la permanence la conduite opérationnelle de l'action gouvernementale. Cette structure appuiera le Ministère de la santé, à sa demande, pour mener à bien toutes les activités de prévention et de contrôle du MERS-CoV.

XII.1.1.2. Rôles et responsabilités du Ministère de la Santé :

Etant donné le rôle central du ministère de la santé dans la gestion des Urgences de Santé Publique de Portée nationale ou internationale, dans ce contexte de transmission de l'infection au MERS-CoV il est appelé à :

- Assurer l'appui aux autres départements ministériels en matière de guidance scientifique ;
- Assurer la veille épidémiologique, médiatique et documentaire relative au MERS-CoV ;
- Préparer toutes dispositions de mise en œuvre de la stratégie sanitaire par les professionnels de santé exerçant dans les secteurs public et privé ;
- Garantir une prise en charge médicale de qualité;
- S'assurer des dispositions mises en place pour l'organisation des soins dans les établissements de santé publique et privé;
- Constituer ou faire constituer des réserves de produits et d'équipements prophylactiques et thérapeutiques, et élaborer les plans de leur distribution ;
- Définir la politique de prévention en tenant compte des recommandations de l'OMS et du contexte national ;
- S'assurer des capacités de production et de disponibilité des moyens médico-hospitaliers, médico techniques et pharmaceutiques,
- Tenir à jour un état des commandes et d'approvisionnement en moyens médicaux, en produits pharmaceutiques, en produits biologiques et en dispositifs médicaux, évaluer leur suffisance en cas d'épidémie, évaluer les besoins complémentaires et assurer leur disponibilité;

Assurer le suivi et l'orientation des activités des laboratoires compétents pour le diagnostic virologique;

Veiller au respect des règles de biosûreté et de biosécurité lors de toutes les activités de soins ;

Encourager l'adoption des mesures de prévention en liaison avec les recommandations de l'OMS;

Piloter les activités de communication et organiser des campagnes de sensibilisation au profit des professionnels de santé et du grand public.

En outre et conformément aux dispositions du RSI (2005), le Ministère de la Santé, par la voie de la Direction de l'Epidémiologie et de la Lutte contre les Maladies (DELM), Point Focal national RSI, assure la coordination de toutes les activités de prévention et de riposte, la veille épidémiologique, la notification des cas et/ou des flambées épidémiques à l'OMS et déclenche l'alerte au niveau national. L'intervention de la DELM est appuyée par toutes les autres Directions Centrales selon leurs domaines de compétence.

XII.1.2. Organes de gestion par niveau :

XII.1.2.1. Comité de pilotage de la réponse du système de santé :

Il est institué un comité de pilotage du volet sanitaire de la réponse, présidé par M. Le Ministre ou M. Le secrétaire général du Ministère de la santé et composé de :

- M. Le Directeur de la Direction de l'Epidémiologie et de lutte contre les maladies (DELM);
- M. Le Directeur de la Direction des Hôpitaux et des soins ambulatoires (DHSA);
- M. Le Directeur de la Direction des Ressources humaines (DRH);
- M. Le Directeur de la Direction de la Population (DP);
- M. Le Directeur de la Direction des équipements et de la Maintenance (DEM);
- M. Le Chef de la Division de l'Approvisionnement (DA);
- M. Le Chef de la Division du Parc Auto et des Affaires générales (DPAAG);
- M. Le Chef de la Division de la Communication et de l'information (DCI);
- Toute autre personne ressource dont la présence est jugée utile;

Ce comité aura pour missions de veiller à la coordination et à la mise en cohérence de l'ensemble des activités et mesures mises en œuvre dans le cadre du volet sanitaire du Plan; de veiller à la mobilisation des ressources nécessaires, en particulier les ressources humaines, et de procéder à l'évaluation régulière de ces activités.

XII.1.2.2. Plate-forme centrale de veille et de réponse :

Une plate-forme de veille et de réponse est instituée au niveau de la DELM et aura pour rôle de suivre la situation épidémiologique à l'échelle internationale, de coordonner l'aspect technique de la préparation et de la riposte, d'assurer le suivi de la situation épidémiologique de la maladie à l'échelle nationale et d'en informer l'OMS, les médias et l'opinion publique. La gestion de cette plate-forme est du ressort d'un comité présidé par le Directeur de la DELM et composé du :

- Chef de la Division des Maladies Transmissibles ;
- Chef de la Division de l'Hygiène du Milieu ;
- Chef de la Division des maladies transmissibles ;
- Directeur de l'Institut National d'Hygiène ;
- Directrice de l'Institut Pasteur de Casablanca ;
- Chef de Service de la Surveillance épidémiologique et un cadre du Service ;
- Chef de Service des Maladies Epidémiques ;
- Responsable de l'unité de contrôle sanitaire aux frontières ;
- Chef de Service de l'Hygiène alimentaire ;
- Représentants de la DHS (Division des hôpitaux et Division des urgences et secours) ;
- Représentant de la DRH (Division de la Formation) ;
- Représentant de la DEM ;
- Représentant de la DA ;
- Représentant de la DCI ;
- Toute autre personne ressource dont la présence est jugée utile.

Une flotte téléphonique dédiée à la plate-forme sera disponible 24/24 et 7/7.

XII.1.2.3. Comités régionaux de veille et de réponse :

Ce comité au niveau régional est composé de :

- Le Directeur Régional de la Santé ;
- Le Chef de Service de Santé Publique et Surveillance Epidémiologique ;
- Le Directeur du Centre Hospitalier Régional (CHR) ;
- Le Biologiste responsable du laboratoire du CHR.

Ce comité a pour rôle de suivre de près la situation dans la région et de valider les diagnostics du MERS-CoV.

Le présent plan national sera décliné en plans régionaux.

Parallèlement à leur mission de suivi de la situation épidémiologique et de piloter la riposte au sein de leur région, les SSPSE doivent jouer un rôle moteur dans l'organisation de séances de formation et de sensibilisation des professionnels de santé et des différents intervenants des structures de soins publiques et privées.

XII.1.2.4. Comités provinciaux de veille et de réponse :

Des équipes de riposte rapide seront constituées au niveau de chaque délégation du ministère de la santé aux provinces, préfectures et préfectures d'arrondissements.

Les équipes de riposte rapide devraient être déjà identifiées lors des activités de préparation en vue de leur mobilisation éventuelle au moment opportun. La composition de ces équipes est fonction des besoins techniques exigés par la riposte.

Toute équipe devrait impérativement comprendre au moins :

- Le Délégué du Ministère de la santé en tant que premier responsable ;
- Le médecin chef du SIAAP en tant que coordinateur de la riposte ;
- Le responsable de la CPE en tant que responsable des investigations épidémiologiques et du suivi des contacts du cas ;
- Le Directeur du Centre hospitalier provincial et le chef des soins infirmiers en tant que responsables en matière de prise en charge des cas et de lutte contre l'infection nosocomiale ;
- Le Chef de service de réanimation du CHP ;
- Les membres de l'équipe chargée des investigations et des interventions (animateurs du SIAAP) ;
- Les représentants du CLIN.

XII-2. Communication et information :

La stratégie d'information et de communication sera déployée pour accompagner les interventions instaurées dans le cadre de l'adaptation du dispositif mis en place pour faire face à la maladie.

Le plan de communication proposé va s'appuyer sur l'évolution de la situation épidémiologique dans les pays touchés ainsi que sur la probabilité de la propagation de la maladie à l'échelle internationale et son introduction à l'échelle nationale. Il sera construit autour des 3 principes majeurs et critiques pour une communication de crise sanitaire réussie :

- Anticipation sur toute autre source d'information non officielle
- Transparence de la communication, dans la mesure où les informations diffusées apporteront une valeur positive, protégeront l'opinion publique de tout risque de panique et augmenteront l'adhésion des citoyens aux mesures dictées par les autorités nationales.
- Continuité de la communication dans le temps et sur tout le territoire, relayée par les autorités provinciales et régionales, dans un cadre de concertation et de coordination des activités, entre le département de la santé et les autorités locales.

XII-2.1. Supports d'information et de communication :

Des supports d'information et de communication sont divers et peuvent être utilisés pour :

- Partager les informations dans l'équipe de la riposte,
- Informer le public sur la maladie, ses modes de transmission et les gestes de prévention,
- Informer les informateurs de la santé ou extra santé,
- Informer les partenaires nationaux et internationaux,
- Informer régulièrement les médias et l'opinion publique des mesures prises pour limiter la transmission en intracommunautaire et contenir l'épidémie si elle a lieu au Maroc,
- Renforcer la mobilisation sociale autour du dispositif de riposte.

Les supports d'information seront répartis selon leur type de communication comme suit :

- Communication audiovisuelle :

Au vu de l'impact très important de la communication audiovisuelle dans les situations de risque épidémiologique, il est suggéré que les supports audiovisuels, qui sont généralement sous forme de spot télévisé et radiophonique d'information et de sensibilisation, soient développés selon les critères suivants :

- Le spot devra véhiculer les informations scientifiques et médicales utiles pour la protection individuelle et collective de la population contre les infections à MERS-CoV ou tout autre risque sanitaire similaire.
- Le spot sera produit en respectant les critères techniques et artistiques lui garantissant le plus haut niveau d'attractivité. Le contenu devra tenir compte aussi des spécificités culturelles liées à cette nouvelle épidémie.
- Le spot sera produit et diffusé sur les toutes les chaînes Tv et radio nationales, dans les langues nationales, avec un sous-titrage ou éventuellement une audio-description, adaptées aux personnes à besoins spécifiques.
- La diffusion du spot durera la période nécessaire, qui sera décidée par les autorités.
- Le spot sera produit sur mode « spot tiroir » qui comportera une information supplémentaire au cas où la situation épidémiologique nationale connaît une évolution significative, pour offrir les informations plus adaptées.

- Communication hors-média :

Il est recommandé, pour répondre aux besoins de communication en matière de risque, de produire une série d'affiches adaptées aux besoins d'information du public. Un affichage et des supports imprimés seront diffusés sur les lieux publics, les transports publics, les structures sanitaires.

XII-2.2. Planification et implémentation de la stratégie de communication :

En vue de mettre en œuvre la présente campagne de communication, la commission interministérielle de communication sera mobilisée, en concertation avec la DELM et la Division de l'Information et de la Communication relevant du Secrétariat Général du Ministère de la Santé en vue de :

- Définir un plan de communication qui sera adaptable à l'évolution de la transmission dans le monde ;
- Assurer la conception, la production et la diffusion des supports de communication prévus dans le plan de communication et prévoir les ajustements nécessaires si besoin;
- Assurer la logistique des points de presse et des réunions d'information des partenaires institutionnels et de la société civile.

XII-3. Sensibilisation et formation des professionnels de soins :

Les professionnels de santé, doivent bénéficier de l'information et de la formation en adéquation avec les tâches qu'ils auront à réaliser.

Cette sensibilisation/formation doit concerner en particulier:

- Le personnel chargé du contrôle sanitaire aux frontières ;
- Le personnel des comités chargés des infections nosocomiales (CLIN) pour les mesures intra-hospitalières de lutte contre l'infection ;
- Les professionnels de santé, médecins et infirmiers (public et privé) pour la prise en charge en ambulatoire, à l'hôpital et en soins intensifs ;
- Le personnel chargé du transport des malades ;
- Les autres professionnels chargés de la gestion de l'hygiène hospitalière ;
- Le personnel chargé de la surveillance épidémiologique, aux niveaux régional et provincial pour l'investigation épidémiologique et le suivi des contacts.

Un plan de formation doit être établi par chaque région en concertation avec leurs délégations respectives et mis en œuvre à l'échelle régionale.

XII-4. Renforcement des activités de veille et de surveillance :

XII-4.1. Surveillance du MERS-CoV :

La surveillance épidémiologique visera essentiellement les objectifs suivants :

- Evaluer le risque d'introduction du MERS-CoV sur le territoire ;
- Détecter précocement les cas ;
- Investiguer les cas et assurer le suivi des contacts ;
- Décrire la situation épidémiologique ;
- Orienter la stratégie de riposte.

XII-4.2. Renforcement de la surveillance des IRAS :

Une surveillance sentinelle clinique et virologique des IRAS est mise en place au niveau de huit Hôpitaux Régionaux du Royaume. Cette surveillance s'appuie sur une investigation épidémiologique et virologique systématique de tout cas hospitalisé répondant à la définition des IRAS (Cf. Manuel de procédures de la surveillance sentinelle des IRAS et de la Grippe).

Depuis 2014, il a été procédé au renforcement de cette surveillance à travers :

- Le renforcement de la plateforme technique et logistique des laboratoires au niveau régional ;
- La décentralisation de la technique de RT-PCR au profit des 16 laboratoires régionaux ;
- L'investigation rigoureuse des cas et des décès des IRAS.

XII-4.3. Mesures de vigilance en vue de la détection précoce des cas possibles :

XII-4.3.1. Détection précoce des cas possibles au niveau des points d'entrée :

L'OMS ne recommande ni restrictions aux déplacements ou au commerce, ni dépistage systématique aux points d'entrée ; en revanche, elle encourage les pays à développer des activités d'information et diffuser à grande échelle des conseils aux voyageurs à destination des pays touchés (particulièrement les pèlerins et les personnes associées à leur voyage), aux exploitants des moyens de transport et au personnel au sol.

Les mesures de routine doivent être renforcées, particulièrement pour les vols en provenance des pays touchés (Voir liste accompagnant la définition du cas) en vue de repérer les voyageurs malades à bord des aéronefs et aux points d'entrée, les transférer sans risque vers l'hôpital de référence afin d'évaluer leur état de santé et les prendre en charge, le cas échéant.

Ainsi, le Contrôle Sanitaire aux Frontières (CSF), en collaboration avec les autorités au niveau frontalier, doit établir un plan d'intervention mentionnant les actions à entreprendre, les ressources à mettre en place ainsi que les rôles et responsabilités des différents intervenants.

Conformément aux dispositions du RSI (2005), il est important de suivre et d'appliquer les éléments suivants :

- Si un cas est suspecté à bord d'un moyen de transport (aéronef notamment), le responsable du Contrôle Sanitaire aux Frontières (CSF), dans le cadre de sa mission de contrôle et de police sanitaire, doit exiger, selon le moyen de transport, le remplissage du document de la partie relative aux questions sanitaires de la Déclaration Générale de l'Aéronef ou la Déclaration Maritime de Santé.
- Des soins et des conseils d'hygiène et un isolement seront assurés à bord par les transporteurs et au sol par l'équipe du CSF en collaboration avec les autorités aéroportuaires.
- Il est du ressort des exploitants des moyens de transport de procéder à la désinfection et/ ou décontamination des aéronefs et autres moyens de transport sous la supervision du CSF.
- Au débarquement, le cas possible est mis en isolement et son état sanitaire évalué par l'équipe médicale du CSF pour confirmer la suspicion.

- Le cas suspect sera transporté en urgence, par ambulance sécurisée, à l'hôpital de référence.

L'ensemble des activités à mener et des procédures à suivre sont résumées dans le logigramme en annexe.

XII-4.3.2. Renforcement de la surveillance des voyageurs en provenance des pays touchés :

La surveillance au niveau des établissements de soins de santé primaires et des structures hospitalières sera renforcée, avec investigation épidémiologique à la recherche du MERS-CoV chez toute personne revenant des pays touchés, particulièrement ceux ayant accompli le Hajj ou l'Omra, présentant une symptomatologie compatible avec la définition du cas.

XII-5. Préparation d'un dispositif de prise en charge et de contrôle de l'infection :

XII-5.1. Transport sécurisé des cas possibles :

Le transport d'un cas possible de MERS-CoV doit se dérouler par la voie la plus sûre et la plus rapide en prenant en compte la nécessité de protéger le personnel d'accompagnement (chauffeur, infirmiers, etc.) et d'assurer la décontamination du véhicule.

Des ambulances de la protection civile dédiées au transport des cas possibles de MERS-CoV sont réparties sur les différentes régions du Royaume.

Dès validation du signalement du cas, le Délégué du Ministère de la Santé est chargé de contacter le Service provincial de la protection civile pour assurer l'évacuation urgente et sécurisée au centre de référence pour la prise en charge des cas de MERS-CoV.

A l'arrivée à l'hôpital, le patient doit emprunter un circuit spécial prédéfini afin d'éviter tout contact avec les usagers de l'hôpital.

XII-5.2. Confirmation du diagnostic

XII-5.3. Prise en charge des cas

XII-5.4. Mesures de lutte contre l'infection

XIII-Conclusion

Les virus de la famille des Coronavirus sont nombreux et variés. Ils peuvent infecter l'homme et les animaux. Six d'entre eux infectent l'espèce humaine : HCoV 229E et OC43, connus depuis les années 1960, SARS-CoV identifié en mars 2003 lors de l'épidémie de syndrome de détresse respiratoire aigu sévère, NL63 et HKU1, identifiés respectivement en 2004 et 2005 puis MERS-CoV détecté pour la première fois en 2012.

Les Coronavirus peuvent provoquer des infections respiratoires bénignes et d'autres des infections respiratoires sévères.

Le nouveau Coronavirus identifié en septembre 2012 est relativement proche du Coronavirus humain du SRAS, qui avait provoqué une épidémie mondiale. L'infection à MERS-CoV ne semble pas se propager aisément d'une personne à l'autre, à moins d'un contact étroit avec une personne infectée, bien que la majorité des cas de MERS chez l'homme soient attribuables à une transmission interhumaine, le chameau semble être un hôte réservoir majeur et une source animale de l'infection chez l'homme.

Les formes graves de la maladie peuvent entraîner une insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique et une prise en charge dans des services de soins intensifs. Le virus semble provoquer des formes plus graves de la maladie chez les personnes âgées, les sujets immunodéprimés et les personnes atteintes d'une maladie chronique, telle que cancer, maladie pulmonaire chronique ou diabète.

Le diagnostic peut être direct réalisé par biologie moléculaire basé sur la détection de séquences spécifiques d'ARN par RTPCR sur divers prélèvements (respiratoires, selles,...) ou il peut être aussi radiologique basé sur la radiographie pulmonaire et/ou tomodensitométrie thoracique.

Aucun vaccin ou traitement spécifique n'est disponible actuellement. Le traitement est symptomatique, fondé sur l'état clinique du patient.

Sur le plan épidémiologique, une mobilisation des systèmes de surveillance sanitaire internationaux et nationaux ont permis l'observation d'une augmentation rapide du nombre de cas à travers le monde, facilitée par l'intensification des échanges aériens. Cette épidémie souligne encore une fois que les maladies infectieuses, loin d'être des maladies du passé, sont en perpétuelle adaptation à l'environnement animal et humain, et resteront toujours d'actualité.

Au Maroc un plan national de préparation et de riposte à l'infection par le MERS-CoV a été dressé par le ministère de la santé selon les recommandations des Centres américains de contrôle des maladies (CDC) et de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) dont le principal objectif est d'organiser et d'uniformiser l'intervention du secteur de la santé et des autres secteurs à l'échelle nationale, afin de pallier à une éventuelle épidémie.

Annexes

Annexe 2 : Fiche individuelle de suivi d'un contact d'un cas confirmé ou possible de MERS-Coronavirus [75].

Délégation : N° du Dossier du cas : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/ **Contact**
N° : /_/_/

Date de l'investigation : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/

Identité:

Nom/Prénom : Sexe : F /_/ M /_/

Nationalité :

Date de naissance : /_/_/_/_/_/_/_/_/_/ Age :

Profession : Lieu de travail :

Province : Commune :

Adresse : Tél :

Exposition (sans protection respiratoire) :

Lien avec le cas : membre de famille : /_/ collègue au travail : /_/ Ecole : /_/

Personnel de santé : /_/ autre : /_/ préciser :

Date du dernier contact avec le cas : /_/_/_/_/_/_/_/_/

Type de contact : Vie sous le même toit : /_/ Travail sous le même toit : /_/

Activités de soins : /_/ Contact à moins de 1 mètre : /_/ préciser lequel :

Autre : /_/ Si oui précisé :

Examen initial

Le sujet a-t-il présenté ou présente-t-il un des symptômes suivants ?

Fièvre : /_/ Préciser la température maximale mesurée : /_____/°C

Toux : /_/ Dyspnée /_/ Détresse respiratoire /_/

Diarrhée : /_/ Céphalée : /_/

Autres symptômes : /_/ Préciser :

Date du début des signes : /_/_/_/_/_/_/_/_/

Examens de suivi:

<i>Dates</i>	j1	j2	j3	j4	j5	j6	j7	j8	j9	j10	j11	j12	j13	j14
<i>Résultats des examens</i>														

0: RAS

1: Cas Devenu Possible

Annexe 4 : Procédures de confirmation virologique [75].

A .Modalités de prélèvement :

En première intention, réaliser des prélèvements provenant de l'appareil respiratoire inférieur :

▪**Lavage broncho-alvéolaire**, aspiration trachéale, liquide pleural : 2-3 ml d'échantillons doivent être prélevés dans un verre de collecte d'expectorations stérile, étanche avec fermeture à vis ou un récipient sec stérile.

▪**Expectorations**: le patient se rince d'abord la bouche avec de l'eau. Ensuite il doit inspirer profondément et expectorer le crachat de toux profonde directement dans un verre de collecte d'expectorations stérile, étanche avec fermeture à vis ou dans un récipient sec stérile.

Les prélèvements naso-pharyngés prélevés par écouvillonnage sont plus adaptés à la recherche des autres virus respiratoires doivent être placés dans un milieu de transport viral (kit fournis par l'INH).

B. Transport des prélèvements :

Tous les prélèvements doivent être emballés de façon à éviter la rupture et la fuite des conteneurs. Les conteneurs de spécimens, tout comme les conteneurs secondaires, doivent être étanches. Les matières absorbantes doivent être suffisantes pour absorber tout le contenu du conteneur secondaire en cas de fuite et pour séparer les conteneurs primaires afin de les empêcher de se casser. Les spécimens doivent être transportés avec des poches froides au laboratoire dès que possible.

Les prélèvements ayant été effectués, doivent être acheminés aux laboratoires suivants :

- L'Institut Pasteur/Maroc à Casablanca pour les Régions du Grand Casablanca et Chaouia Ouardigha
- l'Institut National d'Hygiène, Rabat (Centre National de Référence/Grippe) pour les autres Régions.
- Le Délégué du Ministère de la santé veillera personnellement à assurer l'expédition des échantillons par la voie la plus rapide.

Annexe 5 : Procédures de contrôle de l'infection [75].

Ordre séquentiel d'utilisation de ces équipements de protection est le suivant :

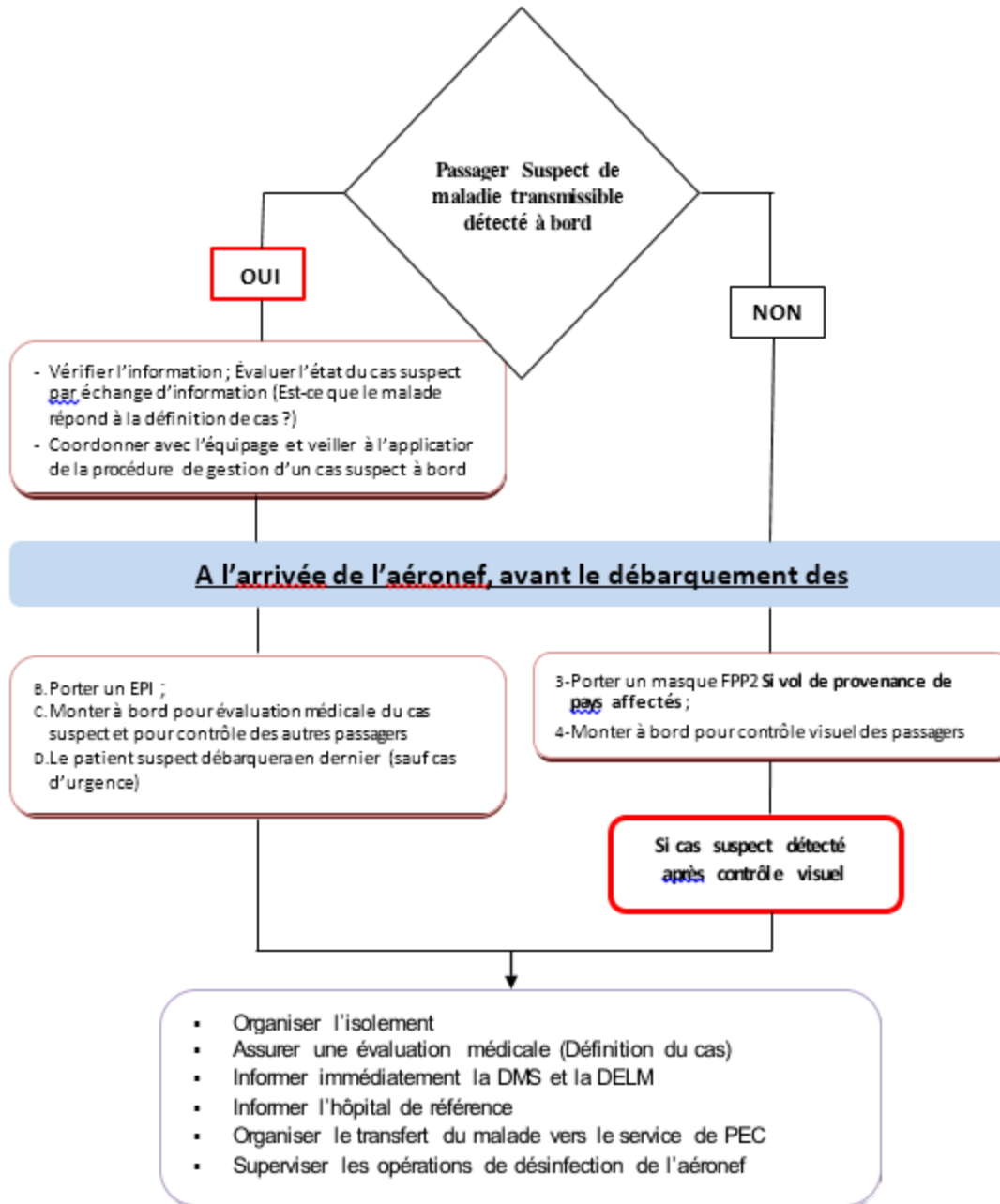
▪ **Pour entrer dans la chambre et réaliser un soin :**

1. Placer l'appareil de protection respiratoire (masque) FFP2 avant d'entrer dans la chambre;
2. Vérifier son étanchéité par un test d'ajustement.
3. Entrer dans la chambre ;
4. Enfiler une surblouse à usage unique ;
5. Porter un tablier en plastique à usage unique en cas de soins à risque d'être mouillant ou souillant;
6. Mettre des lunettes de protection en cas de soin exposant au risque de projection ;
7. Réaliser un geste d'hygiène des mains par friction avec un SHA ;
8. Enfiler des gants non stériles à usage unique.

▪ **En quittant le malade :**

1. Enlever les gants ;
2. Enlever la surblouse ;
3. Se frictionner les mains avec un soluté hydro-alcoolique ;
4. Retirer les lunettes et les nettoyer avec une lingette détergente/désinfectante, dont on se sera assuré de l'efficacité sur les Coronavirus, sauf s'il s'agit de lunettes à feuilles à usage unique.
5. Se frictionner les mains avec un soluté hydro-alcoolique.
6. Sortir de la chambre ;
7. Retirer l'appareil de protection respiratoire (masque) FFP2 en dehors de l'atmosphère contaminée (en dehors de la chambre ou du box) ;
8. Se frictionner les mains avec un soluté hydro-alcoolique.
9. Tous les matériels jetables seront alors placés dans un conteneur à déchets contaminés et éliminés suivant la filière des DASRI (Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux)

Annexe 6 : Procédures de veille et de riposte contre le MERS- CoV au niveau des points d'entrée (quelque soit la provenance) [75].



A FAIRE SYSTEMATIQUEMENT, QUELQUE SOIT LA SITUATION

- Veiller au remplissage des formulaires de localisation des passagers et Assurer la sauvegarde des listings pour d'éventuels suivis des contacts (d'un cas positif au Mers CoV)
 - Veiller au remplissage adéquat des fiches de débarquement, notamment les adresses des passagers au Maroc
 - Exiger le remplissage de la partie relative aux questions sanitaires de la déclaration générale de l'aéronef.
- ion générale de l'aéronef.

Résumé

RESUME

Titre: Coronavirus: Actualités diagnostiques, thérapeutiques et préventives

Auteur: KARAOUI Mohamed Achraf

Mots clés : Coronavirus– Epidémie–Diagnostic–Traitement–Prévention.

Les Coronavirus sont des virus à ARN, enveloppés, avec une forme en « couronne » caractéristique. Chez l’homme deux sérotypes de Coronavirus, le HCoV-OC43 et le HCoV-229 E sont classiquement responsables d’infections respiratoires hautes telles que les rhinites ou les sinusites.

Un regain d’intérêt des Coronavirus a été observé en 2003 avec la découverte du Coronavirus impliqué dans le syndrome respiratoire aigu sévère qui a émergé en 2002. Depuis, de nouveaux Coronavirus humain ont été caractérisés avec le HCoV-NL63 décrit en Pays-Bas en 2004, puis le HCoV-HKU1 à Hong-Kong en 2005. Le MERS-CoV, détecté pour la première fois en 2012 dans la péninsule arabe, est un nouveau Coronavirus, il a été nommé « Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient » du fait que des cas de cette infection sont apparus en premier lieu au Moyen-Orient, Jordanie, Qatar, Oman, Koweït, Émirats arabes unis et en Arabie Saoudite. L’infection par ce virus se manifeste le plus souvent par une fièvre et des signes respiratoires pouvant se compliquer par un syndrome de détresse respiratoire aiguë.

La méthode de référence pour confirmer un cas possible est la technique de la RT-PCR qui permet la détection de l’ARN viral. Le traitement est symptomatique, fondé sur l’état clinique du patient. Afin de juguler ce problème de santé inhabituel, l’OMS encourage les pays à être prêts à faire face à une éventuelle propagation, à cet effet, les pays en dehors de la région touchée sont appelés à maintenir un niveau élevé de vigilance, de surveillance, de même que les mesures de lutte contre l’infection dans les établissements de santé.

Conformément à ces recommandations, le Ministère de la Santé du Maroc a pris des dispositions pour prévenir l’introduction de la maladie dans le pays et, le cas échéant, circonscrire sa transmission si le virus se propage dans la population générale.

SUMMARY

Title: Coronavirus: Diagnostic News, therapeutic and Preventive

Author: KARAOUI Mohamed Achraf

Keywords: Coronavirus – epidemic – diagnosis – treatment – prevention

The coronaviruses are RNA viruses, enveloped, with a characteristic shaped "crown". The HCoV-OC43 and HCoV-229E are two serotypes of human coronavirus typically responsible for upper respiratory infections such as rhinitis or sinusitis.

There has been a renewed interest in 2003 with the discovery of the human coronavirus implicated in SARS that has suddenly emerged in 2002. Since then new human coronaviruses were characterized with HCoV-NL63 described in Netherlands in 2004 and HCoV-HKU1 in Hong Kong in 2005. MERS-CoV, detected earlier in 2012 in the Arabian Peninsula is a particular strain of Coronavirus, close to SARS-CoV. Named "Middle East respiratory syndrome Coronavirus (MERS-CoV)" because it appeared for the first time in the Middle East, Jordan, Qatar, Oman, Kuwait, UAE and in Saudi Arabia. The infection is most often manifested by a fever and respiratory signs which may be complicated by acute respiratory distress syndrome.

The reference method to confirm the diagnosis is the technique of RT-PCR which allows the detection of the viral RNA. Treatment is symptomatic, based on the patient's clinical condition. The World Health Organization (WHO) encourages countries to be prepared to face a possible spread of the new virus across the planet. Countries outside the affected area are expected to maintain a high level of vigilance, particularly those with large numbers of passengers or migrant workers from the Middle East.

According to these recommendations, Moroccan Ministry of Public Health, has taken dispositions to prevent the introduction of the disease in the country before the virus spreads.

ملخص

العنوان: فيروس كورونا : مستجدات التشخيص، العلاج والوقاية.
من طرف: قراوي محمد أشرف.
الكلمات الأساسية: فيروس كورونا- وباء - تشخيص - علاج - وقاية.

فيروسات الكورونا هي فيروسات ذو أحماض نووية ريبوزية، تتميز بغلاف على شكل تاج. هناك اثنان من الأنماط المصلية لفيروس كورونا، مسؤولة عادة عن التهابات الجهاز التنفسي العلوي مثل التهاب الأنف أو التهاب الجيوب الأنفية وهي HCoV-229E و HCoV-OC43.

تم العثور على فيروسات كورونا جديدة مثل فيروس كورونا مسبب الالتهاب الرئوي اللانمطي الوخيم (سارس) الذي اكتشف في عام 2003 وكذلك فيروسا كورونا اللذان ظهرا في 2004 و2005 في هولندا وهونغ كونغ HCoV-NL63 و HCoV-HKU1.

تم الكشف لأول مرة عن فيروس كورونا المسبب لمتلازمة الشرق الاوسط التنفسية سنة 2012 في شبه الجزيرة العربية، وقد أطلق عليه هذا الاسم لظهوره للمرة الاولى في كل من الشرق الاوسط، الاردن، عمان، الكويت، الامارات والسعودية. الاعراض الناجية عن الإصابة بهذا الفيروس تتجلى في ارتفاع درجة حرارة الجسم وأعراض الجهاز التنفسي التي قد تصل إلى متلازمة الضائقة التنفسية الحادة.

يعتمد التشخيص النهائي على التحاليل المخبرية وخاصة طريقة مقايسة المنتسخة العكسية لتفاعل البوليميراز المتسلسل، الذي يمكن من الكشف على الحمض النووي الفيروسي. اما بالنسبة للعلاج فهو يخص الاعراض فقط استنادا إلى الحالة السريرية للمريض.

للد من هاته الآفة شجعت منظمة الصحة العالمية للحفاظ على مستوى عال من اليقظة فضلا عن تدابير مكافحة العدوى في المنشآت الصحية، ووفقا لهذه التوصيات، قامت وزارة الصحة في المغرب باتخاذ الإجراءات اللازمة للوقاية من المرض ولمواجهة الفاشيات المحتملة.

Références

- [1] Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. Pathologie Biologie. Volume 57, 2008 ; 2:149-160.
- [2] Foulongne V., Segondy M. Infection respiratoires virales émergentes, Revue Francophone des Laboratoires-Novembre, 2007 ; 396 : 61-3.
- [3] World Health Organization. WHO Guidelines for the Global Surveillance of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Updated recommendations October 2004. WHO/CDS/CCSR/ARO.2004. Disponible sur l'URL:
[http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_CSR_ARO_2004_1/en/\(11.01.2005\)](http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_CSR_ARO_2004_1/en/(11.01.2005))
- [4] Song H.D., Tu C.C., Zhang G.W., Wang S.Y., Zheng K., Lei C. et al, Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005; 102: 2430-35.
- [5] Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med 2003; 348(20): 1967–76.
- [6] Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan KH, Tsoi HW, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. J Virol 2005; 79(2): 884–95.
- [7] Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med 2012; 367:1814–20.
- [8] Organization Mondiale de la Santé. Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) Aide-mémoire. 2015 ; 401: 4-1.
- [9] J.-M.M. MERS-CoV: l'hypothèse du chameau est confirmé mais... Revue francophone des laboratoires. RFL, 2014; 459: 14.
- [10] Kendall EJ, Bynoe ML, Tyrrell D.A. Virus isolations from common colds occurring in a residential school. Br Med J 1962; 2: 82-86.
- [11] Tyrrell DA, Bynoe M.L. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. Br Med J 1965; 1: 1467-1470.
- [12] Hamre D, Procknow J.J. A new virus isolated from the human respiratory tract. Proc Soc Exp Biol Med, 1966; 121: 190-193.

- [13] McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock R.M. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1967;57: 933-940.
- [14] McIntosh K, Kapikian AZ, Hardison KA, Hartley JW, Chanock R.M. Antigenic relationships among the coronaviruses of man and between human and animal coronaviruses. *J Immunol* 1969;102: 1109-1118.
- [15] Tyrrell, D. A. J., Almeida, T. D., Berry, D. M., Cunningham, C. H., Hamre, D., Hofstad, M. S., Malluci, and McIntosh, K., 1968a, Coronaviruses, *Nature* 220:650.
- [16] Rolf Hilgenfeld, Malik Peiris. From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses. *Antiviral Research*, 2013; 100: 286–295.
- [17] Sars: cumulative number of reported probable cases (who). Disponible sur l'URL: http://www.who.int/csr/sars/map2003_04_28.gif
- [18] Hijawi B, Abdallat M, Sayaydeh A, Alqasrawi S, Haddadin A, Jaarour N, et al. Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation. *East Mediterr Health J.* 2013;19 Suppl 1:12-8.
- [19] Hsieh, P. et al. Assembly of severe acute respiratory syndrome coronavirus RNA packaging signal into virus-like particles is nucleocapsid dependent. *J. Virol* 2005; 79: 13848-55.
- [20] Surjit, M., et Lal, S. K. The SARS-CoV nucleocapsid protein: a protein with multifarious activities. *Infect. Genet. Evol.*, 2008; 8:397-405.
- [21] Rota, P. A. et coll. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003; 300:1394-9.
- [22] Coronavirus, shown under an electron microscope. It is part of a family of viruses that cause ailments including the common cold and Sars. Photograph: HPA/AP. Disponible sur l'URL: <http://www.theguardian.com/uk/2013/feb/15/coronavirus-spreads-third-family-member>
- [23] Représentation schématique d'un coronavirus. Disponible sur l'URL : <http://virologie.free.fr/documents/virologie/34-Coronaviridae/coronaviridae.htm>
- [24] Lai, M. M., et Cavanagh, D. The molecular biology of coronaviruses. *Adv. Virus Res* 1997; 48: 1-100.
- [25] Wilson, L., McKinlay, C., Gage, P., et Ewart, G. SARS coronavirus E protein forms cation-selective ion channels. *Virology* 2004; 330: 322-31.
- [26] Ho, Y., Lin, P., Liu, C. Y. Y., Lee, S., et Chao, Y. Assembly of human severe

acute respiratory syndrome coronavirus-like particles. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 2004; 318: 833-8.

[27] Cavanagh D. The coronavirus surface glycoprotein. In: *The Coronaviridae*. S. Siddell (Eds). New-York 1995; 3: 165–179.

[28] Vabret A., Mourez T., Dina J., van der Hoek L., Gouarin S., Petitjean J., Brouard J. and Freymuth F. Human coronavirus NL63, France. *Emerg. Infect. Dis* 2005; 11: 1225-1229.

[29] de Haan C. A. and Rottier P. J. Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. *Adv. Virus Res* 2005; 64: 165-230.

[30] Brierley I., Bournsnel M. E., Binns M. M., Bilimoria B., Blok V. C., Brown T. D. and Inglis S. C. An efficient ribosomal frame-shifting signal in the polymerase-encoding region of the coronavirus IBV. *EMBO J*. 1987; 6: 3779-3785.

[31] Sawicki S. G., Sawicki D. L. and Siddell S. G. A contemporary view of coronavirus transcription. *J Virol*. 2007; 81: 20-29.

[32] Snijder E. J., van der Meer Y., Zevenhoven-Dobbe J., Onderwater J. J., van der Meulen J., Koerten H. K. and Mommaas A. M. Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with thesevere acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J Virol*. 2006; 80: 5927-5940.

[33] Sawicki S. G. and Sawicki D. L. Coronaviruses use discontinuous extension for synthesis of subgenome-length negative strands. *Adv Exp Med Biol*. 1995; 380: 499-506.

[34] Pasternak A. O., Spaan W. J. and Snijder E. J. Nidovirus transcription: how to make sense...? *J. Gen. Virol*. 2006; 87: 1403-1421.

[35] Krijnse-Locker J., Ericsson M., Rottier P. J. and Griffiths G. Characterization of the budding compartment of mouse hepatitis virus: evidence that transport from the RER to the Golgi complex requires only one vesicular transport step. *J Cell Biol*. 1994; 124: 55-70.

[36] Vennema H., Godeke G. J., Rossen J. W., Voorhout W. F., Horzinek M. C., Opstelten D. J. and Rottier P. J. Nucleocapsid-independent assembly of coronavirus-like particles by co-expression of viral envelope protein genes. *EMBO J*. 1996; 15: 2020-2028.

[37] Vijgen L, Keyaerts E, Moes E, et al. Complete genomic sequence of human coronavirus OC43: molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event. *J Virol* 2005; 79: 1595-604.

[38] Guan Y, Zheng BJ, He YQ, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS Coronavirus from animals in Southern China. *Science* 2003; 302: 276-8.

- [39] Rowe CL, Baker SC, Nathan MJ, Sgro JY, Palmenberg AC, Fleming JO. Quasispecies development by high frequency RNA recombination during MHV persistence. In: Enjuanes, et al., eds. Coronaviruses and Arteriviruses. New York: Plenum Press, 1998: 759-65.
- [40] Dongping XU, Zhang Z, Wang FS. SARS-associated Coronavirus quasispecies in individual patients. *N Engl J Med* 2004; 13: 1366-7; (350).
- [41] Rasschaert D, Duarte M, Laude H. Porcine respiratory coronavirus differs from transmissible gastroenteritis virus by a few genomic deletions. *J Gen Virol* 1990; 71: 2599-607.
- [42] Laude H, Rasschaert D, Delmas B, Eleouët JF. Le coronavirus respiratoire porçin PRCV : un virus émergent pas comme les autres. *Virologie* 1998; 2: 305-16.
- [43] Holmes KV, Behnke JN. Evolution of a coronavirus during persistent infection in vitro. *Adv Exp Med Biol* 1981; 142: 287-99.
- [44] Arbour N, Day R, Newcombe JIA, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol* 2000; 74: 8913-21.
- [45] Horzinek MC. Molecular evolution of Corona- and Torovirus. In: Paul, Francis, eds. *Mechanisms in the pathogenesis of enteric diseases 2*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 1999 ;2 : 61-72.
- [46] Stavriniades J, Guttman DS. Mosaic evolution of the severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol* 2004; 78 : 76-82.
- [47] Health Protection Agency (HPA). Partial genetic sequence information for scientists about the novel coronavirus 2012. London: HPA. [Accessed 2 Oct 2012]. Available from: <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/NovelCoronavirus2012/respPartialgeneticsequenceofnovelcoronavirus>
- [48] Lai, M. M. C., Perlman, S., & Anderson, L. J. Coronaviridae. In D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, M. A. Martin, R. A. Lamb, B. Roizman & S. E. Straus (Eds.), *Fields Virology* 2007; 5: 1305-1336.
- [49] Sattar, S. A., Springthorpe, V. S., Karim, Y., & Loro, P. Chemical disinfection of non-porous inanimate surface experimentally contaminated with four human pathogenic viruses. *Epidemiology and Infection*, 1989;102(3): 493-505.
- [50] Chilvers, M. A., McKean, M., Rutman, A., Myint, B. S., Silverman, M., & O'Callaghan, C. The effects of coronavirus on human nasal ciliated respiratory epithelium. *The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2001; 18(6): 965-970.

- [51] Rabenau, H. F., Cinatl, J., Morgenstern, B., Bauer, G., Preiser, W., & Doerr, H. W. Stability and inactivation of SARS coronavirus. *Medical Microbiology and Immunology*, 2005; 194(1-2): 1-6.
- [52] Sizun, J., Yu, M. W. N., & Talbot, P. J. Survival of human coronaviruses 229E and OC43 in suspension and after drying on surfaces: A possible source of hospital-acquired infections. *Journal of Hospital Infection*, 2000; 46(1): 55-60.
- [53] Lai, M. Y., Cheng, P. K., & Lim, W. W. Survival of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America.*, 2005 ; 41(7): 67-71.
- [54] Heymann, D. L. (Ed.). *Control of Communicable Diseases Manual*. Washington, DC: American Public Health Association, 2008; 19: 455-461.
- [55] van Boheemen S, de Graaf M, Lauber C, et al. Genomic Characterization of a Newly Discovered Coronavirus Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome in Humans. *mBio*. 2012; 3 (6): 473-12.
- [56] Gandey A. SARS linked genetically to animals in China. *CMAJ* 2003 ; 169 (7) : 698.
- [57] Organisation mondiale de la Santé. Alerte et action au niveau mondial. Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) 2015.
Disponible sur l'URL : <http://www.who.int/csr/don/fr/index.html>
- [58] Mackay, I.M., Arden, K.E. Middle East respiratory syndrome: An emerging coronavirus infection tracked by the crowd. *Virus research*, 2015; 202: 60-88.
- [59] Müller M, Stalin Raj V, Muth D, et al. Human Coronavirus EMC Does Not Require the SARS-Coronavirus Receptor and Maintains Broad Replicative Capability in Mammalian Cell Lines. *mBio*. 2012; 3 (6): 515-12.
- [60] Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) maps and epicurves. Disponible sur l'URL : http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/maps-charts/en/
- [61] van Elden LJ, van Loon AM, van Alphen F, Hendriksen KA, Hoepelman AI, van Kraaij MG, et al. Frequent detection of human coronaviruses in clinical specimens from patients with respiratory tract infection by use of a novel real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 2004; 189(4):652-7.
- [62] Seto WH, Tsang D, Yung RW, Ching TY, Ng TK, Ho M, et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003; 361(9368):1519-20.

- [63] Shen Z, Ning F, Zhou W, He X, Lin C, Chin DP, et al. Superspreading SARS events, Beijing, 2003. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(2):256–60.
- [64] Radun D, Niedrig M, Ammon A, Stark K. SARS: retrospective cohort study among German guests of the Hotel 'M', Hong Kong. *Euro Surveill* 2003; 8(12):228–30.
- [65] Desenclos JC, van derWerf S, Bonmarin I, Levy-Buhl D, Yazdanpanah Y, Hoen B, et al. Introduction of SARS in France, March-April, 2003. *Emerg Infect Dis* 2004;10(2):195–200.
- [66] Song HD, Tu CC, ZhangGW, Wang SY, Zheng K, Lei JC, et al. Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(7):2430–5.
- [67] Monto AS, Lim SK. The Tecumseh study of respiratory illness. VI. Frequency of and relationship between outbreaks of coronavirus infection. *J Infect Dis* 1974;129(3):271–6.
- [68] Vabret A, Mourez T, Dina J, Freymuth F. Coronavirus humains. *Virologie* 2005;9:273–87.
- [69] FouchierRA, HartwigNG, Bestebroer TM, Niemeyer B, de Jong JC, Simon JH, et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(16):6212–6.
- [70] Van der Hoek L, Sure K, Ihorst G, Stang A, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Croup is associated with the novel coronavirus NL63. *PLoS Med* 2005; 2(8):e240.
- [71] Woo PC, Wang M, Lau SK, Xu H, Poon RW, Guo R, et al. Comparative analysis of twelve genomes of three novel group 2c and group 2d coronaviruses reveals unique group and subgroup features. *J Virol* 2007; 81(4):1574–85.
- [72] Sloots TP, McErlean P, Speicher DJ, Arden KE, Nissen MD, Mackay IM. Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children. *J Clin Virol* 2006; 35(1):99–102.
- [73] Vabret A, Dina J, Gouarin S, Petitjean J, Tripey V, Brouard J, et al. Human (non-severe acute respiratory syndrome) coronavirus infections in hospitalized children in France. *J Paediatr Child Health* 2007; 38(3):251-3.
- [74] Core components of infection prevention and control programmes in health care. Aide-memoire. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2011. Disponible sur l'URL : http://www.who.int/csr/resources/publications/AM_core_components_IPC/en/
- [75] Plan national de préparation et de riposte à l'infection par le Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) 2015 ; 1: 18-2.

- [76] Coronavirus infections. Disponible à l'URL : <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/coronavirus-infections/Pages/index.aspx>
- [77] Ramakrishna, C., Stohlman, S. A., Atkinson, R. D., Shlomchik, M. J., Bergmann, C. C. Mechanisms of central nervous system viral persistence: the critical role of antibody and B cells. *J. Immunol.*, 2002; 168: 1204-1211.
- [78] Daniel, C., Anderson, R., Buchmeier, M. J., Fleming, J.O., Spaan, W. J. M., Wege, H., Talbot, P. J. Identification of an immunodominant linear neutralization domain on the S2 portion of the murine coronavirus spike glycoprotein and evidence that it forms part of a complex tridimensional structure. *J. Virol.*, 1993; 67: 1185-1194.
- [79] Basler, C. F., Garcia-Sastre, A. Viroses and type I interferon antiviral system: induction and evasion. *Int. Rev. Immunol.*, 2002; 21: 305-337.
- [80] Lane, T. E., Liu, M. T., Chen, B. P., Asensio, V. C., Samawi, R. M., Paoletti, A. D., Campbell, I. L., Kunkel, S. L., Fox, H. S., Buchmeier, M. J. A central role for CD4+ T cells and RANTES in virus-induced central nervous system inflammation and demyelination. *J. Virol.*, 2000; 74: 1415-1424.
- [81] Marten, N. W., Stohlman, S. A., Bergmann, C. C. infection of the CNS: mechanisms of immune-mediated control. *Viral Immunol.*, 2001; 14: 1-18.
- [82] Sainz, Jr., B., Mossel, E. C., Peters, C. J., Garry, R. F. Interferon-beta and interferon-gamma synergistically inhibit the replication of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-Co V). *Virology*, 2004; 329:11-17.
- [83] Oldstone, M. B. A. Molecular mimicry and immune-mediated diseases. *F ASEB J.*, 1998; 12: 1255-1265.
- [84] Wege, H. Immunopathological aspects of coronavirus infections. *Springer Semin. Immunopathol.*, 1995; 17: 133-148.
- [85] Bamaba, V., Sinigaglia, F. Molecular mimicry and T cell-mediated autoimmune disease. *J. Exp. Med.*, 1997; 185: 1529-1531.
- [86] Wucherpfennig, K. W. T cell receptor cross reactivity as a general property of T cell recognition. *Mol. Immunol.*, 2004; 40: 1009-1017.
- [87] Vanderlugt, C. L., Neville, K. L., Nikcevich, K. M., Eagar, T. N., Bluestone, J. A., Miller, S.D. Pathologic role and temporal appearance of newly emerging autoepitopes in elapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.*, 2000; 164: 670-678.

- [88] Oison, J. K., Croxford, J. L., Miller, S. D. Virus-induced autoimmunity: potential role of viroses in initiation, perpetuation, and progression of T-cell-mediated autoimmune disease. *Viral Immunol.*, 2001; 14: 227-250.
- [89] Houtman, J. J., Fleming, J. O. Pathogenesis of mouse hepatitis virus-induced demyelination. *J. Neurovirol.*, 1996; 2: 361-376.
- [90] Delasalle N. 150 ans après la théorie de l'évolution, Charles Darwin dérange encore. In : Télérâma SA, editors. Télérâma Hors-série. Paris; 2009.p.8-13.
- [91] Chan RW, Chan MC, Agnihothram S, et al. Tropism of and innate immune responses to the novel human betacoronavirus lineage C virus in human ex vivo respiratory organ cultures. *J Virol* 2013; 87: 6604–6614.
- [92] Hocke AC, Becher A, Knepper J, et al. Emerging human middle East respiratory syndrome coronavirus causes widespread infection and alveolar damage in human lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 882–886.
- [93] Raj VS, Mou H, Smits SL, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013; 495: 251–254.
- [94] Li W, MooreMJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426: 450–454.
- [95] Delmas B, Gelfi J, L'Haridon R, et al. Aminopeptidase N is a major receptor for the enteropathogenic coronavirus TGEV. *Nature* 1992; 357: 417–420.
- [96] Hofmann H, Pyrc K, van der Hoek L, et al. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 7988–7993.
- [97] Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631–637.
- [98] Jia HP, Look DC, Shi L, et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol* 2005; 79: 14614–14621.
- [99] Faure E, Poissy J, Goffard A, et al. Distinct immune response in two MERS-CoV-infected patients: can we go from bench to bedside. *PLoS One* 2014; 9: e88716.
- [100] Wong CK, Lam CW, Wu AK, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol* 2004; 136: 95–103.

[101] Baas T, Roberts A, Teal TH, et al. Genomic analysis reveals age-dependent innate immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol* 2008; 82: 9465–9476.

[102] Récapitulatif et informations publiées sur le MERS-CoV – au 20 juin 2013. Disponible sur l'URL : http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/update_20130620/fr/

[103] Lignes directrices nationales sur la surveillance des cas d'infection par le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (CoV-SRMO). Disponible sur l'URL : <http://www.phac-aspc.gc.ca/eri-ire/coronavirus/case-definition-cas-fra.php#c1a>

[104] Chany C, Moscovici O, Lebon P, Rousset S. Association of coronavirusinfection with neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1982; 69(2): 209–14

[105] Rousset S, Moscovici O, Lebon P, Barbet JP, Helardot P, Mace B, et al. Intestinal lesions containing coronavirus-like particles in neonatal necrotizing enterocolitis: an ultrastructural analysis. *Pediatrics* 1984; 73(2): 218–24.

[106] Vabret A, Dina J, Gouarin S, Petitjean J, Corbet S, Freymuth F. Detection of the new human coronavirus HKU1: a report of 6 cases. *Clin Infect Dis* 2006; 42(5):634–9.

[107] Arbour N, Talbot PJ. Persistent infection of neural cell lines by human coronaviruses. *Adv Exp Med Biol* 1998; 440:575–81.

[108] Bradburne AF, Bynoe ML, Tyrrell DA. Effects of a ‘‘new’’ human respiratory virus in volunteers. *Br Med J* 1967; 3(5568):767–9.

[109] Fouchier RA, Kuiken T, Schutten M, van Amerongen G, van Doonum GJ, van den Hoogen BG, et al. Aetiology: Koch’s postulates fulfilled for SARS virus. *Nature* 2003; 423(6937):240.

[110] Kuypers J, Martin ET, Heugel J, Wright N, Morrow R, Englund JA. Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes. *Pediatrics* 2007; 119(1):e70–6.

[111] Esposito S, Bosis S, Niesters HG, Tremolati E, Begliatti E, Rognoni A, et al. Impact of human coronavirus infections in otherwise healthy children who attended an emergency department. *J Med Virol* 2006; 78(12):1609–15.

[112] Gerna G, Campanini G, Rovida F, Percivalle E, Sarasini A, Marchi A, et al. Genetic variability of human coronavirus OC43-, 229E-, and NL63-like strains and their association with lower respiratory tract infections of hospitalized infants and immunocompromised patients. *J Med Virol* 2006; 78(7):938–49.

[113] Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348(20):1986–94.

[114] Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003; 361(9371):1767–72.

[115] Assiri A, McGeer A, Perl TM, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med* 2013; 369: 407-16.

[116] Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, Simhairi R et al. IFN- α 2a or IFN- β 1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *Antimicrobial Chemother* 2015; 70(7):2129-32.

[117] Zumla A, Hui D, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet* 2015; 386(9997): 995–1007.

[118] Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeah AA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 752–61.

[119] Memish Z, Al-Tawfiq JA, Assiri A, AlRabiah FA, Al Hajja S, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Disease in Children. *The Pediatric Infectious Disease* 2014; 33: 904-906.

[120] Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med* 2014; 160: 389–97.

[121] Saad M, Omrani AS, Baig K, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis* 2014; 29: 301–06

[122] Alsolamy S. Middle East Respiratory Syndrome: Knowledge to Date. *Crit Care Med* 2015; 43(6):1283-90.

[123] Poutanen SM, Low DE, Henry B, Finkelsein S, Rose D, Green K, Tellier R, Draker R, Adachi D, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003; 348(20); 1995-2005.

[124] Benoit G, Julien P, Loubna E, Caroline S, Nicolas E, Xavier L, Fanny V, Anne G, Sylvie B, Vincent E, Valérie C, Alexandra M, Didier C, Jean-Claude M, Daniel M, Arnaud F, Sylvie vV, et al. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. 2013; 381(9885):2254-2254.

[125] Booth CM, Matukas LM, Tomlison GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, Walmsley SL, et al. Clinical features and short-term Outcomes of 144 Patients with SARS in the Greater Toronto Area. *JAMA* 2003; 289 (21): 285-92.

[126] Tsang KW., Ho PL., et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J of Med* 2003; 348 : 1986-94.

[127] Guery B, Poissy J, el Mansouf L, Séjourné C, Ettahar N, Lemaire X, et al. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. *Lancet*. 2013 Jun; 381(9885):2265–72.

[128] Chan KH, Poon LL, Cheng VC, Guan Y, Hung IF, Kong J, et al. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(2):294–9.

[129] Vabret A, Mouthon F, Mourez T, Gouarin S, Petitjean J, Freymuth F. Direct diagnosis of human respiratory coronaviruses 229E and OC43 by the polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 2001;97: 59-66.

[130] Stewart JN, Mounir S, Talbot PJ. Detection of coronaviruses by the polymerase chain reaction. In: Becker Y, Daraï G, eds. *Diagnosis of human viruses by polymerase chain reaction technology*. New York: Springer-Verlag, 1995; 268: 94-97.

[131] Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith C, et al., SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1947-58.

[132] Guery B et al. Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. *Lancet* 2013; Disponible sur l'URL :[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60982-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60982-4)

[133] Memish Z et al. Respiratory tract samples, viral load, and genome fraction yield in patients with Middle East respiratory syndrome. *J Infect Dis* 2014. Disponible sur l'URL :<http://jid.oxfordjournals.org/content/210/10/1590>

[134] Kapoor M et al. Clinical and laboratory findings of the first imported case of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) into the United States. *Clin Infect Dis* 2014. Disponible sur l'URL :<http://cid.oxfordjournals.org/content/59/11/1511>

[135] Kraaij-Dirkzwager M et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infections in two returning travellers in the Netherlands, mai 2014. *Eurosurveillance* 2014; 19:20817.

[136] Abroug F et al. Family Cluster of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections, Tunisie, 2013. *Emerg Infect Dis* 2014 Sep. Disponible sur l'URL :<http://dx.doi.org/10.3201/eid2009.140378>.

[137] Buchholz U et al. Contact investigation of a case of human coronavirus infection treated in a German hospital, octobre-novembre 2012. *Eurosurveillance* 2013; 18:20406. Disponible sur l'URL :<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20406>

[138] Müller M et al. Presence of Middle East respiratory syndrome coronavirus antibodies in Saudi Arabia: a nationwide, cross-sectional, serological study. *Lancet Infect Dis*. Mai 2015;15(5):559-64.

[139] Drosten C et al. Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Lancet* 2013; Disponible sur l'URL : [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70154-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70154-3)

[140] Guide pratique sur l'application du Règlement relatif au Transport des matières infectieuses 2015–2016 (en vigueur au 1er janvier 2015). Disponible sur l'URL : http://www.who.int/ihr/publications/who_hse_ihr_2015.2/fr/

[141] Perlman, S., & Netland, J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nature Reviews.Microbiology*, 2009; 7(6): 439-450.

[142] Moes E, Vijgen L, Keyaerts E, et al. A novel pancoronavirus RT-PCR assay: frequent detection of human coronavirus NL63 in children hospitalized with respiratory tract infections in Belgium. *BMC Infect Dis* 2005 ; 5 : 6.

[143] Abret A, Mourez T, Dina J, et al. Human coronavirus NL63, France. *Emerg Infect Dis* 2005;11: 1225-9.

[144] Nie QH, Luo XD, Zhang JZ, Su Q. Current status of severe acute respiratory syndrome in China. *World J Gastroenterol* 2003; 9(8): 1635-45.

[145] Curie G. Tests diagnosis. In SARS reference-10/2003 adapté de Kamps-offmann.2003:97-107.

[146] Corman V et al. Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. *Eurosurveillance* 2012; 17:20285 Disponible sur l'URL : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20285>

[147] Corman V et al. Assays for laboratory confirmation of novel human coronavirus (hCoV-EMC) infections. *Eurosurveillance* 2012; 17:20334 Disponible sur l'URL : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20334>

[148] Novel Coronavirus 2012 Real-Time RT-PCR Assay, Centers for Disease Control and Prevention. Disponible sur l'URL : <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/UCM355572.pdf>

[149] Buchholz U et al. Contact investigation of a case of human coronavirus infection treated in a German hospital, octobre-novembre 2012. *Eurosurveillance* 2013; 18:20406 Disponible sur l'URL : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20406>

[150] Drosten C et al. Transmission of MERS-coronavirus in household contacts. N Engl J Med. 28 août 2014; 371(9):828-35.

[151] Reusken C et al. Specific serology for emerging human coronaviruses by protein microarray. Eurosurveillance 2013; 18:20441. Disponible sur l'URL : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20441>

[152] Reusken C, et al. Occupational exposure to dromedaries and risk for MERS-CoV infection, Qatar, 2013–2014. Emerg Infect Dis. Disponible sur l'URL: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2108.150481>

[153] Perera R, et al. Seroepidemiology for MERS coronavirus using microneutralisation and pseudoparticle virus neutralisation assays reveal a high prevalence of antibody in dromadary camels in Egypt, Juin 2013; 18:20574.

[154] Dépistage en laboratoire du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) Lignes directrices provisoires Mis à jour juin 2015. Disponible sur l'URL : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/185295/1/WHO_MERS_LAB_15.1_fre.pdf

[155] Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient Définitions de cas pour la notification à l'OMS Définitions de cas provisoires 14 juillet 2015. Disponible sur l'URL : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/185295/1/WHO_MERS_LAB_15.1_fre.pdf

[156] Aspects fondamentaux médicaux et scientifiques sur le SRAS 2004. Disponible sur l'URL : http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/pneumopathies/aspects_fonda.htm

[157] Differential diagnosis of respiratory viruses by using real time RT-PCR. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 2013; 55 (6): 432–432.

[158] Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CA, Rottier PJ. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. J Virol 2003; 77:8801–8811.

[159] Bosch BJ, Martina BE, van der Zee R, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection inhibition using spike protein heptad repeat-derived peptides. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101:8455–8460.

[160] Pyrc K, Bosch BJ, Berkhout B, et al. Inhibition of HCoVNL63 infection at early stages of the replication cycle. Antimicrob Agents Chemoth 2006; 50:2000–2008.

[161] Hertzog T, Scandella E, Schelle B, et al. Rapid identification of coronavirus replicase inhibitors using a selectable replicon RNA. J Gen Virol 2004; 85:1717–1725.

- [162] Yang H, Xie W, Xue X, et al. Design of wide-spectrum inhibitors targeting coronavirus main proteases. *PLoS Biol* 2005 ; 3: e324.
- [163] Zhao Z, Zhang F, Xu M et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acuterespiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol.* 2003; 52: 715-20.
- [164] Sampathkumar P, Temesgen Z, Smith TF, Thompson RL. SARS: epidemiology, clinical presentation, management, and infection control measures. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 882-90.
- [165] Conduite à tenir pour la prise en charge des personnes présentant un syndrome ou une suspicion de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) et des personnes contacts 2004. Disponible sur l'URL : http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/pneumopathies/protoc_2005.pdf
- [166] Tsui PT, Kwok ML, Yuen H, Lai ST. Severe acute respiratory syndrome: clinical outcome and prognostic correlates. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1064-9.
- [167] Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 2003; 289: 2801-9.
- [168] WHO. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009 revised guidance. Disponible sur l'URL : http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index.html
- [169] Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006 Sep; 3(9):e343.
- [170] Sztrymf B, Messika J, Mayot T, Lenglet H, Dreyfuss D, Ricard JD. Impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on intensive care unit patients with acute respiratory failure: a prospective observational study. *Journal of Critical Care* 2012; 27:324.
- [171] NIH NHLBI ARDS Clinical Network's mechanical ventilation protocol card 2013. Disponible sur l'URL : http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf
- [172] Dellinger RP, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 *Critical Care Medicine* 2013; 41:580-637.
- [173] Hart BJ, Dyal J, Postnikova E, Zhou H , Kindrachuk J et al. Interferon-b and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *Journal of General Virology* 2014; 95: 571–577.
- [174] Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL et al. Treatment with interferon-a 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med* 2013;9: 1313–7.

[175] Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie K, Cleary P, et al. The Effectiveness of Convalescent Plasma and Hyperimmune Immunoglobulin for the Treatment of Severe Acute Respiratory Infections of Viral Etiology: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Journal of Infectious Diseases* 2015; 211: 80–90.

[176] Spanakis N, Tsiodras S, Haagmans B, Raj VS, Pontikis K, et al. Virological and serological analysis of a recent Middle East respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regime. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2014; 44: 528–532.

[177] ISARIC and Public Health England. Treatment of MERS-CoV: Information for Clinicians. Clinical decision-making support for treatment of MERS-CoV patients v2.0 14 July 2014. Disponible sur l'URL : https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/360424/MERS_COV_information_for_clinicians_17_July.pdf

[178] Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46 : 1-79.

[179] Sizun J, Yu MWN, Talbot PJ. Survival of 229-E and OC-43 human coronaviruses in suspension and on surfaces after drying. Effect of chemical disinfection. *J Hosp Infect* 2000; 46: 55-60

[180] Mahony, J. B. Coronaviruses. In P. R. Murray (Ed.), *Manual of Clinical Microbiology* 2007; 9: 1414-1423.

[181] Graham M. L., Leitner R., Ouellette M. and Ugwu K. *Laboratory Biosafety Guidelines*. Canada: Public Health Agency of Canada 2004; 3:16.

[182] Swiss-Noso. Das schwere akute respiratorische Syndrom (SARS). Massnahmen im Spital. *Bull* 2004; 12 (2): 9-16.

[183] Jefferson T., Del Mar C.B., Dooley L. et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011, 7.

[184] WHO Guidelines on hand hygiene in health care. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2009. Disponible sur l'URL : http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906_eng.pdf.

[185] Une aide visuelle sur la manière de mettre et d'enlever l'EPI 2015. Disponible sur l'URL : <http://www.who.int/csr/resources/publications/putontakeoffPPE/fr/>

[186] Une aide visuelle sur la manière de vérifier l'étanchéité d'un appareil de protection respiratoire filtrant contre les particules 2015. Disponible sur l'URL: <http://www.who.int/csr/resources/publications/respiratorsealcheck/fr/>

[187] Tran K., Cimon K., Severn M., Pessoa-Silva C.L., Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PloS One* 2012; 7(4):e35797.

[188] Lai MY, Cheng PK, Lim WW. Survival of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41(7):67–71.


[189] Chan K.H., Poon L.L., Cheng V.C. et al. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. *Emerging Infectious Diseases*, 2004 10, 294–99.

[190] Voyages et coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) Conseils sur le MERS-CoV pour les voyageurs allant aux pèlerinages 14 juillet 2015. Disponible sur l'URL : <http://www.who.int/ith/updates/20150714/fr/>



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté:

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
 - *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
 - *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيها لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.

فيروس كورونا : مستجدات التشخيص، العلاج و الوقاية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: محمد أشرف قراوي

المزاد في : 23 نونبر 1989 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية : فيروس كورونا - وباء - تشخيص - علاج - وقاية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد : عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

مشرف

السيد : سعيد زهير

أستاذ في علم الجراثيم والفيروسات

أعضاء

السيد : سعد مراني

أستاذ في علم الفيروسات

السيدة : مريم الصفار

أستاذة في علم الجراثيم والفيروسات