

ANNEE: 2016

THESE N°: 42

L'INFECTION A CORONAVIRUS
DU SYNDROME RESPIRATOIRE
DU MOYEN-ORIENT (MERS-CoV)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Aouatif BOUKALLABA

Née le 07 Septembre 1991 à Fès

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : MERS-CoV – Epidémie – Diagnostic – Traitement – Prévention.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mme. S. EL HAMZAoui

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mme. M. CHADLI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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 ADNAOUI
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	Cardiologie
-----------------------	-------------

Pr. BENSAID Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989

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

Janvier et Novembre 1990

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

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

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

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

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

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

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

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie

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
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*

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
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
 Anesthésie Réanimation

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

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR 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*

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

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*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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

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

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

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

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

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

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*

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

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
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said

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

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

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 *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

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
 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 Nouredine*
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 Najia

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
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima

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
Anesthésie réanimation
Psychiatrie

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*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes

Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 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
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie

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*

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. MOUJAHD Moutassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

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
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUÏ MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJÏ 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 KORAÏCHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb

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
Radiologie
Pédiatrie

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*

Avril 2013

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

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

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 OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
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





À Ma très chère Mère

*Pour l'affection, la tendresse et l'amour que tu m'as toujours donné,
Pour le sacrifice et le dévouement dont tu as toujours fait preuve, Pour
L'encouragement sans limites que tu ne cesses de manifester.*

*Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds
D'amour, de respect et de reconnaissance.*

Que ce modeste travail soit un début de mes récompenses envers toi.

Puisse le grand puissant te donner bonne santé et longue vie...

À Mon très cher Père

Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect et l'amour que je vous porte. Vous m'aviez soutenu et encouragé tout au long de mon parcours. Pour votre amour constant, je suis et je resterai pour toujours obéissant. Que ce travail soit le gage de ma reconnaissance et de ma gratitude. Que Dieu le tout puissant puisse vous bénir, et vous accorder une longue vie Pleine de bonheur et de satisfaction.

A Mes Frères et Mes Sœurs

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous d mes chers. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler. Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail. A vous je dédie cette thèse.

A Mes Amies:

SARA, MOULK, MOUNA, FARIDA, MAJDOULINE, SALMA,

Qui font partie de ces personnes rares par leur gentillesse, leur tendresse et leurs grands cœurs. Qu'elles trouvent ici, le témoignage de tout mon amour et toute ma reconnaissance pour leur infatigable soutien. Je vous souhaite une vie pleine de réussite, de santé et de bonheur



Maitre et Président du jury
Monsieur ZOUHDI Mimoun
Professeur de Microbiologie

C'est avec une profonde gratitude et une joie immense que nous avons reçu votre acceptation de présider le jury de notre thèse en plaçant votre confiance en notre travail.

C'est un grand honneur que vous nous faites et nous en sommes très sensibles.

Nous nous inclinons avec un grand respect devant vos qualités humaines, votre disponibilité et surtout devant vos compétences professionnelles.

Veuillez agréer, l'expression de notre vive reconnaissance cher maître, ainsi que notre profonde et respectueuse considération.

*A notre maître et Rapporteur,
Monsieur SEKHSOKH Yassine
Professeur de Microbiologie*

Chef de service du laboratoire de biosécurité et de recherché

P3 HMIMV

Je vous suis infiniment reconnaissante pour votre investissement dans ce travail et de m'avoir encadré.

Vos compétences, vos qualités humaines et votre simplicité ont toujours suscité une grande admiration.

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre accueil, compréhension, flexibilité, patience et disponibilité malgré vos obligations professionnelles.

Veuillez accepter cher maître, le témoignage de mon grand respect et ma profonde reconnaissance.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

Madame Le Colonel Sakina El hamzaoui

Professeur de Microbiologie

Hôpital militaire Mohammed V

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous Faites en acceptant de juger notre travail. Votre compétence, votre sens profond de l'humanité ainsi que votre modestie sont connus de tous. Veuillez agréer, Cher Maître, l'expression de notre vive Reconnaissance et de notre respectueuse gratitude.

A Notre Maitre et Juge de Thèse

Madame TELLAL Saida

Professeur de Biochimie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous
faites en acceptant de juger notre travail.
Veuillez accepter cher maître l'expression de notre plus
haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.*

A Notre Maitre et Juge de Thèse

Madame le Professeur CHADLI Mariama

Professeur de microbiologie

Vous nous faites un immense plaisir en acceptant de juger notre thèse.

Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple.

Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude, de respect et d'admiration les plus sincères.

A MON Maître Monsieur Tahar BAJJOU

Docteur en Microbiologie

Du laboratoire P3 de l'HMIMV

Nous vous remercions vivement de nous avoir aidés à l'élaboration de ce travail. Nous garderons un excellent souvenir de votre sollicitude et de votre dévouement au travail.

Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance.

Votre bonté humainement appréciée, vos compétences et vos qualités humaines n'ont cessé de susciter notre grande admiration.

Veillez trouver ici, l'assurance de nos sentiments les plus respectueux



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: Classification des coronavirus	8
Figure 2: Particule de coronavirus en microscopie électronique	9
Figure 3: Représentation schématique d'un coronavirus	10
Figure 4: Représentation schématique de l'ARN génomique et des ARN sub- génomiques présents dans la cellule infectée par un coronavirus	10
Figure 5: Structure génomique de MERS-CoV	14
Figure 6: Modèle de la réplication de MERS-CoV	15
Figure 7: Chameau à l'origine de la transmission du coronavirus.	17
Figure 8: Répartition des cas mondiaux confirmés de MERS-CoV	24
Figure 9: Cas confirmés de MERS-CoV rapportés à l'OMS.....	24
Figure 10: Représentation schématique des réponses immunitaires à Mers-CoV	26
Figure 11: Principaux symptômes de MERS- CoV	30
Figure 12: Diagramme d'emballage des échantillons cliniques	34
Figure 13: Algorithme pour tester des cas sous investigation pour le MERS-CoV par RT-PCR	39
Figure 14: Equipement de protection individuelle : combinaison, gants, masque, lunettes, surchaussures (photo du LRB-P3. HMIMV).....	60
Figure 15: Manipulateur portant la tenue de protection individuelle (photo du LRB-P3. HMIMV).....	61
Figure 16: Virocult® ou kit pour prélèvement virologique (photo du LRB-P3. HMIMV)	62
Figure 17: Triple emballage sécurisé conforme aux normes OMS (photo du LRB-P3. HMIMV).....	62

Figure 18: Exemple de graphique de la fluorescence au cours d'une réaction de RT-PCR. Ici la détection chez le patient est négative (figure du LRB-P3. HMIMV).....	65
Figure 19: Répartition des patients selon le sexe	66
Figure 20: Répartition des patients selon l'âge.....	67
Figure 21: Répartition des patients selon leurs nationalités.....	68
Figure 22: Répartition des patients selon la profession.....	68
Figure 23: Répartition des patients selon le contact avec une ou plusieurs personnes présentent des symptômes	69
Figure 24: Répartition des patients selon la date de retour au Maroc.....	70
Figure 25: Répartition des patients selon les signes cliniques.....	71
Figure 26: Répartition des patients selon l'hospitalisation.....	71
Figure 27: Répartition des patients selon les antécédents médicaux	72
Figure 28: Répartition des patients selon la vaccination contre la grippe et antipneumococcique	73
Figure 29: Répartition des patients selon les résultats	74

Liste des tableaux

Tableau I: Propriétés antigéniques des protéines structurales16

Tableau II: Nombre de cas de MERS-COV par pays et années23

Liste des annexes

Annexe 1: Pratique de l'hygiène des mains avec lavage des mains

Annexe 2: Pratique de l'hygiène des mains avec une solution hydro-alcoolique

Annexe 3: Procédures à suivre pour mettre l'équipement de protection individuelle (EPI)

Annexe 4: Procédures à suivre pour retirer l'équipement de protection individuelle

Annexe 5: Fiche de renseignement

Annexe 6: MERS-CoV diagnostic Moléculaire– RT-PCR

Annexe 7: Feuille de Paillasse

Liste des abréviations

ARN	: Acide ribonucléique
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ELISA	: Enzym linked immunosorbent assay
IFI	: Immunofluorescence indirecte
RT-PCR	: Reverse transcription polymerase chain reaction
CDC	: Centre de Prévention et de Contrôle de la maladie
OMS	: Organisation mondiale de la santé
MERS-CoV	: Middle East Respiratory Syndrome coronavirus
SRAS-CoV	: Syndrome Respiratoire Aigu Sévère coronavirus
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aiguë
TRS	: Transcription regulatory sequence
RSI	: Règlement sanitaire international
EPI	: Equipement de protection individuelle
MHV	: Virus de l'hépatite murine
IBV	: Virus de la bronchite infectieuse



Sommaire

Introduction	1
Partie théorique	5
I. Historique	6
II. Caractères virologiques.....	8
1. Taxonomie	8
2. Caractéristique structurale	8
3. Protéines virales	11
4. Organisation du génome	13
5. Réplication du virus.....	14
6. Propriétés antigéniques.....	16
7. Propriétés physicochimiques	16
III. Épidémiologie	17
1. Réservoir.....	17
2. Modes de transmission	18
3. Facteurs favorisants.....	20
4. Aspects épidémiologiques	21
IV. Mécanisme physiopathologique.....	25
1. Réponses immunitaires innées	25
2. Pathogenèse de MERS-COV	27
V. Manifestations cliniques.....	29
1. Période d'incubation	29
2. Signes et Symptômes.....	29
VI. Diagnostic biologique	32
1. Phase pré analytique.....	32
2. Tests moléculaires	35
3. Tests sérologiques	37
VII. Traitement	40
1. Arrivée/transfert du patient.....	40
2. Traitement symptomatique	41
3. Traitement antiviral de MERS-CoV.....	41

4. Plasma convalescent.....	42
5. Autres traitements adjuvants.....	42
VIII. Prévention.....	44
1. Principes des stratégies de prévention et de lutte contre les infections associées aux soins de santé :	44
2. Précautions pour la prévention et la lutte contre les infections :	45
IX. Recommandations de l'OMS à propos du MERS-CoV	49
1. Pour les pèlerins se rendant en Arabie Saoudite	49
2. Pour les personnes visitant un endroit où se trouvent des chameaux :	50
X. Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention et la prise en charge de MERS-CoV	52
1. Prévention	52
2. Dépistage	52
3. Orientation	53
XI. Conclusion	55
Partie pratique	56
I. Rôle du laboratoire de Recherche et de Biosécurité P3 de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat dans la lutte contre l'infection à MERS-CoV .	57
1. Unité de biologie moléculaire	57
2. Unité de confinement de sécurité biologique 3.....	57
II. Matériels et méthodes.....	58
1. Patients.....	58
2. Critères d'inclusion	58
3. Définition des cas	59
4. Diagnostic du Mers-CoV	60
III. Résultats.....	66
1. Répartition de nombre de malades selon le sexe	66
2. Répartition des patients selon l'âge.....	66
3. Répartition des patients selon leurs nationalités	68

4. Répartition des patients selon la profession.....	68
5. Répartition des patients selon le contact avec une ou plusieurs personnes présentant des symptômes :	69
6. Répartition des patients selon la date de retour au Maroc.....	69
7. Répartition selon les signes cliniques.....	70
8. Répartition des patients selon l'hospitalisation.....	71
9. Répartition des patients selon les antécédents médicaux	72
10. Répartition des patients selon la vaccination contre la grippe et antipneumococcique	73
11. Résultats de la RT-PCR	74
IV. Discussion	75
V. Conclusion	77

Annexes

Résumé

Références bibliographiques et webographiques



Introduction

Les coronavirus forment un groupe de virus dont les premiers représentants ont été identifiés au milieu des années 1960. Leur nom vient des prolongements en forme de couronne situés à leur surface. Les virus du genre coronavirus provoquent des infections respiratoires chez l'homme et chez l'animal, ainsi que des atteintes gastro-entériques dans le cas de ce dernier. Selon le type de virus ces infections sont d'une gravité très variable puisqu'elles vont du simple rhume à des syndromes provoquant une détresse respiratoire et la mort [1].

Les six coronavirus qui peuvent infecter l'homme sont: alpha coronavirus 229E et NL63, bêta coronavirus OC43, HKU1, SRAS-CoV et MERS-CoV. Il existe de nombreux coronavirus qui infectent naturellement les animaux. La plupart infectent une seule espèce animale ou un petit nombre d'espèces étroitement liées, mais n'infectent pas l'homme. SRAS-CoV peut infecter l'homme et les animaux, y compris des singes, les civettes palmistes l'Himalaya, les chiens viverrins, les chats, les chiens et les rongeurs. MERS-CoV peut infecter également l'homme et les animaux, essentiellement les chameaux et les chauves-souris [2].

Tous les coronavirus identifiés l'ont été à partir de prélèvements respiratoires, soit après isolement à partir de cellules infectées en culture, soit par des techniques de biologie moléculaire (PCR) [3].

Le MERS-CoV a été identifié dans un échantillon de crachat recueilli le 13 juin 2012 chez un malade hospitalisé à Djedda (Arabie saoudite). Le génome du virus a été analysé: il présente des caractéristiques génétiques différentes de tous les autres coronavirus. Compte tenu du caractère régional marqué de l'épidémie, l'OMS a baptisé la pathologie provoquée par ce virus « syndrome respiratoire du Moyen-Orient », dont l'acronyme anglais est « MERS ». On lui accole l'acronyme « CoV », l'abréviation de « coronavirus » [1].

On ne sait pas encore exactement comment l'homme est infecté par le MERS-CoV. C'est un virus zoonosique et l'on pense qu'au Moyen-Orient l'homme peut contracter l'infection par contact direct ou indirect avec des chameaux infectés. Dans certains cas, le virus semble se transmettre d'une personne infectée à une autre moyennant un contact étroit sans protection. Cela s'est produit entre les membres d'une même famille ou entre les patients et agents de santé.

À l'échelle mondiale, depuis septembre 2012, 1677 cas d'infection par le MERS-CoV, confirmés en laboratoire, ont été notifiés à l'OMS, dont au moins 597 mortels [4].

À l'état actuel, le risque pour la santé publique au Maroc associé au MERS-CoV est considéré comme faible et doit être continuellement réévalué en fonction de la situation épidémiologique et des nouvelles connaissances sur cette infection.

Néanmoins, la situation géographique de notre pays et l'importance des échanges avec les pays du Golfe augmentent le risque potentiel de l'introduction du virus. En effet, les voyages internationaux entre le Maroc et plusieurs pays de la péninsule arabique sont quotidiens, notamment l'Arabie Saoudite, les Emirats Arabes Unis et le Qatar, sous forme de voyages pour accomplir le Pèlerinage (Hajj et Omra), voyages des marocains résidents dans les pays du Golfe, voyages d'affaires et de tourisme.

Les signes cliniques habituels de la maladie à MERS-CoV sont la fièvre, la toux et/ou des difficultés respiratoires, la présence d'une pneumonie apparaît fréquemment à l'examen du patient, des symptômes gastro-intestinaux dont la diarrhée ont également été signalés.

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. Chez certains patients, la maladie a entraîné des défaillances organiques, notamment rénales, ou un choc septique. Le virus semble provoquer des formes plus graves de la maladie chez les sujets immunodéprimés, les personnes âgées et les personnes atteintes d'une maladie chronique, telle que diabète, cancer ou maladie pulmonaire chronique.

Aucun vaccin ou traitement spécifique n'est disponible actuellement. Le traitement est symptomatique, fondé sur l'état clinique du patient [5].

Ce travail, basé sur les plus récentes informations et recommandations publiées par l'OMS et le CDC a pour objectifs de rappeler d'une part les caractères virologiques, épidémiologiques, cliniques du virus, d'autre part de recueillir les données actualisées de diagnostic et de traitement ainsi que le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte et la prévention de MERS-CoV au niveau national ainsi qu'à l'échelle internationale.

Et comme objectif spécifique : diagnostic et manipulation des prélèvements reçus au laboratoire de recherche et de biosécurité P3.

Partie théorique

I. Historique

Le genre « coronavirus » a été créé en 1967 et a regroupé à partir de critères essentiellement morphologiques des virus animaux connus depuis les années 1930 (IBV, MHV, virus de la gastroentérite porcine ou TGEV) et des virus récemment identifiés chez l'homme (souches B814, 229E, OC43, OC48, 692). Le terme « coronavirus » évoque l'aspect en couronne des virions en microscopie électronique. La taxonomie virale a ensuite été régulièrement revue: l'ordre des Nidovirales, créé en 1996, regroupe actuellement trois familles, les Coronaviridae, les Arteriviridae, et les Roniviridae. Tous ces virus ont en commun l'organisation du génome ARN et la stratégie de réplication, mais ils diffèrent dans leur morphologie, la structure de leur capside, et la taille de leur génome, qui va de 13 000 nucléotides pour les arterivirus à 31 000 nucléotides pour les coronavirus. La famille des Coronaviridae est constituée de deux genres, les coronavirus et les torovirus. Parmi les Nidovirales, seul le genre coronavirus comprend des virus identifiés chez l'homme.

On dénombre à ce jour 6 coronavirus humains: HCoV-229^E et HCoV-OC43 décrits dans les années 1960, le SRAS-CoV (responsable du syndrome respiratoire aigu sévère), le HCoV-NL63 décrit en 2004 aux Pays-Bas, le HCoV-HKU1 découvert en 2005 à Hong-Kong et enfin le MERS-CoV découvert en 2012 à l'Arabie saoudite. La chronologie des événements et l'histoire font que les coronavirus 229E et OC43 sont souvent désignés comme les coronavirus « classiques », alors que les HCoV NL63 et HKU1 sont désignés comme les « nouveaux » coronavirus.

Le SRAS-CoV et le MERS-CoV, forment un groupe à part, et sont à l'origine de la majorité des publications scientifiques [6].

Selon l'OMS, la première infection à MERS-CoV reconnue a touché un patient de 25 ans, hospitalisé en avril 2012, en Jordanie, pour un syndrome de détresse respiratoire qui est décédé après avoir probablement été à l'origine d'un foyer épidémique nosocomial. Les investigations conduites par les autorités sanitaires ne permettent pas d'identifier l'étiologie de cette pathologie. Le 22 septembre 2012, le Royaume-Uni a informé l'OMS d'un cas de syndrome respiratoire aigu avec insuffisance rénale, après un séjour du sujet en Arabie saoudite et au Qatar. Il s'agissait d'un homme âgé de 49 ans, d'origine qatarie, Les

prélèvements respiratoires de ce patient mettent en évidence la présence d'un nouveau coronavirus. Ce même virus sera retrouvé dans une analyse a posteriori des liquides biologiques du premier patient du foyer jordanien. Cet agent pathogène émergent a été dénommé par la suite MERS-CoV, la majorité des cas ayant été identifiés dans la Péninsule arabique.

Les premiers cas de MERS-CoV ne présentaient aucun lien épidémiologique entre eux: la seule exposition à risque commune était de résider ou d'avoir voyagé dans des pays de la Péninsule arabique. La source de contagion et les modalités de transmission restent à l'heure actuelle mal connues [7].

II. Caractères virologiques

1. Taxonomie (figure 1) [8-10] :

Type: Virus

Ordre: Nidovirale

Famille: Coronaviridae

Genre: bêtacoronavirus

Espèce: MERS-CoV.

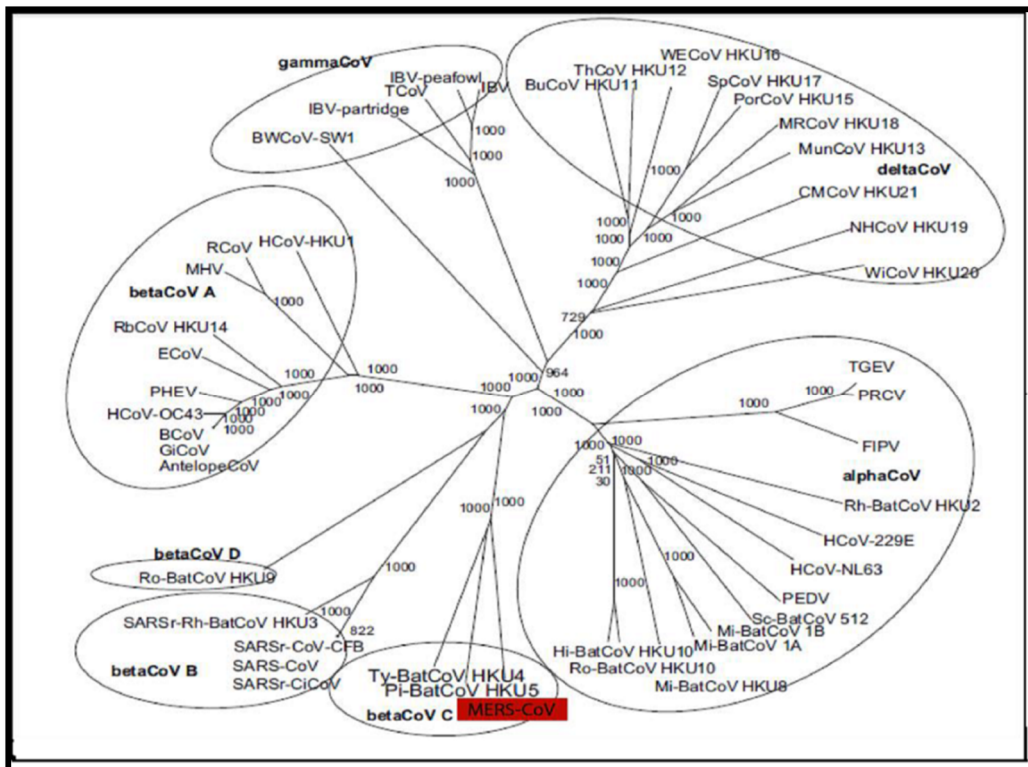


Figure 1: Classification des coronavirus [10].

2. Caractéristique structurale

Les coronavirus doivent leur nom à leur morphologie caractéristique «en couronne» en microscopie électronique (figure2). Les virons sont sphériques, ont un diamètre de 80 à 150 nm, et portent à leur surface de grandes spécules. La capsid est classiquement hélicoïdale, ce qui fait l'exception chez les virus à ARN de polarité positive (figure 3).

La grande caractéristique de ces virus est la taille de leur ARN, il s'agit en effet du plus grand ARN viral connu, environ 30kb. Les deux premiers tiers sont constitués de 2 cadres de lecture ORF1 et ORF2, comprenant les motifs polymérase. Le dernier tiers est constitué de différents gènes codant pour des protéines structurales (N: protéine de la nucléocapside; M: protéine transmembranaires; S: protéine de surface) et non structurales, dont le nombre et la nature dépendent de l'espèce virale. Cet ARN est de polarité positive, il porte à son extrémité 5' une séquence « leader », et son extrémité 3' est polyadénylée. Les différents gènes sont séparés par une séquence intergénique conservée appelée TRS (figure 4).

Les coronavirus sont des virus enveloppés. Certaines souches portent à leur surface une hémagglutinine-estérase (HE) [11].

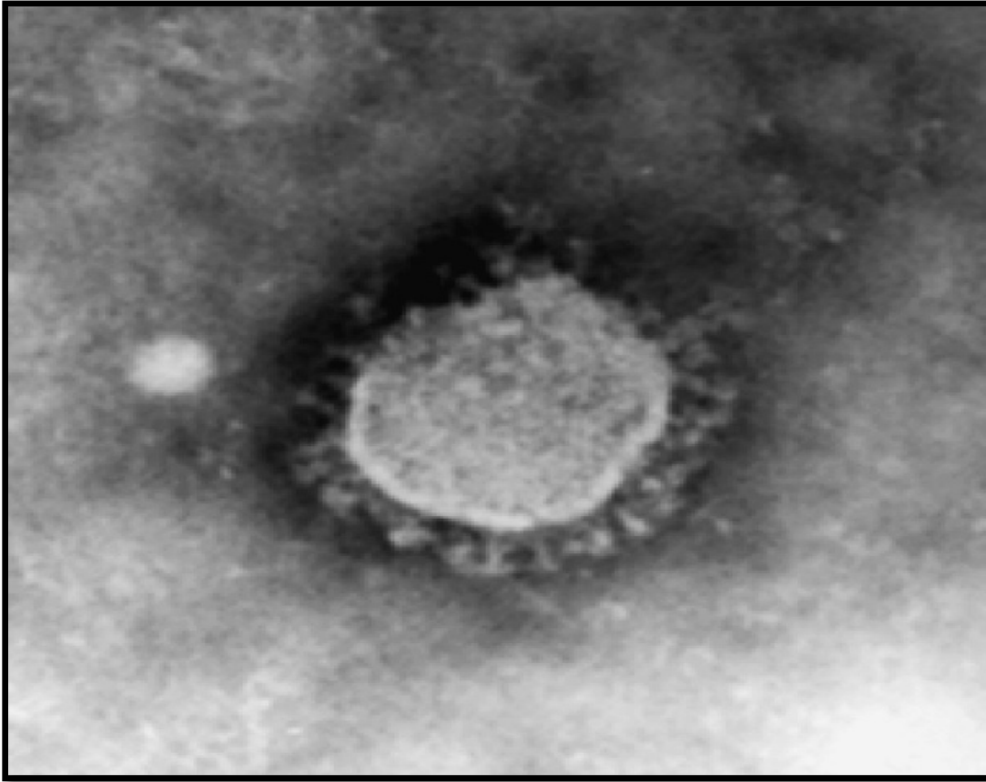


Figure 2: Particule de coronavirus en microscopie électronique [6].

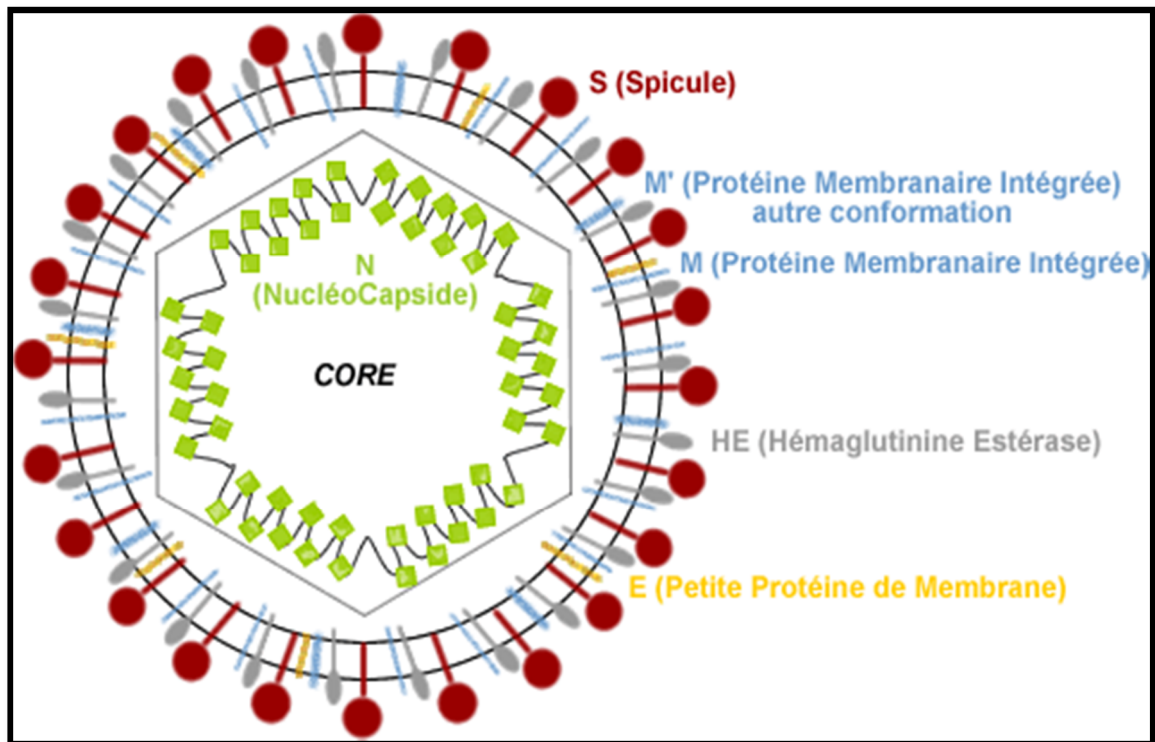


Figure 3: Représentation schématique d'un coronavirus [12].

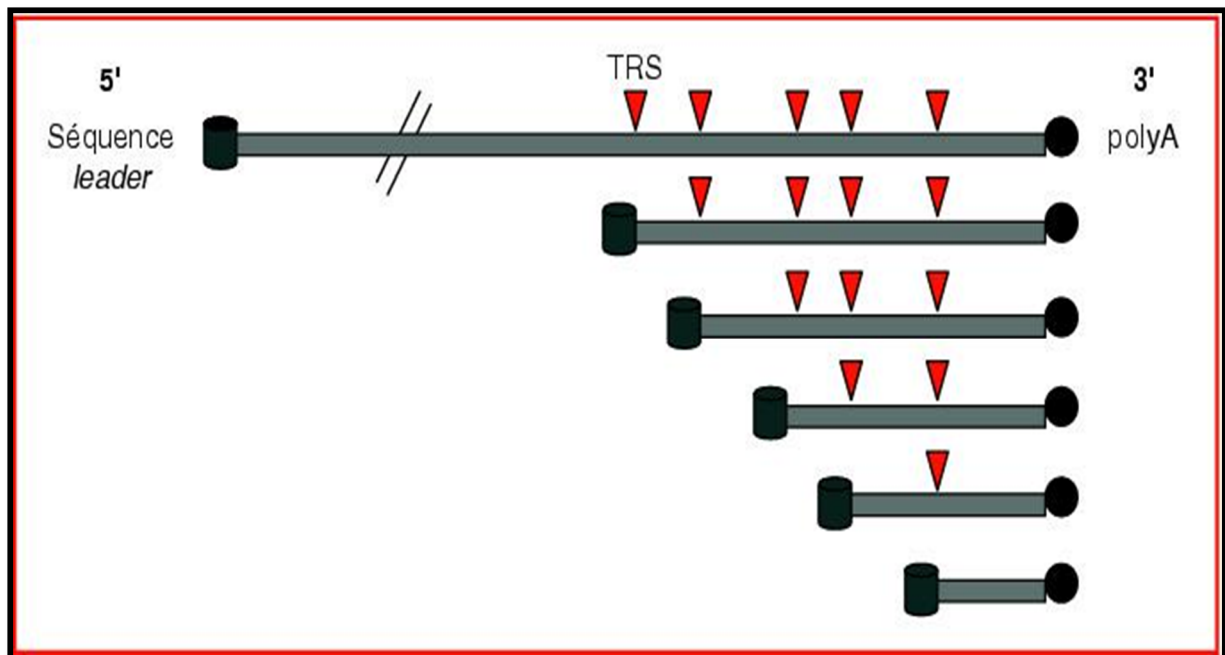


Figure 4: Représentation schématique de l'ARN génomique et des ARN sub-génomiques présents dans la cellule infectée par un coronavirus [6].

3. Protéines virales

3.1. Protéines structurales

Les coronavirus comportent 4 protéines de structure [13-15]:

3.1.1. Protéine M ou E1 (protéine de membrane)

La protéine M est constituée de 225 à 262 acides aminés. Son extrémité N-terminale comporte des sites de glycosylation (N- ou O-glycosylation selon les coronavirus) et est exposée à la surface de la particule virale. Les séquences en acides aminés des protéines M des différents coronavirus présentent une homologie d'environ 85 % au sein du même groupe antigénique et de l'ordre de 30 % entre coronavirus de groupes différents. En revanche, le profil d'hydrophobicité est parfaitement conservé pour toutes les souches.

La caractéristique majeure est l'existence de trois domaines hydrophobes alternant avec de courtes régions hydrophiles. La protéine M joue donc un rôle structural majeur; elle est aussi, avec la protéine E (sM), l'une des deux protéines virales requises pour la phase d'assemblage.

3.1.2. Protéine N (protéine de la nucléocapside)

La protéine N est une protéine phosphorylée hautement basique de 377 à 455 résidus acides aminés. Elle forme avec l'ARN génomique une ribonucléoprotéine de symétrie hélicoïdale. Il s'agit d'une protéine conservée à l'intérieur des différents groupes antigéniques des coronavirus. Cependant, l'homologie de séquence en acides aminés entre deux virus du même groupe, MHV et BCoV par exemple, est seulement de l'ordre de 70 %. La protéine N est la protéine structurale la plus précocement détectée dans les cellules infectées (3 à 5 heures après l'infection) et sa synthèse est maintenue pendant tout le cycle viral. La synthèse d'ARN génomique et subgénomique semble couplée à l'encapsidation par la protéine N, cette régulation évoquant celle liée à la réplication des virus à ARN de polarité négative. La protéine N a donc un rôle structural, un rôle potentiel dans la régulation de la réplication; elle constitue également un déterminant immunogène important et stable.

3.1.3 Protéine S (spike) ou E2

Cette protéine glycosylée de 180 kD est organisée en trimères de 600 kD. Cette structure donne des saillies en forme de massue de 12 à 24 nm visibles en microscopie électronique, qui sont responsables de la forme de couronne caractéristique des coronavirus. Elle est composée de 2 sous-unités S1 (partie globulaire) et S2 (partie en forme de tige).

La protéine S est nécessaire à l'attachement de la particule virale sur la cellule réceptrice de l'hôte, par sa sous-unité S1, et à la fusion de l'enveloppe virale à la membrane cellulaire, grâce à sa sous-unité S2. Cette protéine est un déterminant important de la spécificité d'hôte des coronavirus. Elle est également la cible principale de la réponse immunitaire humorale et cellulaire et induit la synthèse d'anticorps neutralisants. Elle possède une faible activité hémagglutinante et se lie aux acides sialiques.

Une étude réalisée en 2000 [16]. A permis de confirmer le rôle de la protéine S dans la spécificité d'hôte des coronavirus. Cette étude utilise des recombinaisons ciblées d'ARN pour créer des chimères de protéine S, comportant l'ectodomaine de la protéine S du coronavirus félin et le domaine transmembranaire de la protéine S du virus de l'hépatite murine. Cette protéine S chimérique est incorporée dans un virus murin (MHV). Le virus ainsi obtenu, appelé fMHV, a perdu sa capacité d'infecter les cellules murines, mais peut, par contre, infecter les cellules félines.

3.1.4. Protéine E ou sM (petite protéine d'enveloppe)

La quatrième protéine structurale d'enveloppe décrite plus récemment est appelée protéine E ou sM pour small-membrane. Même s'il s'agit d'un composant mineur de la particule virale, son rôle semble essentiel dans les phases d'assemblage du virion, pendant lesquelles elle interagit avec la protéine M. En cas de mutation sur la protéine E, la formation de particules virales est profondément altérée.

3.2. Protéine HE (hémagglutinine estérase)

Cette protéine de 62-65 kD a été identifiée chez les coronavirus du groupe 2 (bêtacoronavirus) mais est absente chez les autres. Ce dimère forme une double rangée de

petits spicules de 5 nm de hauteur à la surface du virion. Elle possède une activité hémagglutinante et acétyl-estérase.

4. Organisation du génome

Le génome est constitué d'une molécule d'ARN simple brin positif (directement traduit) associé à la protéine de nucléocapside. Cette molécule est linéaire et directement infectante. Il s'agit du plus grand génome à ARN connu (27 à 33 kbases).

L'organisation du génome est assez commune chez toutes les espèces de coronavirus (figure 5).

Ce génome comporte des parties non codantes: une région de 200 nucléotides en 5' et une de 400 nucléotides en 3. La région en 5' inclue la séquence « leader » permettant la traduction.

Les deux premiers tiers du génome (environ 20 kb) sont constitués de 2 cadres de lecture ORF1a et 1b chevauchant. Cette partie code pour deux précurseurs protéiques, qui sont clivés en 15 à 16 fragments et forment le complexe de réplication. Cette partie du génome comprend, entre autres le gène Pol, codant pour la polymérase virale (protéine de 700 kD). Le reste du génome code pour les protéines structurales évoquées plus haut (S, M, sM, N) et pour les protéines accessoires (3, 4a, 4b, 5, 8b), qui ont des fonctions différentes, la protéine accessoire 4a, a récemment été prouvée pour bloquer la production d'interféron (IFN).

Ces protéines accessoires ne sont pas essentielles pour la réplication du virus, des études récentes ont démontré par génétique inverse que l'absence de gène codant pour ces protéines en tant que groupe peut atténuer les titres viraux.

Bien que la polymérase virale ne permet pas un système de correction efficace. Les mutations ponctuelles sont donc fréquentes: environ une erreur pour 10 000 nucléotides à chaque réplication. Le génome des coronavirus mesurant environ 30 kbases. On peut considérer qu'à chaque réplication, le nouveau virion diffère du précédent sur au moins un site. Ceci explique la variabilité génomique des coronavirus, renforcée par la possibilité de recombinaisons inter-génomiques. Des délétions génomiques sont également possibles [15,17].

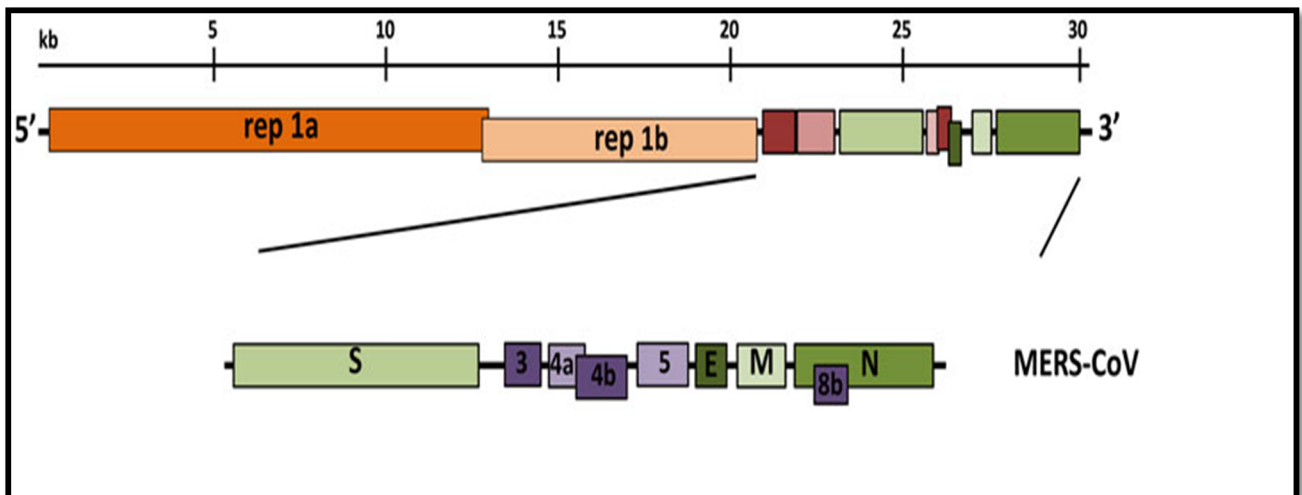


Figure 5: Structure génomique de MERS-CoV [18].

5. Réplication du virus

La glycoprotéine S située sur la surface du virion MERS-CoV interagit avec le récepteur fonctionnel DPP4 afin de faciliter la pénétration du virus dans l'hôte (figure 6).

MERS-CoV se lie au dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) sur la cellule hôte par l'intermédiaire de son récepteur (RBD) localisé dans la sous-unité S1 de glycoprotéine (S), ce qui conduit à la fusion des membranes cellulaires et virales et la libération de l'ARN génomique dans le cytoplasme de l'hôte. La traduction initiale commence à ORF1a et se poursuit dans ORF1b après un décalage de cadre de lecture, produisant ainsi les polyprotéines pp1a et pp1ab, respectivement, qui sont clivée par des protéases (PLpro) et (3CLpro) en 16 protéines non structurales matures (NSP).

Les protéines impliquées dans la réplication et la transcription (ARN-polymérase ARN-dépendante et l'hélicase codée par ORF1ab) sont rassemblées pour former des complexes de transcription-réplication (RTC). Ces complexes se rassemblent avec des vésicules à double membrane des (DMV) dérivés du réticulum endoplasmique (ER). L'ARN génomique contient des séquences riches en adénylate uridylylate appelés séquences de régulation de la transcription (TRS). Si les TRSs sont reconnus par les RTCs, l'ARN subgénomique pour la transcription sera généré, autrement un modèle ARN génomique pour la réplication sera

synthétisé. Les ARN génomique nouvellement produites sont encapsidés dans les protéines de nucléocapside (N) dans le cytoplasme, puis transportés au compartiment intermédiaire d'ER-Golgi (ERGIC) pour plus d'assemblage.

Les protéines S, de la membrane (M) et de l'enveloppe (E) sont insérées dans la membrane du RE rugueux (RER), d'où ils sont transportés vers l'ERGIC pour interagir avec les protéines N de l'ARN encapsidé et assembler dans des particules virales. Les vésicules greffées contenant des particules virales matures sont ensuite transportés à la surface de la cellule pour la libération après leur maturation dans les corps de Golgi [17].

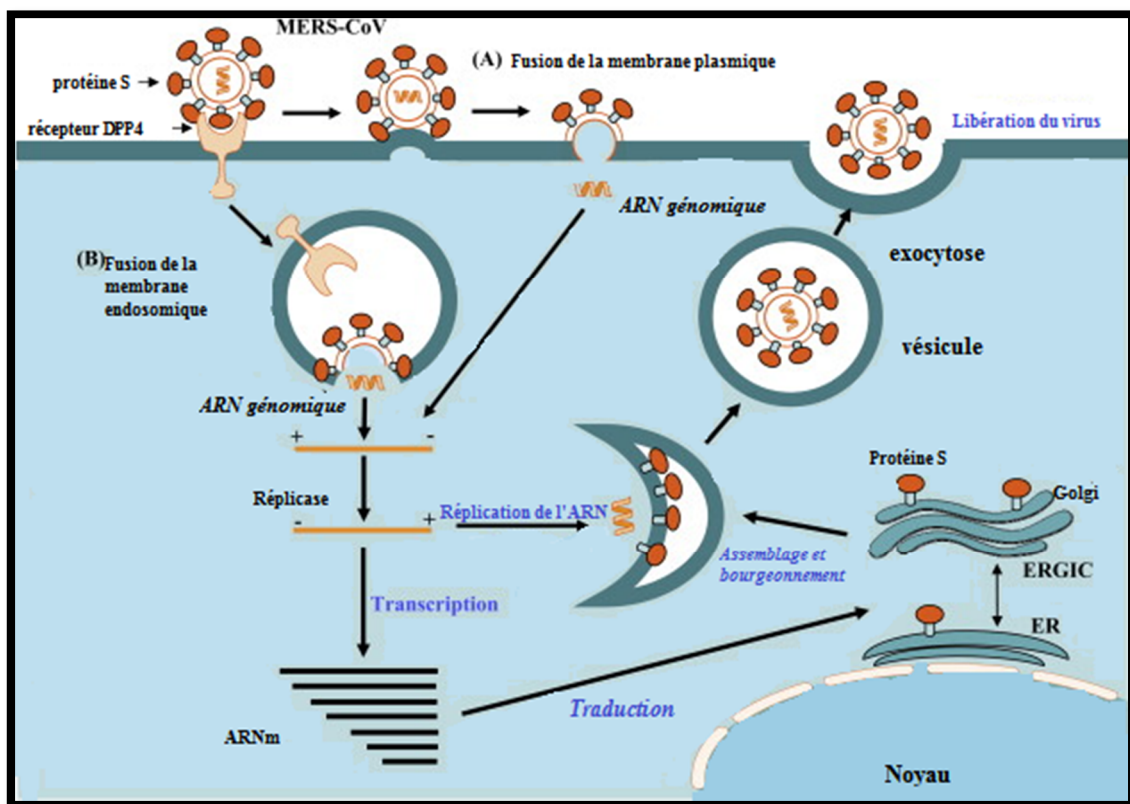


Figure 6: Modèle de la réplication de MERS-CoV [19].

6. Propriétés antigéniques

Les protéines structurales majeures ont des propriétés antigéniques déterminées:

Tableau I: Propriétés antigéniques des protéines structurales [15].

Protéines structurales	Propriété
S	Anticorps neutralisants Réponse T cytotoxique
N	Sites T-immunodominants
M	Anticorps neutralisants (complément)

7. Propriétés physicochimiques

Actuellement, il n'y a plus de données spécifiques à MERS-CoV, néanmoins, les coronavirus sont sensibles 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 [20]. Le virus est généralement stable à pH entre 6 et 7, inactivé par la chaleur et par les irradiations ultraviolettes [21].

La sensibilité de Mers-CoV aux médicaments demeure inconnue. Des essais cliniques ont été menés, mais aucune molécule n'a été totalement approuvée pour le traitement de l'infection à MERS-CoV. Par ailleurs, aucun vaccin ne s'est révélé efficace contre l'infection à MERS-Cov chez l'humain, bien que l'on ait mené plusieurs études chez des animaux pour déterminer l'efficacité de divers traitements. Les coronavirus peuvent survivre jusqu'à 6 jours en milieu aqueux et jusqu'à 3 heures sur des surfaces inertes sèches [22].

III. Épidémiologie

1. Réservoir

Les origines du virus ne sont pas encore entièrement connues. Des souches du MERS-CoV identiques à celles identifiées chez l'homme ont été isolées chez des chameaux de plusieurs pays, notamment l'Arabie saoudite, l'Égypte, Oman et le Qatar. L'existence d'autres réservoirs n'est pas exclue.

Toutefois, d'autres animaux, tels que les chèvres, les vaches, les moutons, les buffles, les porcs et les oiseaux sauvages, ont fait l'objet de tests pour détecter des anticorps du MERS-CoV sans résultats. Ces études combinées tendent à soutenir l'hypothèse selon laquelle les chameaux sont la source probable de l'infection chez l'homme [5].



Figure 7: Chameau à l'origine de la transmission du coronavirus [23].

2. Modes de transmission

2.1. Transmission de l'animal à l'homme

Le mode de transmission du MERS-CoV de l'animal à l'homme n'est pas encore bien compris, mais le chameau semble être un hôte réservoir majeur du virus et une source animale de l'infection chez l'homme. Des souches identiques à celles identifiées chez l'homme ont été isolées chez des chameaux de plusieurs pays [24].

L'étude rétrospective d'un foyer épidémique d'infections respiratoires humaines et animales survenu à Jeddah (Arabie saoudite) en novembre 2013 [25] a permis de mettre en évidence un lien épidémiologique entre l'animal et l'homme. Le cas index de ce foyer serait en effet un éleveur de dromadaires, devenu symptomatique après avoir eu des contacts très rapprochés avec plusieurs de ses animaux qui présentaient des symptômes respiratoires. La comparaison du génome viral retrouvé chez ce patient et chez ses dromadaires a démontré que la séquence génétique était identique. Des échantillons d'air prélevés dans l'étable de ces animaux ont montré la présence d'ARN viral, ce qui pourrait être en faveur d'une transmission par voie aérienne entre l'animal et l'homme. La transmission possible du virus par consommation de viande et de lait cru de dromadaire a été évoquée mais n'a pas été démontrée [7].

2.2. Transmission interhumaine

Le virus ne semble pas se transmettre aisément d'une personne à l'autre, à moins d'un contact étroit, par exemple lorsque des soins sont prodigués sans protection à un patient infecté.

Des groupes de cas ont été observés dans des établissements de soins, où la probabilité d'une transmission interhumaine semble plus élevée, en particulier lorsque les pratiques mises en œuvre pour prévenir et combattre l'infection sont inadéquates. À ce jour, aucune transmission communautaire durable n'a été constatée.

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 du sud 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 du sud. Dans tous les autres pays où des cas ont été importés, la transmission secondaire est inexistante ou très limitée [24].

En Arabie saoudite, une étude prospective a décrit la totalité des cas possibles de MERS-CoV (patients hospitalisés pour infection sévère des voies respiratoires basses) recensés entre octobre 2012 et septembre 2013 [26]. Cette étude a en outre identifié les contacts des cas confirmés sur la même période.

Au total, 5065 individus (dont 2800 cas finalement exclus, 108 cas confirmés et 2157 contacts des cas confirmés) ont été soumis à une RT-PCR et à un questionnaire. Ce travail a mis en évidence trois types de transmission :

Une transmission intrafamiliale, avec un taux de transmission à 3,6% dans cet échantillon. Ce taux est comparable à celui d'une autre étude (4,3%), qui a évalué cette forme de transmission sur un échantillon de 280 contacts testés par RT-PCR et sérologie [27].

Une transmission hospitalière, avec un taux de transmission estimé à 1,12%. Depuis le début de cette épidémie, de nombreux foyers hospitaliers ont été décrits. La survenue de ces foyers nosocomiaux était probablement liée à l'absence de respect des mesures barrière, puisqu'aucune mutation du virus augmentant sa virulence et son potentiel de transmission n'a été mise en évidence.

Une transmission sporadique communautaire dont il est difficile d'apprécier le taux du fait de nombreuses formes asymptomatiques.

La transmission interhumaine du MERS-CoV s'est effectuée le plus souvent dans un contexte de contacts prolongés entre le patient index et les cas secondaires, et elle apparaît limitée. Les premières estimations du taux de reproduction (R_0) du virus variaient de 0,6 à 0,69. Les données d'un autre travail de modélisation plus récent [28] estiment que le R_0 serait de 0,5, suggérant ainsi le faible potentiel épidémique du virus. Une étude de séroprévalence [29] conduite sur les 226 travailleurs d'un abattoir de bovins, ovins et camélidés en Arabie

saoudite a montré que seules 2 personnes (0,8%) étaient porteuses d'anticorps anti-MERS-CoV, suggérant une très faible exposition de cette population au virus. Les analyses phylogénétiques ne semblent pas montrer une transmission interhumaine continue et l'hypothèse de la présence simultanée de plusieurs souches dans la même aire géographique a été récemment étudiée. La circulation des hommes et des animaux infectés serait à l'origine de plusieurs foyers indépendants [7].

3. Facteurs favorisants

Les personnes au contact des dromadaires ont un risque accru de contracter le MERS-CoV. Les chameaux infectés ne présentent généralement pas de symptômes. Ils peuvent cependant excréter le virus via des écoulements au niveau des yeux ou des narines, dans leurs déjections, dans le lait et l'urine. Le virus est également retrouvé chez les dromadaires infectés dans la viande. De nombreux habitants de la Péninsule arabique consomment du lait de dromadaire non pasteurisé.

Cependant, de nombreux patients atteints de MERS-CoV ne présentent pas de contact avec des dromadaires. De fait, la majorité des cas, imputables à une transmission d'homme à homme, ont été recensés dans le cadre d'infection hospitalière, autrement dans un cadre nosocomial. C'est donc un manquement aux règles standard de lutte contre les infections en centres de soins qui est à l'origine d'un grand nombre d'infections secondaires.

L'OMS s'attend à ce que de nouveaux cas de MERS-CoV continuent à être notifiés au Moyen-Orient et estime probable que des touristes, voyageurs, travailleurs migrants et pèlerins puissent contracter l'infection après avoir été exposés à un dromadaire infecté (voire un autre animal lors de visites de fermes ou de marchés) ou à une personne elle-même atteinte, notamment par un patient dans un centre de soins.

Les personnes atteintes de diabète, d'insuffisance rénale, de pneumopathie chronique ou d'immunodéficience sont considérées comme particulièrement vulnérables aux formes graves de la maladie en cas d'infection par le MERS-CoV [3,5].

4. Aspects épidémiologiques

Depuis avril 2012, des cas de MERS-CoV ont été identifiés dans les pays suivants dans le Moyen-Orient : la Jordanie, l'Arabie saoudite, le Qatar, les Émirats arabes unis, l'Oman, le Koweït, le Yémen, le Liban et l'Iran.

Plusieurs autres pays ont également signalé des cas de personnes qui ont voyagé au Moyen-Orient : l'Algérie, l'Allemagne, l'Autriche, la Chine, la Corée du Sud, l'Égypte, les États-Unis, la France, la Grèce, Hong Kong, l'Italie, la Malaisie, les Pays Bas, les Philippines, le Royaume-Uni, la Thaïlande, la Turquie et la Tunisie.

La Corée du Sud, la France, l'Italie, le Royaume-Uni et la Tunisie ont aussi signalé des cas de transmission locale parmi des personnes n'ayant pas voyagé au Moyen-Orient.

L'éclosion qui s'est déclarée en mai 2015 en Corée du Sud était la plus importante éclosion de MERS-CoV à l'extérieur du Moyen-Orient [30].

La majorité des cas (environ 75%) ont été rapportés de l'Arabie saoudite (tableau II).

Les cas sont répertoriés selon la date de notification. On observe les deux principaux pics épidémiques en 2015, le plus important en juin (semaines 21 à 24) et le deuxième entre la fin juillet et fin août (semaines 31 à 35) (figure 9).

L'épidémie semble présenter un profil saisonnier, avec une majorité de cas recensés entre les mois de juin et août (Ramadan, période d'Umrah).

L'évolution du nombre de cas d'infection à MERS-CoV rapportés par les autorités nationales et internationales doit être interprétée en tenant compte des aspects suivants:

- L'existence d'une sensibilisation internationale pour la détection des cas sporadiques. Le prélèvement systématique des contacts pauci/asymptomatiques des cas avérés pourrait avoir entraîné une augmentation du nombre de cas signalés indépendamment de tout événement épidémique. En outre, la présence antérieure de cas sporadiques ne peut pas toujours être exclue, d'autant plus que le MERS-CoV ne se manifeste pas toujours par des formes cliniquement sévères;

▪ De la diversité des pratiques de cette détection selon les pays. En effet, par exemple, en Arabie saoudite tous les patients admis en unité de soins intensifs avec un tableau de détresse respiratoire sont systématiquement testés pour la recherche de virus MERS-CoV depuis 30 Octobre 2012. Dans d'autres pays du Moyen-Orient, les pratiques épidémiologiques pourraient être différentes;

▪ L'existence de foyers épidémiques, notamment hospitaliers, de taille importante comme en Arabie saoudite, qui a contribué à une forte augmentation des notifications des cas, en particulier entre avril et mai 2013, entre mars et mai 2014 et entre octobre et novembre 2014 et entre mai et juin 2015.

Par ailleurs, la Péninsule arabique est le lieu de grands pèlerinages musulmans. Les pèlerinages du Hadj ont lieu pendant une période précise de l'année, durant laquelle plusieurs millions de pèlerins de tous les pays se rassemblent, en particulier à Médine et à La Mecque.

Le risque d'exportation de la maladie peut donc s'accroître lors du retour des pèlerins dans leurs pays d'origine. Cependant, à ce jour, l'épidémie de MERS-CoV est restée principalement localisée dans la région de la Péninsule arabique.

L'Arabie saoudite, la république de la Corée du sud, les Émirats arabes unis, sont les trois pays rapportant la majorité des cas; le nombre de cas exportés représente une proportion faible du nombre de cas déclarés par l'OMS. Par ailleurs, la transmission autochtone secondaire, à partir de cas exportés, est restée très limitée, et a été documentée pour 2 cas en France, 3 cas en Allemagne, 1 cas en Italie 3, 1 cas en Thaïlande cas en Tunisie, 2 cas en Algérie et 4 cas au Royaume-Uni (tableau II) [31,32].

Tableau II: Nombre de cas de MERS-COV par pays et années [31].

Pays	Années				Total
	2012	2013	2014	2015	
Arabie Saoudite	5	136	379	217	1037
République de la Corée	0	0	0	185	185
Émirats arabes unis	0	12	57	7	76
Qatar	0	7	2	4	13
Jordanie	2	0	10	0	12
Oman	0	1	1	4	6
Iran	0	0	5	1	6
Royaume-Uni	1	3	0	0	4
Allemagne	1	1	0	1	3
Koweït	0	2	1	0	3
Tunisie	0	3	0	0	3
Algérie	0	0	2	0	2
France	0	2	0	0	2
Pays-Bas	0	0	2	0	2
Philippines	0	0	0	2	2
Etats-Unis d'Amérique	0	0	2	0	2
Italie	0	1	0	0	1
Autriche	0	0	1	0	1
Chine	0	0	0	1	1
Egypte	0	0	1	0	1
Grèce	0	0	1	0	1
Liban	0	0	1	0	1
Malaisie	0	0	1	0	1
Thaïlande	0	0	0	1	1
Turquie	0	0	1	0	1
Yémen	0	0	1	0	1
Total	9	168	768	423	1368

IV. Mécanisme physiopathologique

A ce moment il est difficile de décrire ou de prévoir la pathologie de MERS-CoV. Premièrement, Parce qu'il n'y a pas des rapports sur les autopsies des cas humains mortels, l'analyse des échantillons de tissus des patients est nécessaire pour une meilleure compréhension des sites d'infection. Malheureusement, aucun des échantillons de tissus sont disponibles, essentiellement pour des raisons culturelles et religieuses. Deuxièmement, pour acquérir plus de connaissances de MERS-CoV chez l'homme, d'autres études sont nécessaires dans les modèles animaux qui pourraient fournir des informations sur la dynamique de réplication, la clinique, les lésions histologiques et le tropisme cellulaire. Troisièmement, les patients atteints de MERS-CoV ont des diverses conditions pré-existantes, et il peut donc être difficile d'obtenir des réponses précises à partir de ces études.

D'autre part, la comparaison de l'épidémiologie, les manifestations cliniques et la réponse de la cellule hôte à l'infection MERS-CoV avec les autres coronavirus humains notamment le SRAS-CoV peut apporter un éclairage supplémentaire sur la pathologie de MERS-CoV [34].

1. Réponses immunitaires innées

Les réponses immunitaires innées sont les mécanismes de défense de l'hôte contre l'exposition primaire de microbes pathogènes. Ces réponses immunitaires innées comprennent un ensemble très sophistiqué de voies qui est doté d'une capacité unique de distinguer le soi du non-soi. La reconnaissance du non-soi conduit au déclenchement et à l'orchestration coordonnée de molécules pour contrer le microbe envahisseur.

Le succès relatif de ces réponses immunitaires innées initiales conduit à la génération de réponses immunitaires à médiation humorale et cellulaire ce qui limite et élimine le plus souvent le microbe envahisseur.

Les coronavirus sont reconnus par le système immunitaire par le biais de l'activation des récepteurs de reconnaissance cytosolique et membranaux (MDA-5 et RIG-1). Cette activation déclenche IRF 3 qui conduit à la production d'IFN α . L'IFN active les effecteurs antiviraux comme les cellules T CD8⁺ permettant la clairance virale.

En absence de reconnaissance, la diminution de l'IRF 3 est associée à une baisse de la production d'IL12 et d'IFN γ . En outre La production d'IL10 supprime la sécrétion d'IFN γ conduisant à une diminution de prolifération des lymphocytes T CD8 et à une réplication virale accrue (figure 10) [35].

MERS-CoV infecte et se réplique dans les macrophages dérivés de monocytes humains (MDM) et l'induction de cytokines dans ces cellules contribuent à la pathogenèse. En outre, dans MDM, MERS-CoV prolifère l'expression de molécule MHC de classe I et la co-stimulation conduisant à une activation de la réponse immunitaire [36].

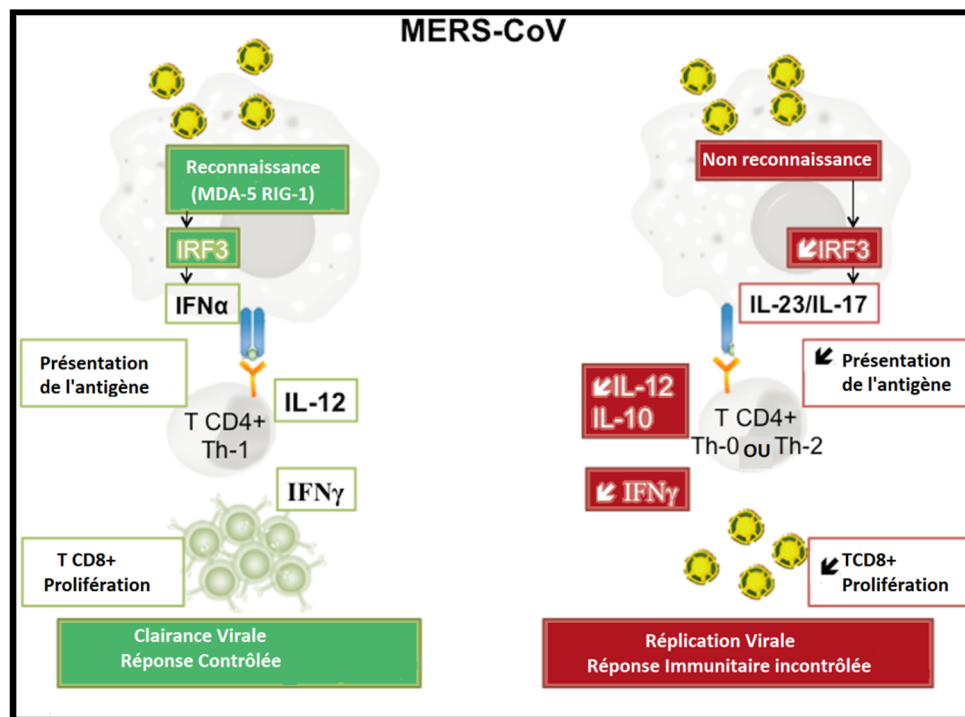


Figure 10: Représentation schématique des réponses immunitaires à Mers-CoV [35].

2. Pathogenèse de MERS-COV

2.1. Entrée du virus et cellules cibles

L'interaction entre les coronavirus et la cellule hôte est médiée par la liaison de la protéine virale (S) à des récepteurs cellulaires spécifiques de l'hôte [37]. Jusqu'à présent, deux récepteurs ont été identifiés pour coronavirus humains: CD13, utilisée par hCoV-229E [38] et ACE2, utilisée par hCoV-NL63 et SRAS-CoV [39,40]. Peu de temps après la signalisation des premiers cas de MERS-CoV, les scientifiques ont tenté d'identifier le récepteur cellulaire utilisé par ce nouveau virus et d'étudier si MERS-CoV utilise le même récepteur que SRAS-CoV, c-à-dire ACE2, pour entrer dans la cellule [41].

Les résultats ont conduit à la conclusion que MERS-CoV utilise la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) (aussi connu par CD26) [42], un récepteur exprimé sur les cellules du tractus respiratoire, les reins, l'intestin et le foie et plus précisément sur les cellules non ciliées de l'épithélium bronchique ce qui explique pourquoi les échantillons prélevés dans les voies respiratoires inférieures telles que les liquides de lavage bronchoalvéolaire, les expectorations et l'aspiration endotrachéale, présentent des charges virales les plus élevées. Le tropisme suggéré de MERS-CoV pour les cellules des voies respiratoires, les reins et l'intestin est en corrélation avec la détection du virus dans les prélèvements respiratoires, des aspirations trachéales, crachats, l'urine et les selles des patients. Cette large gamme de tropisme tissulaire humain affiché par MERS-CoV (plus large que celle de tous les autres coronavirus humains) pourrait expliquer le taux élevé de mortalité des patients infectés [42-44].

2.2. Syndrome de détresse respiratoire aiguë

Les alvéoles du poumon sont le lieu où les échanges gazeux se produisent, fournissant de l'oxygène au sang qui coule à travers les capillaires de la membrane alvéolaire. Les parois alvéolaires sont composées de pneumocytes de type I et II, ainsi que les macrophages alvéolaires. Les pneumocytes de Type I couvrent 95 % de la surface alvéolaire et permettent les échanges gazeux avec le sang dans les capillaires du poumon. Les Pneumocytes de type II sont les progéniteurs des pneumocytes de type I, et sont également responsables de la génération de surfactant pulmonaire. L'infection par le SRAS-CoV provoque une

desquamation des pneumocytes chez l'homme et les souris, contribuant à un dysfonctionnement alvéolaire, œdème et hémorragie.

Les macrophages alvéolaires jouent un rôle essentiel dans la surveillance de l'environnement local et inhibent une réaction immunitaire excessive, bien que cette inhibition peut aussi bloquer une réponse efficace à l'infection par le SRAS-CoV. Les fonctions de ce type de cellules sont essentielles dans le maintien de l'équilibre entre l'inflammation, la coagulation et la cicatrisation.

Chez les patients atteints de SDRA, l'inflammation incontrôlée, l'accumulation de liquide et le développement de fibrose sévère compromettent les échanges gazeux et entraînent une insuffisance respiratoire. SRAS-CoV et influenza infectent les pneumocytes de type I et II dans le poumon. Les patients atteints de SDRA présentent une diminution des niveaux de tensioactifs et une augmentation consécutive de la tension de surface ce qui réduit la capacité du poumon à se dilater et à se contracter pendant la respiration normale; il augmente aussi le risque d'effondrement pulmonaire pendant l'expiration, ce qui produit une dysfonction respiratoire.

L'infection par le SRAS-CoV chez les souris et l'homme se caractérise par une rupture de l'intégrité de la membrane alvéolaire, provoquant une accumulation d'exsudats fluides dans les espaces alvéolaires, une réponse irrésistible de cytokine, des graves lésions du tissu pulmonaire et une insuffisance respiratoire.

Cependant, il existe des preuves limitées pour le développement de la fibrose dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) induite par MERS-CoV [45].

2.3. Lymphopénie

Une lymphopénie est notée dans la plupart des patients atteints de MERS-CoV, (également remarqué dans les infections à SRAS-CoV). Cela est dû à la séquestration des cellules immunitaires induite par les cytokines et la libération et l'induction de la protéine chimiotactique de monocyte-1 (MCP-1) et l'interféron-gamma-inducible protéine-10 (IP-10), qui suppriment la prolifération des cellules myéloïdes progénitrices humaines [45].

V. Manifestations cliniques

Le tableau clinique de l'infection par MERS-CoV est variable, allant de l'absence de symptômes (cas asymptomatiques) à des symptômes respiratoires bénins, voire une maladie respiratoire aiguë grave ou un décès.

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. Environ 36% des cas notifiés d'infection par le MERS-CoV ont abouti au décès du patient [24].

1. Période d'incubation

La période d'incubation chez les cas exposés se situe entre 5,5 et 6,5 jours, et les données scientifiques suggèrent qu'elle ne dépasse pas 14 jours. Les patients peuvent transmettre le virus une fois la maladie déclarée. Nous ne savons pas encore combien de temps le patient est contagieux. Nous ne savons pas non plus précisément si une personne infectée ne développant pas de symptômes est contagieuse [47,48].

2. Signes et Symptômes

2.1. Syndrome initial

La maladie commence par une fièvre le symptôme le plus fréquent avec une température supérieure à 38°C, des frissons, céphalées, des myalgies et des arthralgies, et de la toux suivies par une dyspnée.

Les manifestations cliniques initiales ne sont pas toujours typiques d'infection respiratoire aiguë fébrile sévère. Au début de l'évolution, une proportion non négligeable de patients peut ne pas avoir des symptômes cliniques [49]

2.2. Signes respiratoires

Un large spectre clinique de l'infection MERS-CoV a été rapporté allant d'une infection asymptomatique à une maladie aiguë des voies respiratoires supérieures, une pneumonie rapidement progressive, essoufflement, insuffisance respiratoire, choc septique et défaillance multiviscérale ayant entraîné la mort.

2.3. Signes digestifs

Ils peuvent être présents et non évocateurs, notamment la diarrhée, des vomissements, des nausées et des douleurs abdominales.

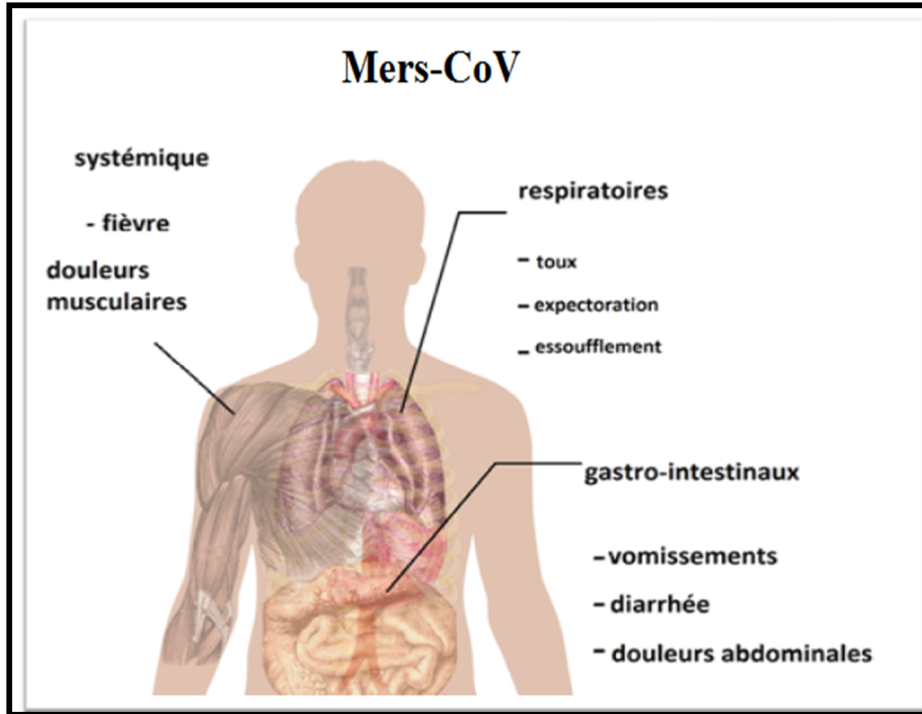


Figure 11: Principaux symptômes de MERS- CoV [50].

2.4. Autres symptômes

D'autres symptômes peuvent inclure des maux de gorge, rhume, malaise des étourdissements. Parmi les complications, on note un syndrome respiratoire aigu sévère et une insuffisance rénale aiguë.

La plupart des cas MERS-CoV ont été signalés chez les adultes (âge médian de 50 ans environ, avec une prédominance masculine), bien que les enfants et les adultes de tous âges ont été infectés. Les formes graves sont plus souvent constatées chez des personnes immunodéprimées, ou ayant des pathologies chroniques sous-jacentes comme un diabète, une insuffisance cardiaque ou respiratoire. Les formes cliniques graves associent un syndrome de détresse respiratoire aiguë, et parfois une insuffisance rénale aiguë. Avec nécessité fréquente

de recours à l'oxygénothérapie transmembranaire extracorporelle (ECMO) et à la dialyse [51].

2.5. Évolution clinique

Chez les patients atteints de MERS-CoV, la durée médiane entre l'apparition de la maladie et l'hospitalisation est d'environ 4 jours. Chez les patients gravement malades, la durée médiane entre l'apparition et l'admission en unité soins intensifs (USI) est d'environ 5 jours, et le délai de la mort apparaît après environ 12 jours. Dans une série de 12 patients en soins intensifs, la durée de la ventilation mécanique était de 16 jours, et la durée de séjour dans l'unité de soins intensifs était de 30 jours, avec une mortalité de 58% à 90 jours. Les résultats radiographiques peuvent inclure des densités unilatérales ou bilatérales inégales ou opacités, des infiltrats interstitiels, une consolidation, et des épanchements pleuraux. Une progression rapide à l'insuffisance respiratoire aiguë, SDRA, une hypoxémie réfractaire, et des complications extra-pulmonaires (lésion rénale aiguë, hypotension, inflammation hépatique, choc septique) [52,53].

VI. Diagnostic biologique

1. Phase pré analytique

1.1. Types de prélèvements

1.1.1. Prélèvements respiratoires

Les prélèvements respiratoires doivent être effectués en adéquation avec le tableau clinique et doivent être réalisés si possible dès l'admission du patient pour permettre d'identifier rapidement les cas confirmés d'infection à MERS-CoV et de mettre en place au plus vite les mesures pour éviter l'installation d'une chaîne de transmission sur le territoire; et ils doivent comprendre à la fois des prélèvements des voies respiratoires basses qui ont démontré une meilleure sensibilité pour la recherche du MERS-CoV et des prélèvements des voies respiratoires hautes dits « naso-pharyngés », plus adaptés à la recherche des autres virus respiratoires.

Chez les patients non intubés/non ventilés, des échantillons des voies respiratoires basses peuvent être obtenus lors d'un effort de toux, une expectoration provoquée ou par aspiration trachéale.

Pour les enfants, le recueil d'une expectoration étant très difficile, on réalisera une aspiration naso-pharyngée immédiatement après une séance de kinésithérapie respiratoire (expectoration provoquée).

Chez les patients dont l'état clinique a nécessité une intubation, le prélèvement des voies respiratoires basses est idéalement un lavage broncho-alvéolaire effectué sous fibroscopie ou à défaut un autre prélèvement profond (prélèvement distal protégé, aspiration trachéale, mini-lavage alvéolaire dirigé par fibroscopie ou aveugle).

Dans tous les cas, lors de ces prélèvements, les professionnels de santé doivent respecter strictement l'application des mesures d'hygiène, précautions complémentaires de type « air » (en particulier le port d'un appareil de protection respiratoire FFP2 pour le soignant) et de type « contact » [50].

Les prélèvements naso-pharyngés doivent être réalisés avec un kit dédié aux prélèvements de virus respiratoires, constitué d'un écouvillon et d'un milieu de transport.

Il faut incliner la tête du patient, introduire l'écouvillon profondément dans la narine parallèlement au plancher du palais, bien frotter les parois pharyngées suffisamment haut dans chaque narine avec l'écouvillon puis plonger ce dernier dans le milieu de transport, casser la tige et bien refermer le tube [54].

1.1.2. Prélèvements de selles

Les prélèvements de selles ou écouvillonnage rectal seront réalisés en cas de diarrhée en respectant strictement l'application des mesures d'hygiène de type « contact ».

1.1.3. Prélèvements sanguins

Un prélèvement de sang sur tube sec sera systématiquement réalisé, accompagné si possible d'un prélèvement sur EDTA. Les précautions d'usage doivent également s'appliquer dans ce cas, car l'existence d'une virémie a été démontrée chez certains patients [50].

1.2. Conservation des échantillons

Les échantillons prélevés dans les voies respiratoires soit inférieures soit supérieures doivent être conservés de la manière suivante avant leur transport au laboratoire :

- Les spécimens doivent être conservés dans de la glace et transportés au laboratoire dès que possible.
- Pour des périodes de moins de 24 heures, la plupart des spécimens peuvent être gardés à une température de 2-8 °C plutôt qu'être congelés;
- Dans le cas où les tests sont retardés de plus de 24 heures, il faut donc envisager la congélation des spécimens en utilisant de la glace sèche ou en les conservant à une température de -70 °C dès que possible après prélèvement [55].

1.3. Transport des prélèvements

Au sein de l'établissement, tous les échantillons biologiques respiratoires (superficiels ou profonds), de sang, de selles, d'urines ou autres des patients classés « cas possibles » doivent être acheminés au laboratoire sous triple emballage (figure 12). Qui comprend:

- Un emballage primaire qui contient les spécimens;

- Un emballage secondaire, qui peut avoir la capacité de contenir plusieurs conteneurs primaires;
- Un emballage externe qui protège les conteneurs de l'intérieur pendant le transport [55].

Ces dispositifs, de même que les kits de prélèvements, doivent être disponibles facilement dans les services à risque de recevoir ce type de patients. Le transport par pneumatique doit être proscrit [50].

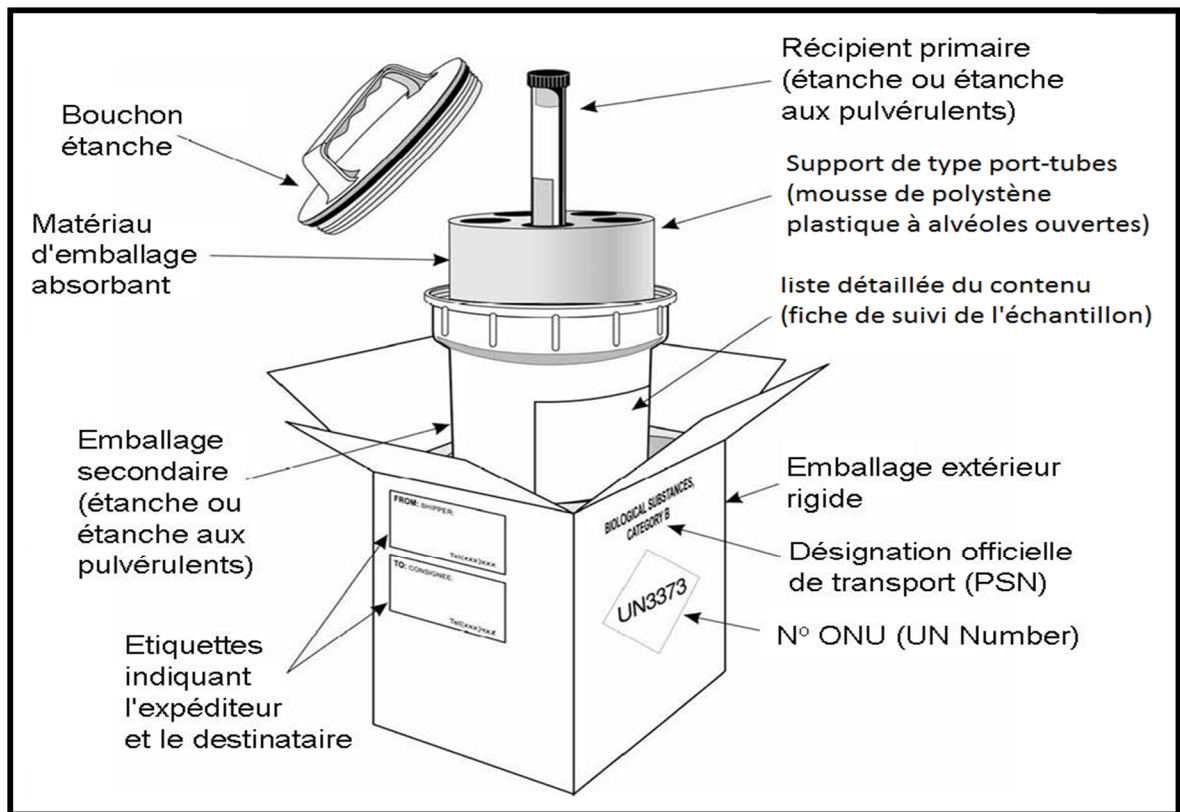


Figure 12: Diagramme d'emballage des échantillons cliniques [55].

2. Tests moléculaires

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 (RT-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 cycle de RT-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 tests par RT-PCR conçus pour la détection de routine 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) et le cadre de lecture ouvert 1a (ORF 1a). 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 CDC des États-Unis d'Amérique ont mis au point des épreuves de RT-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.

À ce jour, ces épreuves de RT-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).

Lorsque les résultats de deux épreuves par RT-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 RT-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.

Quatre coronavirus humains endémiques (HCoV) sont connus pour causer des infections des voies respiratoires d'intensité légère à modérée. Il s'agit des bêtacoronavirus HCoV-OC43 et HCoV-HKU1, et des alphacoronavirus HCoV-229E et HCoV-NL63. Ces virus peuvent être détectés au moyen de dosages par PCR multiplex pour agents pathogènes respiratoires disponibles dans le commerce. Il est important de ne pas confondre des résultats positifs pour ces virus avec la présence du MERS-CoV.

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;
- ✓ 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.

Un cas pour lequel le résultat par RT-PCR est positif pour une seule cible spécifique sans autre épreuve, mais qui a des antécédents d'exposition potentielle et des signes cliniques compatibles, est considéré comme un cas probable (figure 13) [56].

3. Tests sérologiques

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 immun enzymatique (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 micro-neutralisation [56]

3.1. Méthode immuno-enzymatique ELISA (Enzym linked immunosorbent assay)

C'est un test de dépistage utilisé pour détecter la présence et la concentration d'anticorps spécifiques qui se lient à une protéine virale. Les échantillons de sérum doivent être prélevés pendant la phase aiguë de la maladie et répétées au cours de la phase de convalescence (> 3 semaines après l'échantillon initial ont été recueillies).

Il permet d'obtenir des résultats en quelques heures. Si un échantillon clinique est déterminé positif, il faut utiliser ensuite le test IFI et / ou test de micro-neutralisation pour confirmer le résultat positif [57].

3.2. Test d'immunofluorescence indirecte (IFI)

C'est un test de confirmation dans lequel des anticorps spécifiques, s'ils sont présents dans le sang de la personne, se fixent aux cellules infectées par les virus fixées sur une lame en verre.

Ces anticorps fixés sont détectés en ajoutant un anticorps secondaire marqué avec un composé qui les rends brillants d'une couleur vert pomme lorsqu'on les examine sous un microscope spécial. Cet anticorps secondaire se lie à des anticorps qui sont présents dans le sang et sont fixés sur les cellules infectées par le virus. Les résultats d'IFI peuvent également être obtenus en quelques heures. Si un échantillon clinique est positif à la fois par ELISA et IFI, l'échantillon est déterminé à être positif. Si un échantillon clinique est positif par ELISA mais indéterminé ou négatif par IFI, Il faut effectuer ensuite un test de confirmation supplémentaire [57].

Ce test peut générer des résultats faux positifs en raison de la co-circulation mondiale des quatre coronavirus humains (HCoV) hCoV savoir-NL63, hCoV-OC43, hCoV-229E et hCoV-HKU. La réactivité croisée aux protéines virales conservées limite l'utilisation de ces IFIs à base de virus entiers, surtout que des anticorps contre les coronavirus dans d'un genre sont généralement connus par la réaction croisée [58].

3.3. Test de micro-neutralisation

L'essai de microneutralisation est un test de confirmation très spécifique utilisée pour mesurer les anticorps neutralisants, ou des anticorps capables de neutraliser le virus. Cette méthode est considérée comme le «gold standard» pour la détection d'anticorps spécifiques dans les échantillons de sérum. Cependant, par rapport à l'IFI et ELISA, le dosage de microneutralisation nécessite au moins 5 jours. Si un échantillon clinique est positif par ELISA, indéterminé par IFI, et positif par microneutralisation, l'échantillon est déterminé à être positif.

Si un échantillon clinique est positif par ELISA, indéterminée ou négative par IFA et négatif par microneutralisation, l'échantillon est déterminé à être négatif [59].

3.4. Analyse Western Blot

Pour l'analyse de Western blot un hexa-histidine purifié 6 (His) et des nucléoprotéines marquées (NPs) de Mers-CoV, sont soumis à une électrophorèse sur gel de polyacrylamide à 12% de dodécyl de sodium (SDS-PAGE) et ils sont transférés sur des membranes de nitrocellulose de 0,22 mm. Ces membranes sont bloquées avec 5% de lait écrémé dans une solution saline tamponnée et ensuite elles sont incubées avec des sérums immuns anti-MERS-CoV de souris NP à 37 °C pendant 60 min. L'interaction antigène-anticorps est détectée avec une dilution de 1/4000 de peroxydase raifort (HRP), conjuguée au IgG anti-souris et révélée par la 3,3', 5,5'-tétraméthylbenzidine (TMB) système des substrats liquide pour membranes [60].

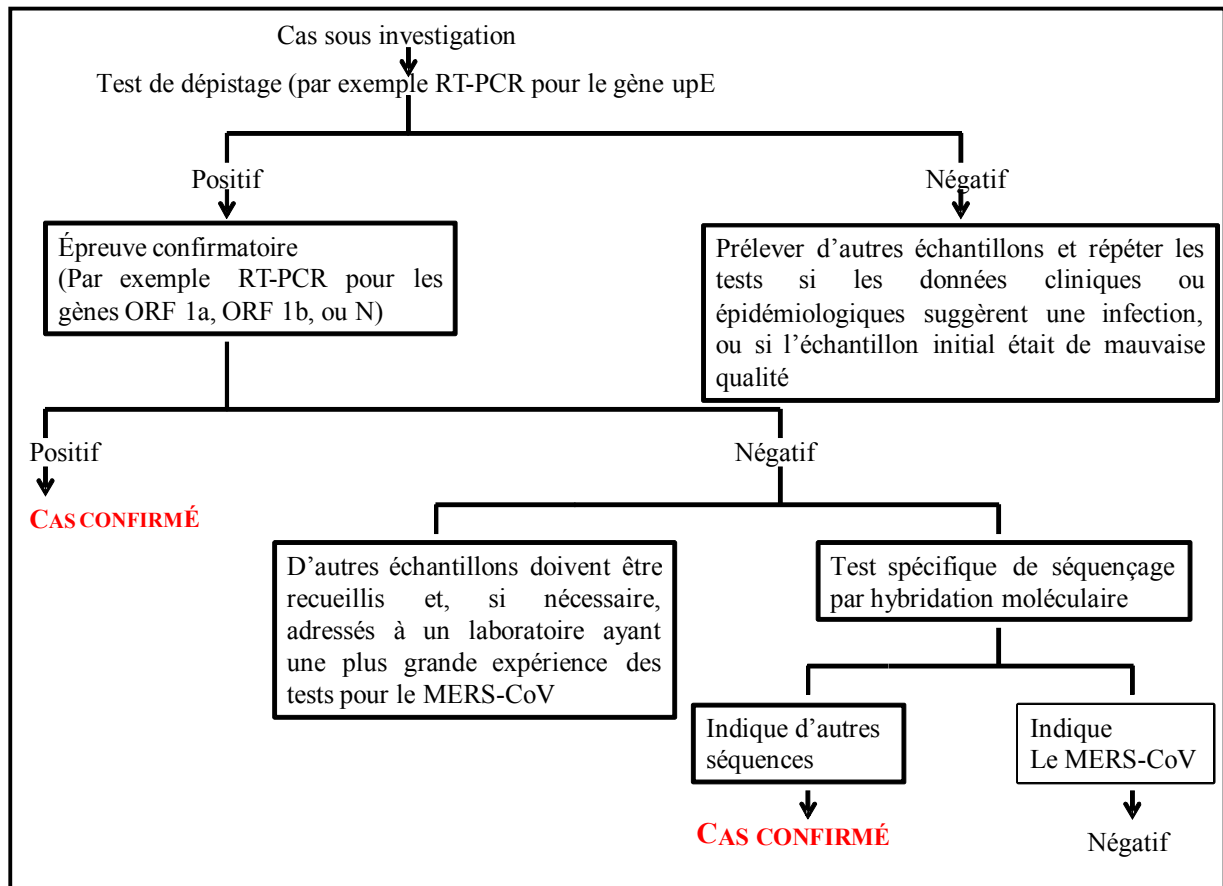


Figure 13: Algorithme pour tester des cas sous investigation pour le MERS-CoV par RT-PCR

[56].

VII. Traitement

Tout patient suspect de présenter une infection à coronavirus 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 l'épidémie.

Dans tous les cas, un traitement symptomatique associant un repos au lit, une bonne hydratation, voire une oxygénation est nécessaire. La prescription d'antibiotique n'est indiquée qu'en cas de surinfection.

Pour les mesures de réanimation, l'accent doit être mis sur le maintien d'une bonne fonction respiratoire et rénale. En cas d'insuffisance respiratoire aiguë, l'oxygénation par membrane extracorporelle augmente le taux de survie de manière significative.

1. Arrivée/transfert du patient

- Avertir le service et/ou l'institution destinataire avant le transport/transfert du patient;
- Limiter le nombre d'examens aux besoins essentiels et les programmer en fin de consultation;
- Lors de tout déplacement, le patient porte un masque ultrafiltrant FFP2 (ou chirurgical selon la tolérance);
- Dans les lieux d'attente, le patient doit être séparé géographiquement des autres patients;
- Les transporteurs doivent revêtir le masque ultrafiltrant FFP2, une paire de gants et une blouse à usage unique pour tout transport;
- Mettre le patient dans une chambre d'hospitalisation à pression négative avec SAS;
- Les portes doivent être systématiquement fermées pour éviter les appels d'air;
- Favoriser le matériel à usage unique;
- Limiter le stock de matériel en chambre au strict minimum ;
- Le matériel de soins à usage multiple ne doit en aucun cas sortir de la chambre sans un traitement préalable adapté;
- Le nombre de visiteurs doit être limité. Ils peuvent entrer dans la chambre après s'être informés sur les mesures à prendre, auprès des soignants (tenue) [61].

2. Traitement symptomatique

À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement spécifique aux personnes infectées par le MERS-CoV. Le traitement est symptomatique, fondé sur l'état clinique du patient. Les symptômes bénins peuvent être traités avec des médicaments non spécifiques pour soulager le patient (Antipyrétiques, analgésiques, antitussifs etc...)

Les formes graves peuvent nécessiter en urgence la mise en route de mesures de réanimation comme l'oxygénation voire la ventilation assistée précoce, la dialyse pour insuffisance rénale.

Plusieurs options plausibles de traitement (plasma convalescent, immunoglobuline intraveineuse, interféron, inhibiteur de protéase du VIH, ribavirin, corticostéroïdes, nitazoxanide et thérapies combinées) ont été décrites et évaluées: leurs bénéfices restent incertains par manque de preuves de leur efficacité. Les seuls traitements conseillés restent les traitements symptomatiques, ainsi que des traitements de soutien au besoin [62].

3. Traitement antiviral de MERS-CoV

3.1. Ribavirine et interféron alfa-2b

L'interféron alpha-2b est une substance que le corps produit spontanément quand il est agressé par un virus.

La ribavirine est un analogue nucléosidique de synthèse, qui a montré in vitro une activité à l'égard de certains virus à ADN et à ARN.

La combinaison de ces deux médicaments (habituellement utilisés dans le traitement de l'hépatite C) a permis de limiter la multiplication du coronavirus (MERS-CoV) chez des singes macaques rhésus (le seul animal servant de modèle d'étude de la maladie humaine). Une combinaison qui a également freiné les réactions d'inflammation et réduit le risque de pneumonie chez les singes traités par comparaison avec ceux non traités.

Le traitement antiviral est généralement recommandé pendant les 10-14 jours chez les patients atteints d'une infection à MERS-CoV.

Par ailleurs, ces médicaments provoquent des effets indésirables. L'interféron entraîne des maux de tête, de la fièvre, des courbatures et des douleurs. Il est aussi responsable d'irritabilité et de dépressions qui peuvent avoir de graves conséquences. Quant au ribavirine, il peut être responsable d'une anémie et générer une fatigue invalidante.

Dans les cas où il est difficile d'utiliser la ribavirine pour le traitement antiviral, un régime de combinaison d'interféron de type 1 + lopinavir / ritonavir doit être considéré en premier [63,64].

3.2. Autres médicaments

L'acide mycophénolique, la chloroquine, la chlorpromazine et le lopéramide ont un effet antiviral contre le MERS-CoV [63].

4. Plasma convalescent

Le plasma convalescent pourrait être administré expérimentalement pour les patients atteints de graves infections à MERS-CoV réfractaires aux médicaments antiviraux. Le moment approprié pour son administration chez les patients infectés par le MERS-CoV est de 14 jours après l'apparition de la maladie [64,65].

5. Autres traitements adjuvants

5.1. Corticoïdes

Beaucoup de patients atteints de maladies graves ont été traités avec des corticostéroïdes à haute dose systémiques, qui était destiné à inverser la progression de détresse respiratoire et de prévenir la fibrose pulmonaire [66].

Cependant, L'utilisation à long terme de stéroïdes à haute dose peut provoquer des effets nocifs tels que le développement d'infections opportunistes, la nécrose vasculaire, des infections bactériennes secondaires, et puisque son efficacité n'a pas été clairement démontrée pour le SRAS-CoV, son utilisation en routine chez les patients MERS-CoV doit être évitée [67].

5.2. Immunoglobuline intraveineuse

Comme il ya un manque de preuves de l'efficacité de l'immunoglobuline intraveineuse (IgIV), son utilisation en routine pour le traitement de Mers-Cov est déconseillée. En outre,

dans des rares occasions, IgIV peut conduire à une insuffisance rénale aiguë ou de thrombose [64].

5.3. Traitement antibiotique

Certains patients ventilés mécaniquement ont été compliquées par la pneumonie bactérienne secondaire, qui a été causée par *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, ou *Acinetobacter spp*. Un traitement antibactérien pour la pneumonie bactérienne combinée devrait être déterminé en fonction de l'état clinique du patient [64].

VIII. Prévention [68].

Plusieurs stratégies simultanées devraient être utilisées pour prévenir la propagation de Mers-CoV. Les mesures de contrôle des infections sévères et la bonne utilisation des équipements de protection individuelle sont essentielles pour prévenir la transmission aux personnels de la santé. En outre, les individus qui ont été exposés au virus doivent être surveillés, afin qu'ils puissent être identifiés rapidement si les signes et les symptômes se développent. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe aucun vaccin approuvé pour prévenir la maladie.

1. Principes des stratégies de prévention et de lutte contre les infections associées aux soins de santé :

La réussite de la prévention de l'amplification des infections par le MERS-CoV liées aux soins de santé repose sur la mise en œuvre complète des composantes essentielles des programmes de prévention et de lutte contre les infections. La plupart des transmissions se produisent lorsqu'aucune précaution élémentaire de lutte contre les infections n'est prise et avant l'identification d'un cas suspect ou confirmé; l'application systématique de mesures pour éviter la propagation des infections respiratoires aiguës lors de la prise en charge de patients symptomatiques est donc essentielle pour réduire la propagation des infections respiratoires aiguës dans les établissements 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'EPI.

1.1. 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 (et donc les risques potentiels) 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 administratifs, la formation des agents de santé, la mise à disposition de salles d'attente pour les personnes malades et le placement des patients hospitalisés, la surveillance de l'observance des agents de santé, et des mécanismes à mettre en place pour apporter des améliorations le cas échéant.

1.2. Contrôles environnementaux et techniques

Ils 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.

2. Précautions pour la prévention et la lutte contre les infections :

2.1. Précautions standards

2.1.1. Hygiène des mains

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 si elles sont visiblement souillées ou l'utilisation d'une solution hydroalcoolique (annexe 1 et 2).

Lorsqu'on soigne plusieurs patients dans une même salle, il est essentiel d'avoir terminé les soins à dispenser à un patient avant de passer au suivant et de pratiquer l'hygiène des mains avant de les toucher.

2.1.2. Port d'équipements de protection individuelle

Avant d'entrer dans les chambres ou zones d'isolement, porter l'EPI comme indiqué, en respectant la séquence illustrée (annexe 3 et 4):

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 propre et jetable pour couvrir les vêtements et la peau exposée.
- ✓ Des gants propres.
- ✓ Le port d'un appareil de protection respiratoire est recommandé pendant la réalisation d'interventions médicales générant des aérosols sur des patients soupçonnés d'être infectés par le MERS-CoV ou chez qui l'infection est confirmée.

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.

2.2. Précautions supplémentaires pour la prévention et la lutte contre les infections lors de la prise en charge de cas d'infection respiratoire aiguë

En plus de la précaution 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.

2.3. Précautions pour la 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 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;
- 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;
- 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.

2.4. Précautions pour la prévention et la lutte contre les infections lors de la prise en charge de cas probables ou confirmés de MERS-CoV:

Tous les échantillons prélevés à des fins d'investigation en laboratoire doivent être considérés comme potentiellement infectieux et les agents de santé qui effectuent les prélèvements ou qui transportent les échantillons cliniques doivent appliquer strictement les précautions standard pour minimiser le risque d'exposition à des agents pathogènes.

- Les agents de santé qui effectuent les prélèvements doivent porter un EPI approprié.
- Le personnel qui transporte les échantillons doit être formé aux pratiques de manipulation sûre et aux procédures de décontamination des résidus.
- Les échantillons doivent être placés dans des poches à échantillons étanches (emballage secondaire) munies d'un compartiment séparé à fermeture étanche pour accueillir l'échantillon, avec l'étiquette du patient apposée sur le récipient contenant l'échantillon (récipient primaire) et un formulaire de demande d'analyses clairement rédigé.
- Les laboratoires de l'établissement de santé doivent respecter les pratiques de sécurité biologique appropriées et les exigences de transport propres au type d'organisme manipulé.
- Les échantillons doivent être apportés en mains propres lorsque c'est possible et ne pas utiliser de systèmes à tube pneumatique pour le transport des échantillons.
- Le formulaire de demande d'analyses doit mentionner le nom de l'infection respiratoire aiguë (suspectée) potentiellement dangereuse.

IX. Recommandations de l'OMS à propos du MERS-CoV

1. Pour les pèlerins se rendant en Arabie Saoudite [69]

1.1. Mesures à prendre avant 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.

1.2. Mesures à prendre pendant le Hadj:

On conseillera chez les voyageurs ayant une maladie respiratoire aiguë importante, accompagnée de fièvre et de toux (suffisamment graves pour entraver les activités quotidiennes habituelles), on conseillera de:

▪ Limiter le plus possible leurs contacts avec les autres, de manière à prévenir leur contamination;

- Se couvrir la bouche et le nez avec un mouchoir en papier lors des accès de toux et des éternuements, de se débarrasser de ce mouchoir avec les ordures et de se laver ensuite les mains ou, si cela est impossible, de tousser ou d'éternuer dans le haut des manches de leurs vêtements, et non dans leurs mains;
- Signaler la situation au personnel médical accompagnant le groupe ou aux services de santé locaux.

1.3. Mesures à prendre après le Hadj:

- Aviser les pèlerins retournant dans leur pays ayant contracté une maladie respiratoire aiguë importante, accompagnée de fièvre et de toux (suffisamment graves pour entraver les activités quotidiennes habituelles) dans les deux semaines suivant leur retour, ils devront demander un avis médical et prévenir immédiatement les autorités sanitaires locales.
- Aviser les personnes ayant eu des contacts étroits avec un pèlerin ou un voyageur atteint d'une maladie respiratoire aiguë importante accompagnée de fièvre et de toux (suffisamment grave pour entraver les activités quotidiennes habituelles) et qui eux-mêmes contractent une telle maladie, de notifier ces faits aux autorités sanitaires locales pour faire l'objet d'une surveillance en tant que cas potentiel de MERS-CoV.
- Alerter les praticiens et les établissements de soins sur la possibilité d'une infection à MERS-CoV chez les voyageurs revenant de pèlerinage avec une infection respiratoire aiguë, notamment lorsqu'ils présentent de la fièvre et de la toux ainsi qu'une affection touchant le parenchyme pulmonaire (pneumonie ou syndrome de détresse respiratoire aigu, par exemple). Si la présentation clinique oriente vers un diagnostic de MERS-CoV, on procèdera à une recherche en laboratoire de ce virus, conformément à la définition de cas de l'OMS et on appliquera des mesures pour prévenir et combattre les infections. Les cliniciens devront aussi être prévenus de la possibilité de présentations atypiques chez les patients immunodéprimés.

2. Pour les personnes visitant un endroit où se trouvent des chameaux :

Par mesure de précaution, toute personne visitant une ferme, un marché, une étable ou un autre endroit où se trouvent des chameaux et d'autres animaux doit prendre des mesures d'hygiène générale, notamment:

- Laver régulièrement les mains avant et après avoir touché les animaux, et éviter tout contact avec des animaux malades.

- La consommation de produits d'origine animale crus ou mal cuits, y compris le lait et la viande, entraîne un risque élevé d'infection par plusieurs organismes potentiellement pathogènes pour l'homme. Les produits d'origine animale qui ont été cuits ou pasteurisés correctement peuvent être consommés sans danger, mais doivent être manipulés avec précaution pour éviter toute contamination croisée avec des aliments crus.

- Le lait et la viande de chameau sont des produits d'une grande valeur nutritive que l'on peut continuer de consommer dans la mesure où ils ont été pasteurisés, cuits, ou ont subi un autre traitement par la chaleur.

- En attendant que davantage d'informations soient disponibles, les personnes atteintes de diabète, d'insuffisance rénale, de pneumopathie chronique ou d'immunodéficience sont considérées comme particulièrement vulnérables aux formes graves de la maladie en cas d'infection par le MERS-CoV. Il est recommandé à ces personnes d'éviter tout contact avec les chameaux, de ne pas boire de lait cru ou d'urine de chameau et de ne pas consommer de viande mal cuite [24].

X. Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention et la prise en charge de MERS-CoV

Quelle que soient leurs modalités d'exercice, en pharmacie d'officine, dans un hôpital ou un laboratoire d'analyses biologiques, ou encore dans une faculté, les pharmaciens ont parmi leurs missions fondamentales celle d'intervenir pour informer et contribuer à l'éducation pour la santé afin de la préserver, la maintenir ou la rétablir après une maladie.

A ce titre, le pharmacien tisse de nombreux liens avec les patients, le cercle de leurs proches, familles, voisins et quartiers. Membre investi de confiance dans le groupe social, il est un relais de proximité, transmettant de proche en proche des informations fiables, utiles et adaptés, sur des sujets délicats touchants à l'intimité des personnes et aux pratiques additives, légalement réprimées.

Les pharmacies d'officine dans les pays affectés et non affectés par le Mers-CoV sont souvent les premiers points de contact avec le système de santé pour ceux qui ont des préoccupations liées à leur santé ou qui tout simplement sont dans le besoin d'informations et de conseils fiables. Les pharmaciens communautaires ont la responsabilité partagée de:

1. Prévention

Les pharmaciens et peuvent jouer un rôle clé dans la prévention de la propagation du Mers-CoV en:

- Comprenant la nature de la maladie, sa transmission et sa propagation;
- Connaissant les programmes développés au niveau national pour lutter contre l'infection à Mers-Cov
- Informant, conseillant et éduquant la société.

2. Dépistage

Les pharmaciens peuvent jouer un rôle important en matière de santé publique en dépistant et orientant des cas réels présumés en temps opportun et en toute sécurité aux établissements de santé et autorités sanitaires appropriés. Comme les symptômes initiaux de la maladie à Mers-CoV ne sont pas spécifiques à cette maladie et peuvent être confondus avec

ceux d'autres maladies les pharmaciens peuvent aider à dissiper les doutes en demandant à la personne si:

- Elle a visité une zone affectée dans les jours précédents,
- Elle a été en contact avec les dromadaires,
- Elle a été en contact avec une personne malade ou soupçonnée d'être infectée.

3. Orientation

Les pharmaciens peuvent encourager les individus et les familles pour lesquels on suspecte des cas de maladie à Mers-CoV à rechercher un traitement auprès des établissements de santé qui possèdent un environnement et les équipements appropriés pour gérer les patients atteints par le Mers-CoV.

Les pharmaciens et leurs associations peuvent également développer du matériel d'informations (affiches, sites Web, messages texte, alertes d'applications, etc.) pour la communauté, y compris les informations contenues dans ces lignes directrices et toute autre information qui peut être adaptée aux besoins locaux. Ils peuvent également organiser des séances de questions-réponses au sein de la communauté (écoles, centres communautaires, etc.).

Ces fiches de synthèse sont conçues dans un format simple et facile à être imprimée par les pharmaciens et utilisées comme des affiches dans les pharmacies, afin que l'ensemble du personnel pharmaceutique en ait connaissance et les utilise comme source pour tout matériel de sensibilisation.

Les personnes peuvent être inquiètes de voyager dans le même avion, bateau, autobus ou autre véhicule qu'une personne infectée par la maladie à Mers-CoV; elles peuvent contacter leur pharmacie pour en discuter. Il est utile de leur rappeler que le virus ne semble pas se transmettre aisément d'une personne à l'autre, à moins d'un contact étroit.

Les pharmaciens peuvent aussi intervenir dans la sensibilisation sur l'importance du lavage fréquent et adéquat des mains. L'hygiène des mains est essentielle pour prévenir la propagation du virus, et devrait être effectuée en appliquant la technique correcte recommandée par l'OMS en utilisant un savon et de l'eau ou un désinfectant à base d'alcool

pour les mains (les pharmaciens peuvent jouer un rôle en stockant ou en préparant un désinfectant à base d'alcool pour les mains).

XI. Conclusion

Prés de 4 ans s'est écoulé depuis l'apparition de cette nouvelle maladie en Arabie saoudite. Durant cette période, au moins 1600 personnes ont été atteintes par la maladie dans 26 pays différents et plus de 580 en sont mortes. La situation reste cependant préoccupante, en particulier concernant une possible expansion aux pays en voie de développement, incapables d'assurer les mesures sanitaires propres à enrayer l'épidémie. Les connaissances sur le virus sont limitée, car de nombreux aspects épidémiologiques, et cliniques importants restent inconnus et de nombreuses questions restent posées: Quels sont les modes précis de transmission? Et surtout quelle est l'origine de ce nouveau coronavirus pathogène pour l'homme ? Quel est le mécanisme physiopathologique de ce virus ? Ce manque de connaissances entrave le développement d'un traitement médical, des traitements adjuvants, des tests spécifiques de diagnostic, des biomarqueurs, et des vaccins. Pour cela La santé mondiale et communauté scientifique doivent rester vigilants et ne pas sous-estimer la capacité de ce nouveau virus à provoquer une pandémie.

Partie pratique

I. Rôle du laboratoire de Recherche et de Biosécurité P3 de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat dans la lutte contre l'infection à MERS-CoV

Le laboratoire de recherche et de biosécurité P3 est implanté à l'intérieur de l'HMIMV-Rabat. Il est composé de 2 unités fonctionnelles:

1. Unité de biologie moléculaire

Elle comporte 3 salles et est équipée de matériel de dernière technologie pour le diagnostic biologique et la recherche biomédicale appliquée.

Le plateau technique de l'unité de biologie moléculaire comporte, entre autre:

- Deux systèmes de **PCR en temps réel, Light Cycler 2.0® de Roche** et **ABI 7500®** d'AppliedBiosystems qui permettent de détecter et quantifier l'agent cible en moins d'une heure.
- Deux **Thermocycleurs pour PCR** classique, Appollo et ICycler de BioRad.
- Un équipement d'électrophorèse Genepath® de BioRad.

Les applications des techniques de biologie moléculaire en santé humaine sont diverses et nombreuses. La quasi-totalité des examens biologiques fait appel actuellement à la biologie moléculaire. Aussi, le LRB, en collaboration avec les Centres hospitaliers et les laboratoires des hôpitaux nationaux et les services cliniques, développe des tests de diagnostics à base de biologie moléculaire, en fonction des demandes des cliniciens et des priorités sanitaires.

2. Unité de confinement de sécurité biologique 3

Elle est constituée de zones à atmosphère contrôlée, au sein desquelles sont manipulés des prélèvements biologiques infectieux et des agents biologiques de classes 3 responsables de maladies graves comme : la grippe aviaire, le SRAS, l'anthrax, les fièvres hémorragiques virales.

Ce niveau de confinement, en matière de sécurité biologique pour l'homme et l'environnement, est obtenu par la mise en œuvre conjointe de:

- Zone de travail hautement protégé et dépressurisé avec système de double SAS;

- Equipement de haute sécurité biologique (postes de sécurité Microbiologiques de catégorie I et III, autoclave double entrée.....

- Bonne pratiques et procédure de travail correspondant au niveau de sécurité recherché, conformément aux réglementations internationales en vigueur en matière de Biosécurité: Tenue de protection individuelle, usage d'antiseptique de différentes catégories, stérilisation du matériel utilisé, élimination sécurisée des déchets infectieux... etc.

II. Matériels et méthodes

1. Patients

L'étude a porté sur les malades qui ont consulté à l'hôpital et qui sont définis comme étant cas suspect de coronavirus selon les recommandations de l'OMS. Les données démographiques de chaque patient ont été recueillies, à savoir: nom, âge, sexe, profession, nationalité, et épidémiologiques: contact avec une ou plusieurs personnes présentant des symptômes, séjours dans les zones à risque, et cliniques: symptômes, hospitalisation et antécédents médicaux (voir annexe 5).

2. Critères d'inclusion

2.1. Critères cliniques

- Fièvre aiguë $\geq 38^{\circ}\text{C}$,
- Toux,
- Difficulté respiratoire

Au moins un des symptômes suivants: production d'expectoration, maux de tête, congestion nasale, éternuements, fatigue malaise, frissons, myalgie, arthralgie, douleurs thoraciques, perte d'appétit, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales.

2.2. Critères épidémiologiques

Durant les derniers 14 jours avant le début des symptômes:

- Résidence ou voyage dans une région affectée;

- Contact étroit soit avec un cas confirmé ou probable de MERS-CoV, soit avec un voyageur ou un résident présentant tout type de maladie respiratoire et qui revient d'une région affectée.

3. Définition des cas

3.1. Cas confirmé :

Personne présentant une infection par le MERS-CoV confirmée au laboratoire, quels que soient les signes cliniques et les symptômes.

3.2. Cas probable :

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 direct 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

4. Diagnostic du Mers-CoV

4.1. Prélèvement

4.1.1. Précautions spécifiques

Le biologiste qui réalise le prélèvement doit s'équiper avec le matériel de protection individuelle avant d'entrer en contact avec le patient. Il portera la tenue complète de protection, adaptera le masque FFP2 à son visage afin de supprimer tout risque de contamination.



Figure 14: Equipement de protection individuelle : combinaison, gants, masque, lunettes, surchaussures (photo du LRB-P3. HMIMV)



Figure 15: Manipulateur portant la tenue de protection individuelle (photo du LRB-P3. HMIMV)

4.1.2. Site de prélèvement

Le prélèvement est réalisé par écouvillonnage naso-pharyngé: L'écouvillon est frotter sur les parois nasales, suffisamment haut dans chaque narine, ou pharyngées pour ramener un maximum de cellules et de sécrétions. L'écouvillon sera par la suite placé dans le milieu ou le tube de transport. Si nécessaire, on peut casser la tige.

4.1.3. Matériels nécessaires

- Virocult® ou kit pour prélèvement virologique,
- Triple emballage normalisé, classe 6.2 de l'OMS.



Figure 16: Virocult® ou kit pour prélèvement virologique (photo du LRB-P3. HMIMV)



Figure 17: Triple emballage sécurisé conforme aux normes OMS (photo du LRB-P3. HMIMV)

4.1.4. Procédure de prélèvement

- Préparer l'ensemble du matériel nécessaire à proximité ;
- Réduire au maximum le nombre de personnes intervenant et autour du malade;
- S'installer en face du malade;
- Lui expliquer en quelques mots la technique de prélèvement;
- Ouvrir le kit de prélèvement Virocult®;
- Sortir l'écouvillon de son emballage;
- Frotter l'écouvillon contre les parois nasales suffisamment hautes dans chaque narine;
- Plonger l'écouvillon dans le milieu de transport;
- Identifier l'écouvillon (c'est le récipient primaire);
- Ouvrir le triple emballage;
- Mettre l'écouvillon dans le récipient secondaire;
- Insérer le récipient secondaire dans le carton qui doit obligatoirement porter la mention : «Substance Biologique Infectieuse»;
- Remplir la fiche de renseignements et la mettre dans le récipient tertiaire (carton externe) et l'identifier;
- Les références et les informations concernant le malade doivent être claires et lisibles ;
- Fermer le carton et l'identifier.

4.1.5. Acheminement du prélèvement et conservation

- Il est strictement interdit de recourir à des stockages;
- L'échantillon doit être transporté dans une glacière;
- Si une conservation est nécessaire, elle se fera à +4° C;
- Transporter rapidement au Laboratoire Recherche et de Biosécurité-P3 de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat;

- Remettre le prélèvement en main propre à la personne désignée lors de l'appel téléphonique.

4.1.6. Déshabillage et élimination des déchets

Une fois que le clinicien n'est plus en contact avec le patient, il enlève, dans l'ordre suivant: lunettes, masque, casaque, gants, les mettre (excepté les lunettes) dans le sac pour recueil de déchets qui devra ensuite être détruit selon les règles d'hygiène en vigueur. Il lave les lunettes avec du savon puis se lave les mains avec du savon antiseptique ou avec une solution hydroalcoolique.

4.2. Diagnostic moléculaire

4.2.1. Transfert du triple emballage dans le laboratoire P3 :

Une fois reçu le triple emballage est immédiatement placé dans le passe-plat du laboratoire P3 et transféré sous le poste de sécurité microbiologique.

4.2.2. Extraction

L'extraction des ARN du MERS-CoV est effectuée avec le kit PureLink® RNA Isolation Mini Kit de Life Technologies. Les extraits sont placés dans de la glace puis transférés vers l'unité de biologie moléculaire.

4.2.3. RT-PCR

Le diagnostic du Mers-CoV est réalisé sur le système de PCR en temps réel Lightcycler 2.0 ®. Il est effectué par amplification puis détection des amplifiats en mesurant leurs fluorescences émises en utilisant les kits suivants:

- Oasing®Lyophilisid One Step qRT-PCR MasterMix
- The PrimerDesign™ genesing HCoV_2012,Real Time PCR Detection Kit for all groupe 1 Coronavirus genomes (Middle East Respiratory Syndrome – Coronavirus (MERS-CoV)

Voir **annexe 6:** MERS-CoV diagnostic Moléculaire – RT-PCR

Voir **annexe 7:**Feuille de Paillasse

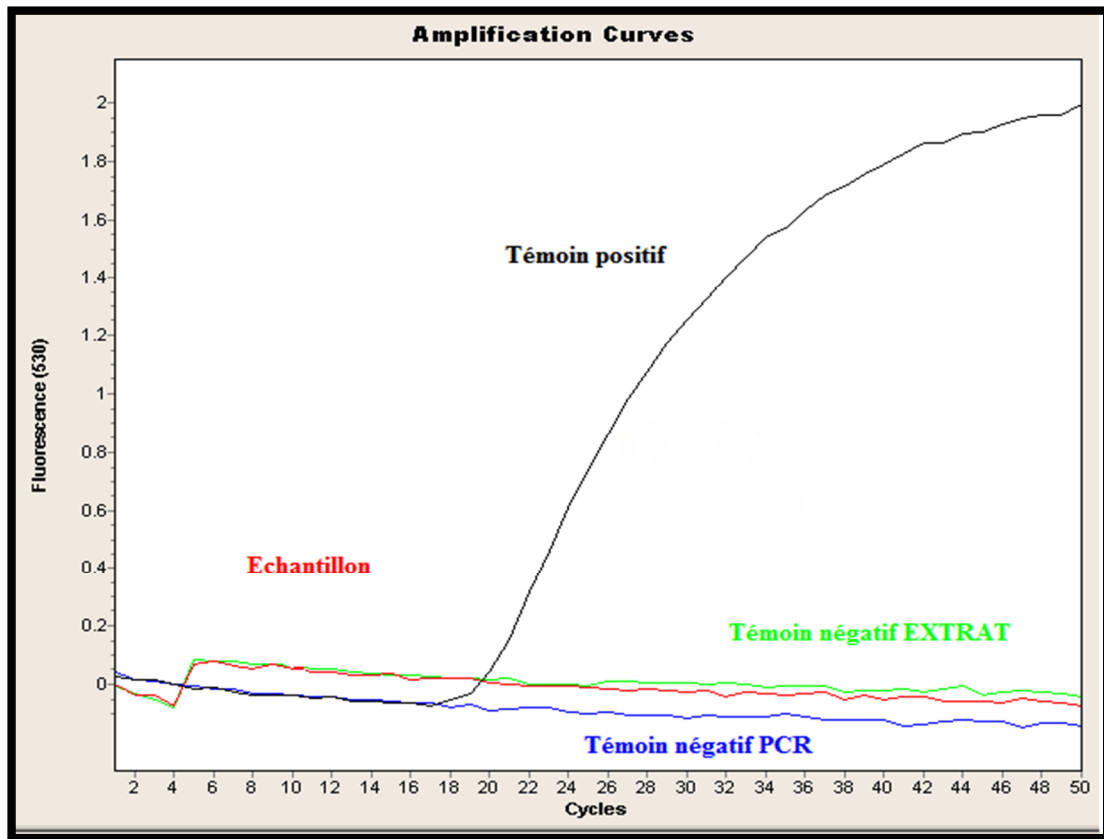


Figure 18: Exemple de graphique de la fluorescence au cours d'une réaction de RT-PCR. Ici la détection chez le patient est négative (figure du LRB-P3. HMIMV)

III. Résultats

Au total, l'hôpital a accueilli 33 malades pour lesquels la détection du MERS-CoV a été demandée.

1. Répartition de nombre de malades selon le sexe

Notre étude a porté sur 19 patients et 14 patientes, soit, respectivement, 57.5% et 42.5%.

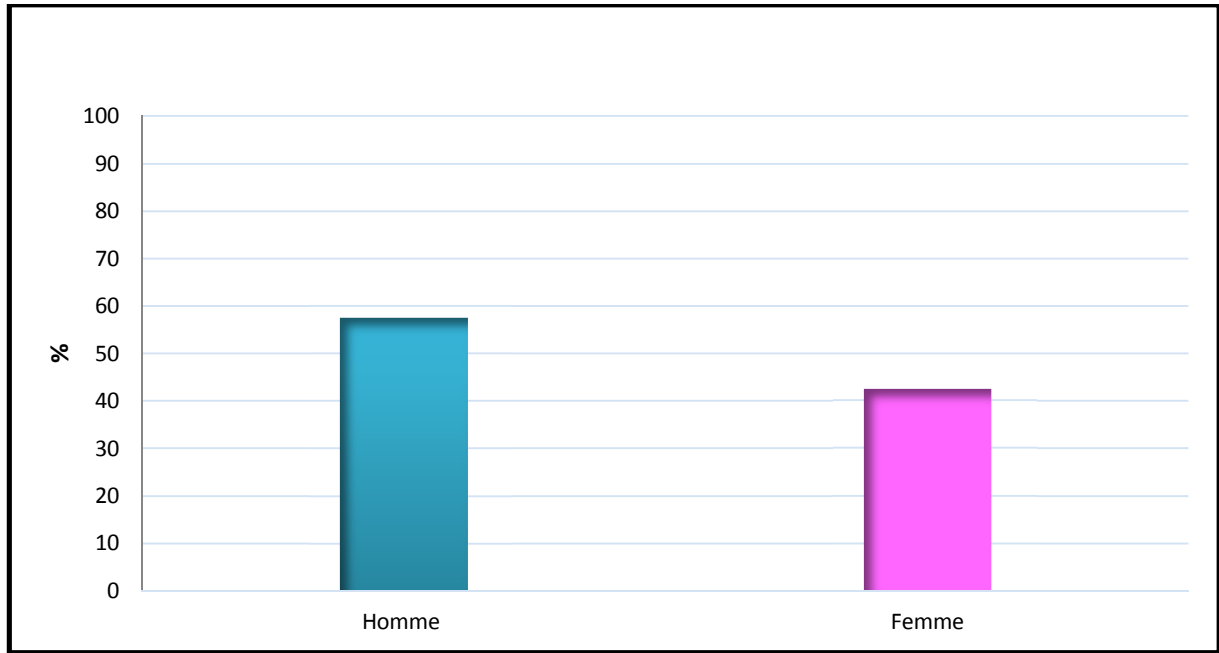


Figure 19: Répartition des patients selon le sexe

2. Répartition des patients selon l'âge

L'âge a été classé en 7 catégories:

- Les patients ayant 20-29 ans: 3% de la population
- Les patients ayant 30-39 ans: 3 % de la population
- Les patients ayant 40-49 ans: 30,3% de la population
- Les patients ayant 50-59 ans: 27,3% de la population
- Les patients ayant 60-69 ans: 21,2% de la population

- Les patients ayant 70-79 ans: 9,1% de la population
- Les patients ayant 80-89 ans: 6,1% de la population

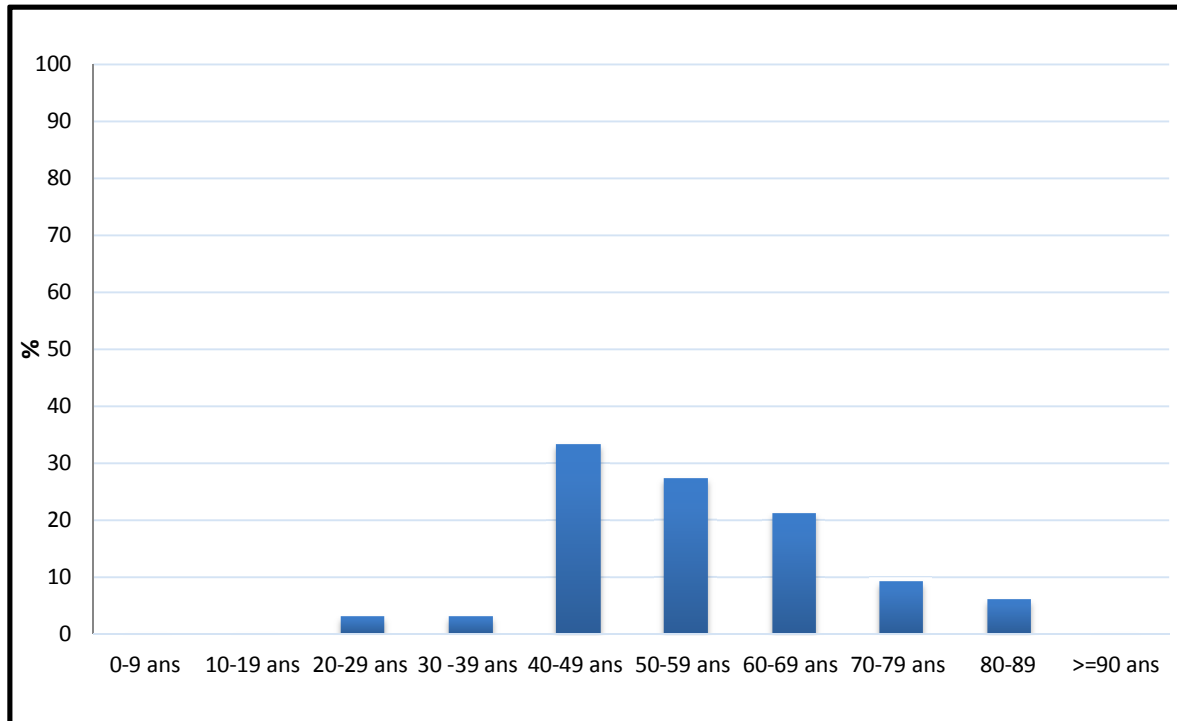


Figure 20: Répartition des patients selon l'âge

3. Répartition des patients selon leurs nationalités

La majorité des malades était d'origine Marocaine soit 78,8%, et 6% était d'origine Saoudienne.

La nationalité de 5 patients n'était pas identifiée soit 15,2% de la population.

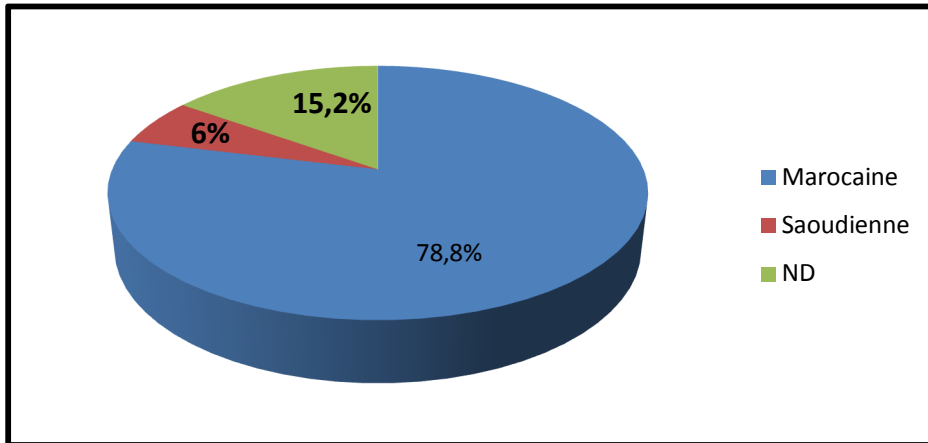


Figure 21: Répartition des patients selon leurs nationalités

4. Répartition des patients selon la profession

La profession des patients est répartie comme décrit dans le graphique suivant:

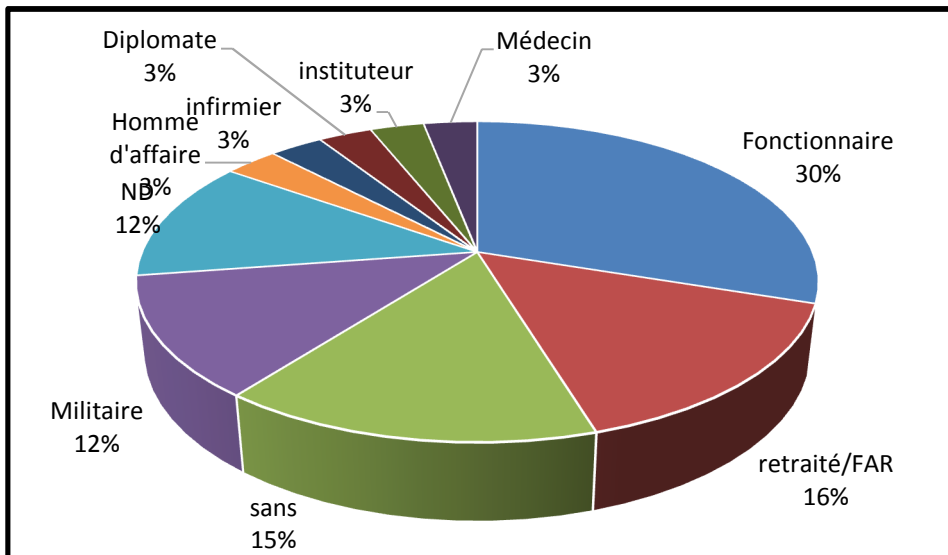


Figure 22: Répartition des patients selon la profession

5. Répartition des patients selon le contact avec une ou plusieurs personnes présentent des symptômes:

12 patients parmi les 33 soit 36 % ont rapporté un contact avec une ou plusieurs personnes présentant des symptômes, alors que 21 patients soit 64% n'en ont pas rapporté.

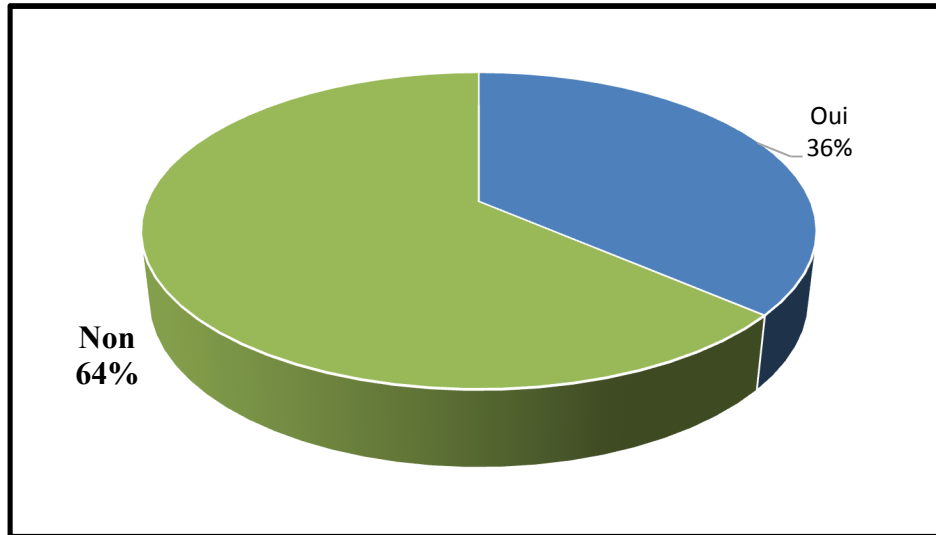


Figure 23: Répartition des patients selon le contact avec une ou plusieurs personnes présentent des symptômes

6. Répartition des patients selon la date de retour au Maroc

Tous les patients ont séjournés dans l'Arabie saoudite, la date de retour au Maroc a été classée en 5 catégories:

- Première semestre 2014: 3% de la population
- Deuxième semestre 2014: 60,6% de la population
- Première semestre 2015: 3% de la population
- Deuxième semestre 2014: 15,2% de la population
- Première semestre 2016: 3% de la population

La date de retour de 5 patients soit 15,2% n'était pas mentionnée.

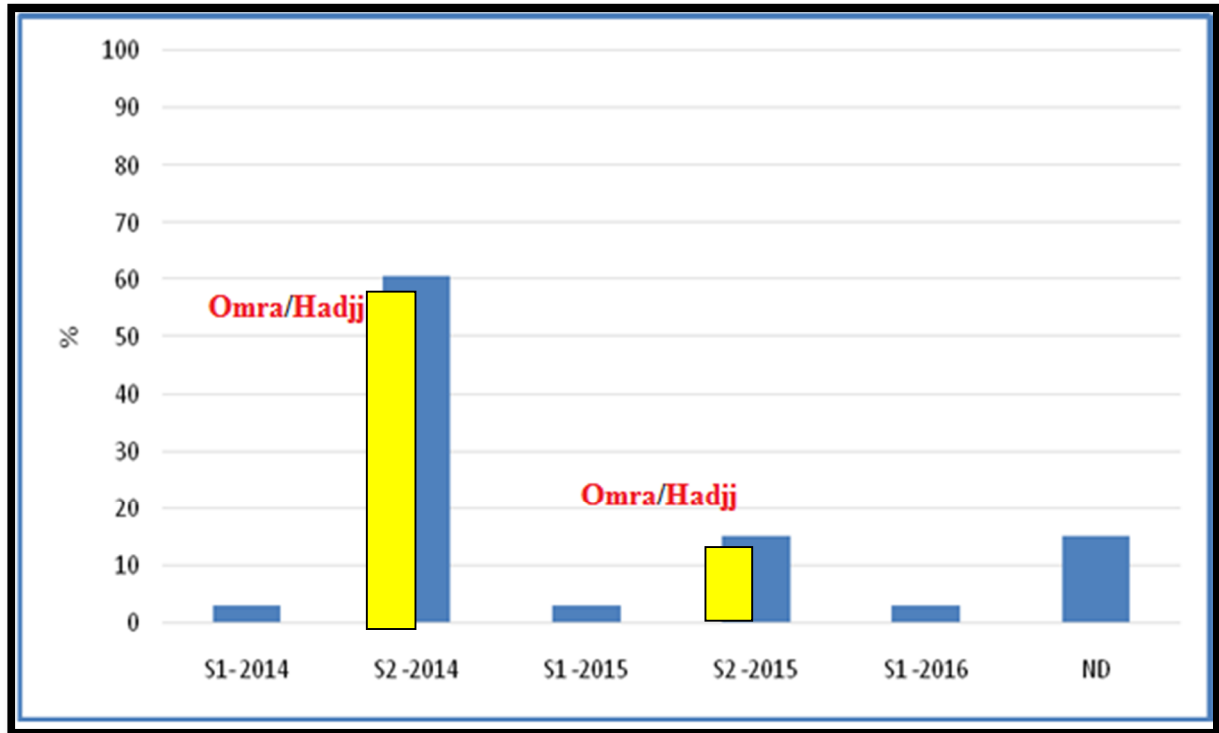


Figure 24: Répartition des patients selon la date de retour au Maroc

7. Répartition selon les signes cliniques

Chaque patient a présenté au moins un signe clinique selon le tableau ci-dessous. Les signes les plus fréquents étaient la fièvre (87,9%), la toux (81,8%), les maux de tête (75,8%), les douleurs musculaires (75,8%) ensuite apparaissent les autres signes cliniques: rhinorrhée (69,7%), frissons (69,7%), production d'expectoration (66,7%), éternuements (57,6%), douleurs articulaires (54,5%), fatigue (48,5%), difficulté respiratoire (27,3%), nausées ou vomissements (21,2%), douleurs thoraciques (15,2%), perte d'appétit (15,2%), douleurs abdominales (12,1%), Conjonctivite (9,1%), diarrhée (3%). Aucun patient ne présentait une otite.

Les signes cliniques d'un patient n'étaient pas identifiés.

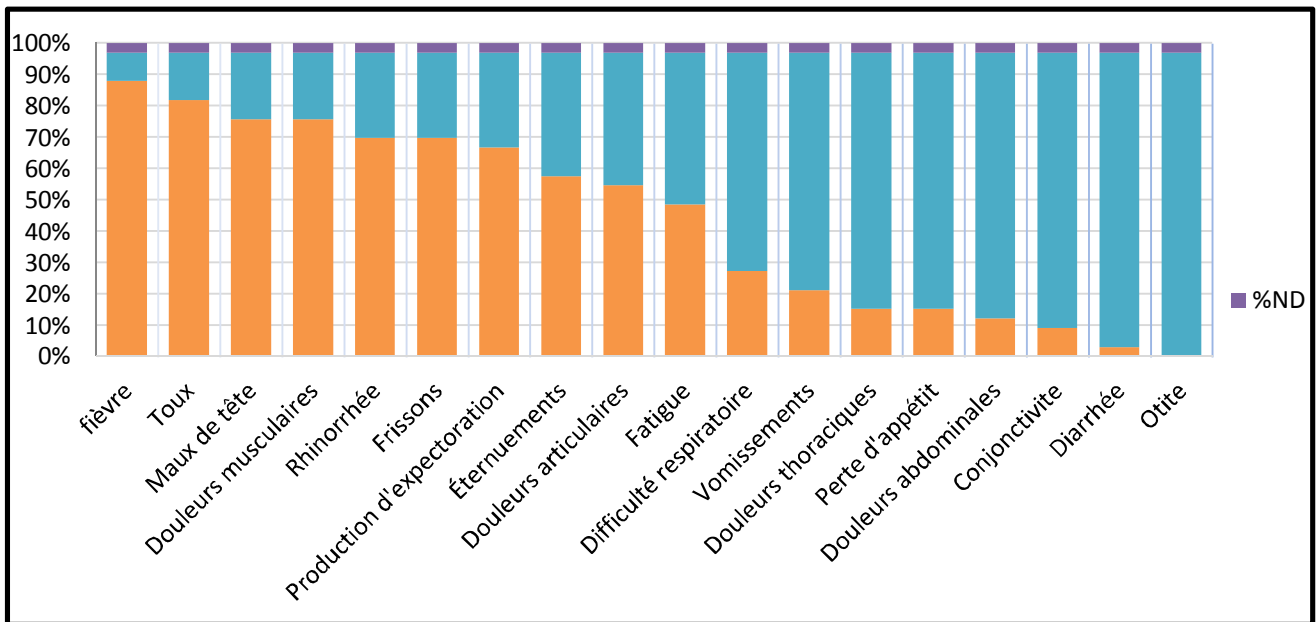


Figure 25: Répartition des patients selon les signes cliniques

8. Répartition des patients selon l'hospitalisation

Parmi les trente-trois patients, 12 ont été hospitalisés soit 36%, alors que 21 patients soit 64% n'étaient pas hospitalisés.

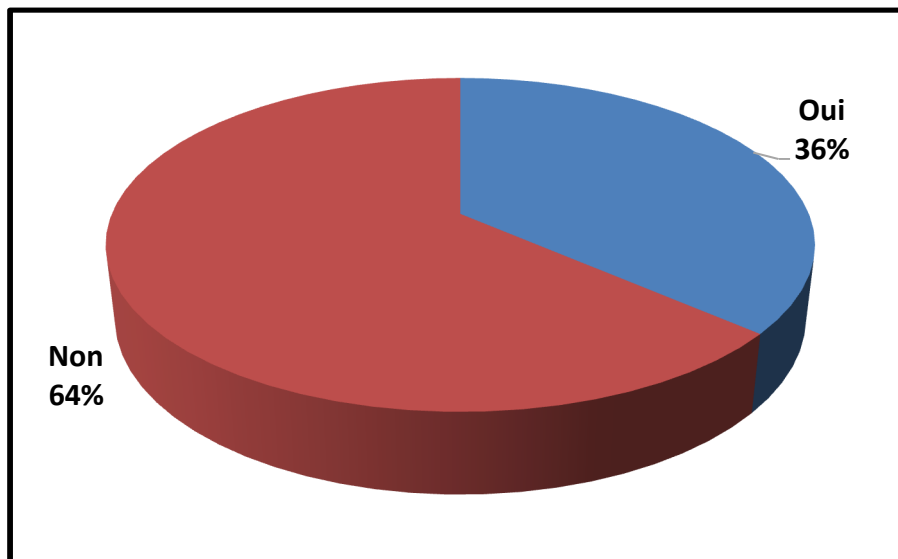


Figure 26: Répartition des patients selon l'hospitalisation

9. Répartition des patients selon les antécédents médicaux

La maladie respiratoire était l'antécédent le plus fréquent avec 51,5 %, la maladie métabolique 21,2 %, la maladie cardiaque et la maladie hépatique avec 9,1% pour chacun, immunodéficience et traitement immunosuppresseur avec 3% pour chacun.

Aucun patient n'avait une néphropathie, une hémoglobinopathie une maladie chronique ou neurologique.

Aucune femme n'était enceinte pendant cette période.

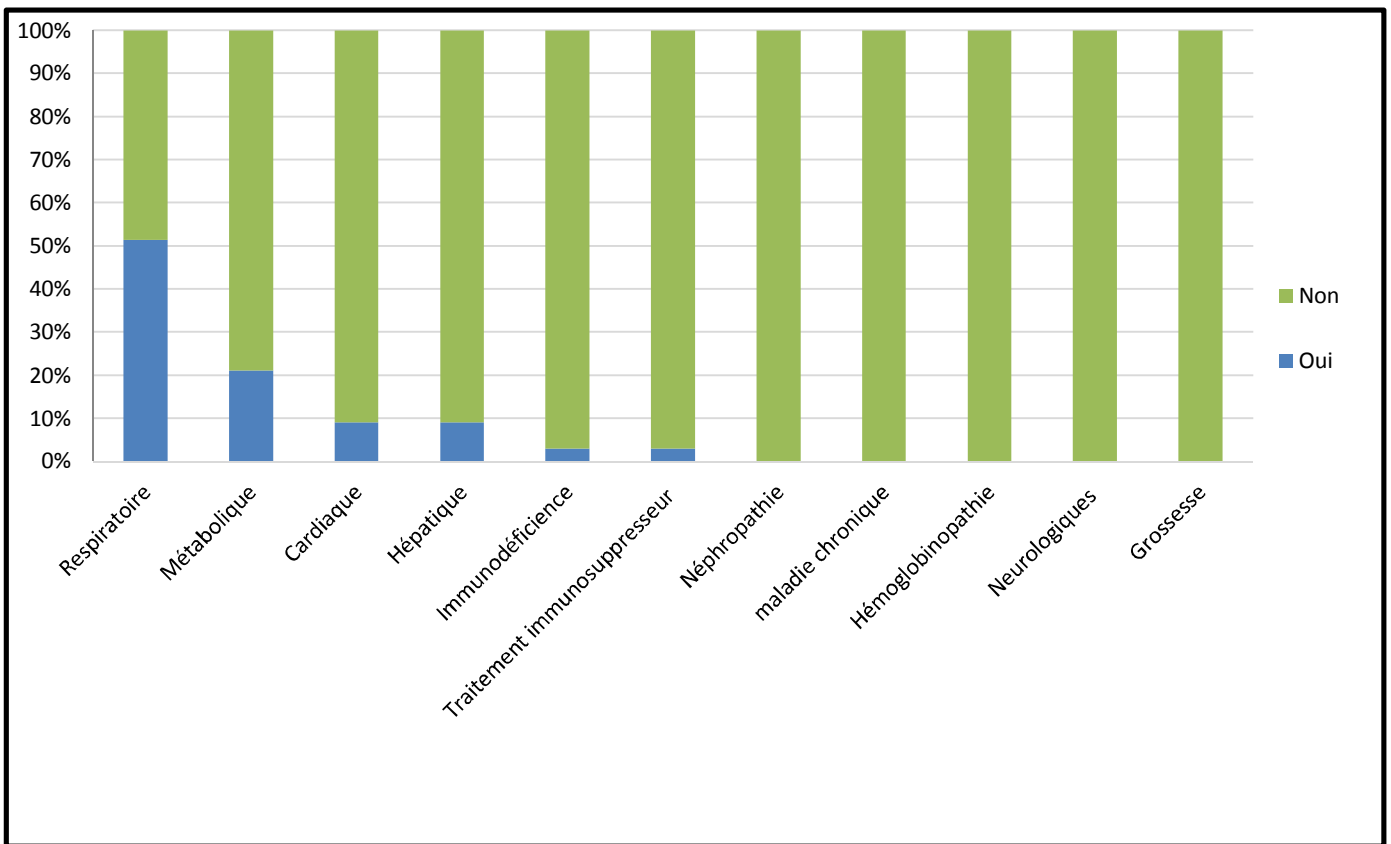


Figure 27: Répartition des patients selon les antécédents médicaux

10. Répartition des patients selon la vaccination contre la grippe et antipneumococcique

- Vaccination contre la grippe saisonnière de l'année en cours: 12 patients parmi les 33 soit 36,4% ont été vaccinés alors que 21 patients soit 63,6% n'étaient pas vaccinés.
- Vaccination contre la grippe saisonnière de l'année précédente: 11 patients parmi les 33 soit 33,3% ont été vaccinés alors que 22 patients soit 66,7% n'étaient pas vaccinés.
- Vaccination antipneumococcique: 4 patients parmi les 33 soit 12,1% ont été vaccinés alors que 29 patients soit 87,9% n'étaient pas vaccinés.

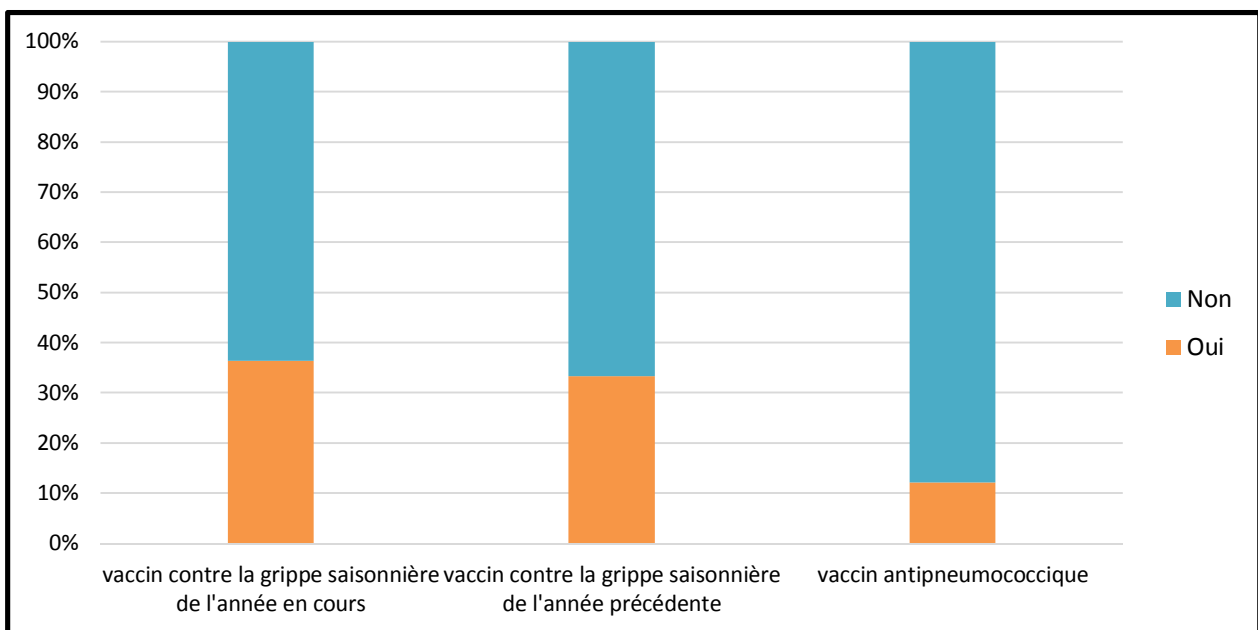


Figure 28: Répartition des patients selon la vaccination contre la grippe et antipneumococcique

11. Résultats de la RT-PCR

Aucun test n'a été positif.

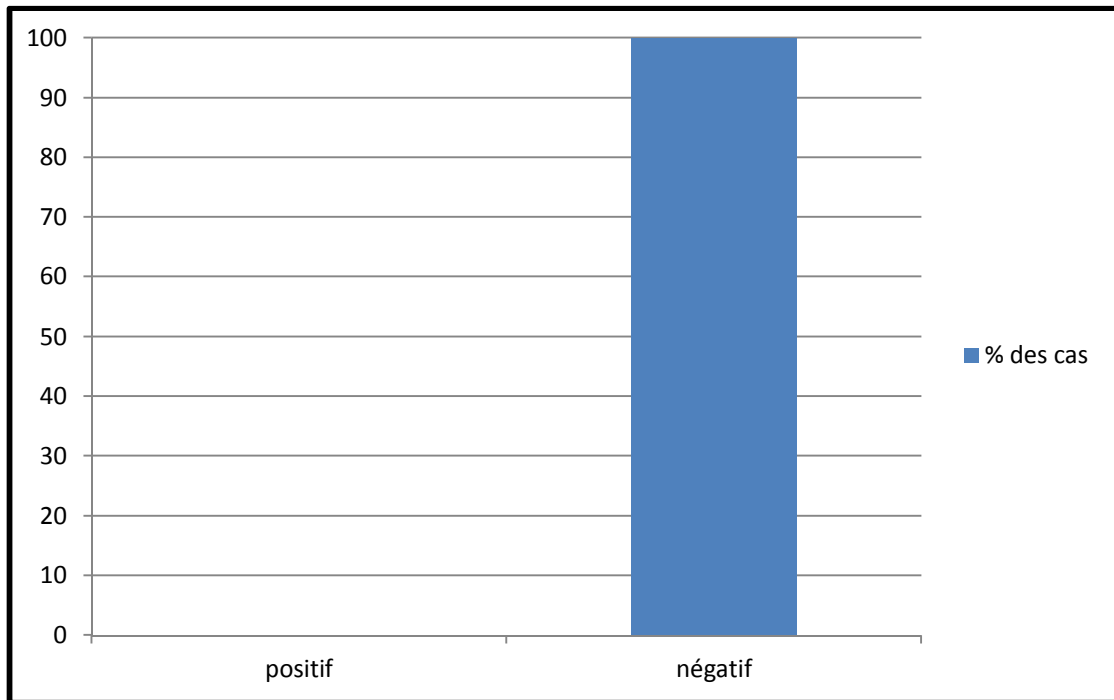


Figure 29: Répartition des patients selon les résultats

IV. Discussion

Le nombre de malades ayant été suspect de coronavirus est faible. Il ne dépasse pas 33 patients pour l'HMIMV. Mais cette même recherche a été réalisée dans d'autres laboratoires nationaux: Laboratoire P3 de l'hôpital Militaire de Goulmine, Laboratoire de Virologie de l'Institut Pasteur de Casablanca, du Laboratoire de Microbiologie de la Fraternelle de la Gendarmerie Royale et le laboratoire de virologie de l'Institut National d'hygiène. Tous ces laboratoires sont impliqués dans un programme national de lutte contre les maladies émergentes telles que: SRAS-Cov, Grippe AH1N1, H5N1, H9N2, Ebola, Zika ...

La population étudiée est composée essentiellement des hommes Marocains d'âge moyen entre 40 et 59 ans. Ces caractéristiques reflètent la nature des patients de notre étude, essentiellement des personnes âgées qui se rendent en Arabie saoudite pour le pèlerinage. Il est en effet de coutume que ce soit les gens âgés qui se rendent à la Mecque. Les rares cas de détection chez des sujets jeunes étaient réalisés chez des sujets contacts avec des pèlerins.

La majorité des individus présentant certains antécédents médicaux essentiellement respiratoires, métaboliques, hépatiques et cardiaques. Ceci nous permet d'affirmer que tous les patients de notre étude étaient exposés à un fort risque d'atteinte par le MERS-CoV.

Comme l'étude est réalisée dans un établissement militaire, la plus part des patients étaient des militaires actifs ou à la retraite (28%). La répartition des autres fonctions refléterait celle de pèlerins en général qui se rendent à la Mecque.

Malgré la promiscuité et la fréquence des contacts des pèlerins Marocains avec des pèlerins d'autre nationalité, les patients étudiés ayant rapporté des contacts avec des sujets malades ne sont que de 36 %. Il est certain que parmi ces individus, rare ou nul sont ceux qui ont eu des contacts avec des cas confirmés de MERS-CoV.

Durant la période du Omra et Hadj, 3 à 3,5 millions de pèlerins de tous les pays se rassemblent autour de la Kaaba. Le risque de transmission des maladies infectieuses se trouvent très développé. A leur retour, les pèlerins peuvent participer à l'exportation de ces maladies dans leurs pays d'origine.

La demande d'analyse semble présenter un profil saisonnier qui est parallèle à celui du Hadjj et Omra. Les demandes sont en effet concentrées pendant le mois qui suit ces événements.

La majorité des cas sont recensés dans le 2^{ème} semestre de l'année 2014. En effet pendant cette année l'Arabie saoudite a connu une éclosion de cas confirmés d'infection à MERS-CoV, et le ministère de la santé a rapporté 345 cas de décès. Aussi, les cliniciens Marocains étaient sensibilisés à cette épidémie et leur la prescription de cette détection s'en trouve augmentée.

Les symptômes observés chez la majorité des cas étaient : la fièvre, la toux, les maux de tête et les signes respiratoires constituent le critère majeur qui justifie la demande de l'analyse.

La majorité des patients n'étaient pas vaccinés contre les gripes saisonnières et contre le *Streptococcus pneumoniae*. Un effort doit être fait pour généraliser ces vaccins chez cette population à risque.

La technique de RT-PCR que le laboratoire utilise est une technique sensible, spécifique validée par le CDC [58].

La détection du MERS-CoV chez tous les patients testés s'est révélée négative. Jusqu'à l'heure actuelle, aucun cas de MERS-CoV n'a été signalé par le ministère de la santé du Royaume [56].

V. Conclusion

L'expérience du laboratoire P3 de l'HMIMV-Rabat démontre l'intérêt pour un état de disposer d'outils adéquats pour la surveillance, le suivi et la lutte contre les maladies infectieuses hautement pathogènes, les maladies émergentes et ré-émergentes. Cet outil composé de programme, de laboratoire et d'équipe formées et qualifiées dans ce domaine permet de jouer un rôle sentinelle contre ces pathologies.

La situation géographique de notre pays et l'importance des échanges avec les autres pays asiatiques et africains justifie l'installation de ce genre de système. Certains phénomènes humains et environnementaux augmentent le risque potentiel de l'introduction du virus dans notre pays : pèlerinage, immigration subsaharienne....

L'établissement d'un système de surveillance et la mise en œuvre d'un dispositif National de veille et de préparation à la riposte, permettent de jouer un rôle impératif dans la prise en charge et la prévention de la maladie en cas d'épidémie.

La surveillance renforcée de l'infection à MERS-CoV, mise en place au Maroc a démontré sa capacité à traiter l'ensemble des cas suspects, et à orienter correctement les patients, afin de leur prodiguer des soins adaptés.



Annexes

Annexe 1: Pratique de l'hygiène des mains avec lavage des mains [71].



Durée de la procédure: 40-60 secondes

1



Mouiller les mains abondamment.

2



Appliquer suffisamment de savon pour recouvrir toutes les surfaces des mains et frictionner.

3



Paume contre paume par mouvement de rotation.

4



Le dos de la main gauche avec un mouvement d'avant en arrière exercé par la paume droite et vice versa.

5



Les espaces interdigitaux paume contre paume, doigts entrelacés, en exerçant un mouvement d'avant en arrière.

6



Les dos des doigts en les tenant dans la paume des mains opposées avec un mouvement d'aller-retour latéral.

7



Le pouce de la main gauche par rotation dans la paume renfermée de la main droite et vice versa.

8



La pulpe des doigts de la main droite par rotation contre la paume de la main gauche et vice versa.

9



Rincer les mains à l'eau.

10



Sécher soigneusement les mains avec une serviette à usage unique.

11



Fermer le robinet à l'aide de la serviette.

12



Les mains sont prêtes pour les soins.

Annexe 2: Pratique de l'hygiène des mains avec une solution hydro-alcoolique [71].

Utiliser la friction hydro-alcoolique pour l'hygiène des mains! Laver les mains au savon et à l'eau lorsqu'elles sont visiblement souillées.



Durée de la procédure: 20-30 secondes

1



Remplir la paume d'une main avec le produit hydro-alcoolique, recouvrir toutes les surfaces des mains et frictionner.

2



3



Paume contre paume par mouvement de rotation.

4



Le dos de la main gauche avec un mouvement d'avant en arrière exercé par la paume droite et vice versa.

5



Les espaces interdigitaux paume contre paume, doigts entrelacés, en exerçant un mouvement d'avant en arrière.

6



Les dos des doigts en les tenant dans la paume des mains opposées avec un mouvement d'aller-retour latéral.

7



Le pouce de la main gauche par rotation dans la paume renfermée de la main droite et vice versa.

8



La pulpe des doigts de la main droite par rotation contre la paume de la main gauche et vice versa.

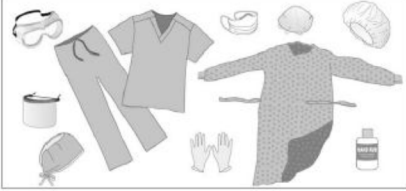
9



Une fois sèches, les mains sont prêtes pour les soins.

Annexe 3: Procédures à suivre pour mettre l'équipement de protection individuelle (EPI) [72]

- 1 Veiller à toujours porter l'équipement essentiel de protection individuelle (EPI) avant tout contact avec un cas suspect, probable ou confirmé de fièvre hémorragique.
- 2 Un autre membre qualifié de l'équipe doit toujours superviser les personnes qui mettent et retirent l'EPI. Les instructions doivent être affichées au mur dans les vestiaires prévus à cet effet.
- 3 Réunir tous les articles d'EPI nécessaires à l'avance. Enfiler la tenue chirurgicale au vestiaire.



- 4 Enfiler les bottes en caoutchouc. Si indisponibles, mettre des chaussures fermées et étanches et enfiler ensuite des sur-chaussures.



OU,
SI LES BOTTES
SONT
INDISPONIBLES



- 5 Enfiler la blouse imperméable par-dessus la tenue chirurgicale.



- 6 Mettre la protection faciale:
6a Mettre un masque médical.



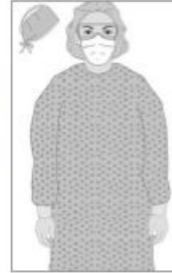
- 6b Mettre des lunettes de protection ou un écran facial.



OU



- 7 Si vous avez des écorchures sur le cuir chevelu ou si vous craignez de recevoir des éclaboussures de liquide, mettre aussi une coiffe.



- 8 Pratiquer l'hygiène des mains.



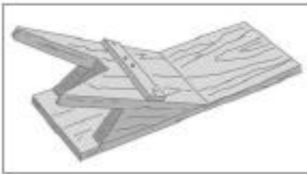
- 9 Mettre les gants*, en recouvrant le bas des manches.



- 10 Ajouter un tablier imperméable en plastique si la blouse n'est pas imperméable ou si des activités demandant des efforts importants sont prévues avec le patient.



Annexe 4: Procédures à suivre pour retirer l'équipement de protection individuelle [72].

1 Enlever le tablier en plastique et s'en débarrasser de manière sûre afin d'éviter tout danger de contamination. S'il doit être réutilisé, le mettre dans un bac approprié avec du désinfectant. 	2 Si vous portez des sur-chaussures, les enlever avant d'enlever vos gants. (Si vous portez des bottes, reportez-vous à l'étape 5). 	3 Enlever la blouse et les gants, les retourner et s'en débarrasser de manière appropriée. 
4 Si vous portez des bottes en caoutchouc, les retirer sans les toucher (de préférence avec un tire-bottes). Les mettre dans un bac avec un désinfectant. 	5 Pratiquer l'hygiène des mains. 	6 Si vous portez une coiffe, la retirer à ce stade (en commençant par l'arrière). 
7 Enlever la protection faciale: 7a Enlever l'écran facial ou les lunettes de protection (en partant de l'arrière). Mettre la protection oculaire dans un bac à part pour le traitement ultérieur. 	7b Enlever le masque en commençant par l'arrière. Pour enlever le masque, défaire en premier l'attache du bas, puis celle du haut. 	8 Pratiquer l'hygiène des mains. 

Annexe 5: Fiche de renseignement

 Inspection du Service de Santé H. M. I M. V Rabat Laboratoire de Recherche et de Biosécurité - P3	<u>Royaume du Maroc</u> <u>Force Armées Royales</u> <u>Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat</u> <u>Laboratoire de Recherche et de Biosécurité – P3</u> <i>Formulaire de demande d'analyse</i> <i>MERS-CoV</i>																			
RENSEIGNEMENTS SUR LE PATIENT																				
Nom et prénom : IPP : Sexe : M ☐ F ☐ Age :ans, Nationalité : Profession : Ecole : Résidence et numéro de téléphone pour joindre le patient : Unité :																				
CRITERES DE SUSPICION																				
Contact avec une ou plusieurs personnes présentant des symptômes ? Oui ☐ Non ☐ Inconnu ☐ Pays affecté(s) par le MERS-CoV, dans le(s)quel(s) le patient a séjourné dans le dernier mois : Date de retour au Maroc.....																				
SYMPTÔMES (cochez toutes les réponses pertinentes)																				
Date d'apparition des premiers symptômes : ____/____/____ (jj/mm/aaaa) <table style="width:100%;"> <tr> <td>☐ Fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)</td> <td>☐ Conjonctivite</td> <td>☐ Essoufflement/difficulté respiratoire</td> </tr> <tr> <td>☐ Toux</td> <td>☐ Otite</td> <td>☐ Douleurs thoraciques</td> </tr> <tr> <td>☐ Production d'expectoration</td> <td>☐ Fatigue/prostration</td> <td>☐ Anorexie/perte d'appétit</td> </tr> <tr> <td>☐ Maux de tête</td> <td>☐ Malaise/frissons</td> <td>☐ Nausées ou Vomissements</td> </tr> <tr> <td>☐ Rhinorrhée / congestion nasale</td> <td>☐ Myalgie/douleurs musculaires</td> <td>☐ Diarrhée</td> </tr> <tr> <td>☐ Éternuements</td> <td>☐ Arthralgie/douleurs articulaires</td> <td>☐ Douleurs abdominales</td> </tr> </table>			☐ Fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	☐ Conjonctivite	☐ Essoufflement/difficulté respiratoire	☐ Toux	☐ Otite	☐ Douleurs thoraciques	☐ Production d'expectoration	☐ Fatigue/prostration	☐ Anorexie/perte d'appétit	☐ Maux de tête	☐ Malaise/frissons	☐ Nausées ou Vomissements	☐ Rhinorrhée / congestion nasale	☐ Myalgie/douleurs musculaires	☐ Diarrhée	☐ Éternuements	☐ Arthralgie/douleurs articulaires	☐ Douleurs abdominales
☐ Fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	☐ Conjonctivite	☐ Essoufflement/difficulté respiratoire																		
☐ Toux	☐ Otite	☐ Douleurs thoraciques																		
☐ Production d'expectoration	☐ Fatigue/prostration	☐ Anorexie/perte d'appétit																		
☐ Maux de tête	☐ Malaise/frissons	☐ Nausées ou Vomissements																		
☐ Rhinorrhée / congestion nasale	☐ Myalgie/douleurs musculaires	☐ Diarrhée																		
☐ Éternuements	☐ Arthralgie/douleurs articulaires	☐ Douleurs abdominales																		
HOSPITALISATIONS																				
Le patient a-t-il été hospitalisé? ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu Diagnostic au moment de l'admission :																				
Scd d'hospitalisation : Date d'admission : ____/____/____ Médecin traitant : Tel :																				
Le patient a-t-il été placé en isolement hospitalier? ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu																				
ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX ET FACTEURS DE RISQUE		☐ Aucun																		
Maladie cardiaque ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu	Hémoglobinopathie/anémie ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu																			

Annexe 6: MERS-CoV diagnostic Moléculaire– RT-PCR

 Inspection du Service de Santé H. M. I M. V Rabat Laboratoire de Recherche et de Biosécurité - P3	PROCEDURE	N° LRB –
	Mers-CORONAVIRUS Diagnostic Moléculaire – RT-PCR	Version A
		Date 12/06/2013 Nb de pages :

Objet : Détection par RT-PCR en temps réel du virus du **Syndrome respiratoire *coronavirus* du Moyen-Orient (MERS)**

Domaine d'application : Diagnostic moléculaire du MERS,

Documents associés : Feuille de Paillasse LRB-MERS, Plan de Carroussel LRB BM0021 /B

Annexes :

I- Contenance du Kit

- Mastermix Lyophilisé (*3) (50 réactions par ampoule)
- ROX Lyophilisé (Maron)
- Re-suspension buffer (*4) (Bleu)

II- Reconstitution des Réactifs

- Pour la reconstitution du Mastermix ajouter 525 µl de la Re-suspension buffer (Flacon bleu)

Le Mastermix est alors prêt à l'emploi pour une concentration de 2X

- Pour la reconstitution du ROX (pour LC 2.0 et ABI 7900) Ajouter 100µl de la Re-suspension buffer à l'ampoule du ROX Lyophilisé (Maron).
- Pour la préparation du Mastermix-Rox, ajouter 20 µl de la solution du Roxreconstituée à chaque ampoule reconstituée du Mastermix.

- Le **Mastermix-Rox** est prêt à l'emploi.

III- Préparation de réaction Mix (mélange réactionnel)

Salle de mélange réactionnel

Les composants sont tous conservés dans un bac à glace.

Préparer le mélange réactionnel, selon le nombre d'échantillons à tester, en incluant les contrôles négatifs (Extraction, Rt-PCR) et positifs plus un volume de pipetage.

Répartir les réactifs selon le tableau suivant

Composants du Mix	Vol Réaction Mix (µl) 01 Ech	Vol Réaction Mix (µl)Ech
oasigTMLyophilisedOneStepMastermix	10	...
Primer/Probe mix MERS-CoV	1	...
Primer/Probe mix Internal control	1	...
Eau ultra pure RNase free (EBM)	3	...
Volume total	15	...

- Déposer 15µl du Mix réactionnel dans les capillaires LC.
- Rajouter 5µl d'EBM dans le capillaire correspondant au **contrôle négatif**, fermer le capillaire,
- Rajouter 5µl du **témoin négatif** d'extraction dans le capillaire correspondant, fermer le capillaire,
- Rajouter 5µl de l'extrait de l'ARNde chaque échantillon dans les capillaires correspondant. fermer les capillaires,
- Rajouter 5µl du de **contrôle positif** dans le capillaire correspondant au control positifs. Fermer le capillaire,
- Transférer les capillaires dans le Carrousel et centrifuger brièvement.
- Démarrer le Run selon le profil thermique suivant.

VI- Programme PCR sur thermocycleurLight Cycler 2.0

	Step	Time	Temp
	Reverse Transcription	10 min	55°C
	Enzyme Activation - HotStart	2 min	95°C
Cycling x50	Denaturation	10s	95°C
	DATA COLLECTION*	60s	60°C

*Fluorogenic data should be collected during this step through the FAM channel.

Annexe 7: Feuille de Paillasse

**LC 2.0 , ABI 7900–RT- PCR, Oasig® lyophilisedOneStepqRT-PCR Mastermix,
- PrimerDesign® Ltd, Primer Design™ genesig Kit for Human Coronavirus 2012 Poly protein
1a (pp1a) gene, Mers-CoV, Feuille de Paillasse**

Date : **Manipulateurs :**

1. Réception des échantillons extraits : Nombre d'extraits :

2. Préparation et reconstitution des réactifs :

Mastermix 2X: Ajouter 525 µl du Tampon de re-suspension au tube Mastermix lyophilisé (bouchon bleu)

ROX : Ajouter 100 µl du Tampon de re-suspension à l'ampoule Rox lyophilisé (Bouchon Marron).

Préparation Mastermix-Rox : Ajouter 20 µl de la solution du Rox reconstituée à une ampoule de Mastermix reconstituée. Mettre dans de la glace.

Préparer plan de carroussel (Plan Carroussel MERS-CoV)

Appareil LC 2.0 : Préparer le programme de la réaction : Copier le modèle et saisir l'identité des échantillons

Salle de Mix :

Dans un tube Eppendorf, mélanger les composants selon le tableau ci-dessous :

Mix 1 : *N 1 Total* = *NbreEch à tester +4 (TNExt+ TN RT-PCR+TP +Vol de pipettage)*

Composant	Volume pour une réaction	Volume Mix 1 X échantillons
UltraPureRNase/DNase free (EBM) (tube bouchon incolore)	3µl	 µl
2X Oasig TM One step QRT-PCR MasterMix –Rox	10µl	 µl
Primer/Probe Mix Mers-CoV 2012 (Marron)	1µl	µl
Primer/ Probe Mix Internal extraction Control (Marron)	1µl	 µl
Volume Total	15 µl	 µl

Mix 2 : $N 2 Total = NbEch \text{ à tester} + 2 (TN + vol \text{ de pipettage})$

Composant	Volume pour une réaction	Volume Mix 2 X échantillons
UltraPureRNase/DNase free (EBM) (tube bouchon incolore)	3µl	 µl
2X Oasig TM One step QRT-PCR MasterMix –Rox	10µl	 µl
Primer/Probe endogenous ATCB (tube marron)	2µl(à corriger au prochain kit)	µl
Volume Total	15 µl	 µl

Salle de mélange réactionnel

- Déposer 15µl du MIX 1 dans N1 capillaires destinés à la réaction Mers-CoV.
- Déposer 15µl du MIX 2 dans N2 capillaires destinés à la réaction endogenous ATCB.
- Ajouter au capillaire correspondant, 5µl de l'Extrait d'ARN ou EBM (TN) ou TN extraction ou TP.
- Boucher les capillaires (le volume final est de 20µl) et les placer dans le Caroussel. Centrifuger.
- Transférer le Caroussel dans le système LC2.0 ou ABI 7900HT
- Démarrer le Run selon le profil thermique de PCR suivant :

	Step	Time	Temp
	Reverse Transcription	10 min	55°C
	Enzyme Activation - HotStart	2 min	95°C
Cycling x50	Denaturation	10s	95°C
	DATA COLLECTION*	60s	60°C

*Fluorogenic data should be collected during this step through the FAM channel.

Nettoyer les paillasse, les hottes, ranger les réactifs et le matériel utilisé



Résumé

RÉSUMÉ

Titre : L'infection à MERS-CoV

Auteur: BOUKALLABA AOUEATIF

Mots clés: MERS-CoV – Epidémie – Diagnostic – Traitement – Prévention.

Depuis avril 2012, le MERS-CoV fait son apparition en Arabie Saoudite. Causant la mortalité d'environ la moitié des patients infectés. La forte virulence de l'agent causal, la facilité de propagation du virus dans les populations humaines, l'absence de traitement adéquat, de vaccination spécifique en font un véritable problème de santé publique au niveau mondial.

La maladie à MERS-CoV se caractérise souvent par une apparition de la fièvre, de la toux, des frissons, et d'essoufflement qui peuvent évoluer vers une pneumonie, une détresse respiratoire et une insuffisance rénale. Ces symptômes sont suivis de diarrhée, des nausées ou des vomissements dans certains cas.

Dans le contexte épidémique, un diagnostic rapide est effectué. La RT-PCR est la meilleure méthode de diagnostic utilisée actuellement pour la détection du virus.

Nous avons mené une étude prospective de trente-trois cas suspects de MERS-CoV au laboratoire P3 de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V à Rabat, avec une confirmation biologique par RT-PCR donnant des résultats négatifs.

L'établissement d'un système de surveillance et la mise en œuvre d'un dispositif national de veille et de préparation à la riposte, permettent de jouer un rôle impératif dans la prise en charge et la prévention de la maladie en cas d'épidémie.

ABSTRACT

Title: MERS-CoV infection

Author: BOUKALLABA AOUATIF

Keywords: MERS-CoV– diagnosis – treatment – prevention

Since April 2012, the MERS-CoV appeared in Saudi saoudite. Causing the mortality mortality of approximately half of infected patients. The high virulence of the causative agent, the ease of spread of the virus in human populations, lack of adequate treatment or specific immunization make it a real public health problem worldwide.

MERS-CoV disease is characterized by an onset of fever, cough, chills, and shortness of breath that can lead to pneumonia, respiratory distress and renal failure. These symptoms are followed by diarrhea, nausea or vomiting in some cases in an epidemic context, rapid laboratory diagnosis is required.

The RT-PCR is the preferred method of diagnosis currently for the detection of viruses.

Several experimental antiviral treatments have been used in patients infected with MERS-CoV. The effectiveness of these treatments has not been fully established. Treatment is supportive and based on the patient's clinical condition. We conducted a prospective study of thirty three suspected cases of MERS-CoV in the biosafety and research laboratory P3 at Mohammed V Military Teaching Hospital in Rabat. Laboratory confirmation by real-time PCR of the cases was negative.

The establishment and implementation of a national monitoring system and preparation for response play an imperative role in the treatment and prevention of an outbreak.

ملخص

العنوان: عدوى الفيروس كورونا المسبب لمتلازمة الشرق الأوسط.

من طرف: بوقلاية عواطف

الكلمات الأساسية: فيروس كورونا المسبب لمتلازمة الشرق الأوسط التنفسية - وباء - تشخيص - علاج - وقاية.

منذ أبريل 2012، ظهر فيروس كورونا المسبب لمتلازمة الشرق الأوسط التنفسية في المملكة العربية السعودية مسببا وفاة ما يقرب نصف المرضى المصابين. الفوعة العالية للعامل الممرض وسهولة انتشار العدوى وغياب العلاج المناسب أو اللقاح الناجع جعلت منه مشكلة حقيقية للصحة العمومية في جميع أنحاء العالم.

يتميز مرض فيروس كورونا المسبب لمتلازمة الشرق الأوسط التنفسية بظهور الحمى، والسعال، والقشعريرة وضيق التنفس يمكن أن يتطور إلى التهاب رئوي وفشل التنفس وفشل كلوي ويتبع هذه الأعراض إسهال، وغثيان أو قيء في بعض الحالات.

في سياق الوباء، يتم إجراء التشخيص المخبري السريع. وتعد مقايسة المتسوخة العكسية لتفاعل البوليميراز المتسلسل أفضل طريقة لتشخيص المستخدمة حاليا للكشف عن الفيروس.

أجرينا دراسة وصفية متكونة من ثلاثة وتلاتين حالة يشتبه حملها لفيروس كورونا المسبب لمتلازمة الشرق الأوسط التنفسية بمختبر بالمستشفى العسكري للتدريس محمد الخامس في الرباط مع تأكيد البيولوجي بالمتسوخة العكسية لتفاعل البوليميراز المتسلسل والتي أعطت نتائج سلبية.

إنشاء نظام للرصد و تنفيذ نظام وطني للرصد و التحضير للاستجابة تسمح بلعب دور أساسي في العلاج والوقاية من تفشي المرض.

*Références bibliographiques
et webographiques*

- [1]. Que sait-on sur le MERS-CoV? Le monde.fr. 10 juin 2015; Disponible à l'URL: http://www.lemonde.fr/sante/article/2015/06/03/dix-questions-sur-le-mers-coronavirus_4646180_1651302.html consulté le 25/07/2015
- [2]. What are coronaviruses? Centers for Disease Control; Disponible à l'URL: <http://www.cdc.gov/coronavirus/about/index.html> consulté le 13/09/2015
- [3]. Les 10 choses à savoir sur le coronavirus MERS. Sciencesetavenir. 05 juin 2015; Disponible à l'URL: <http://www.sciencesetavenir.fr/sante/20150605.OBS0225/les-10-choses-a-savoir-sur-le-coronavirus-mers.html> consulté le 29/07/2015
- [4]. Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen Orient (MERS CoV) – Arabie saoudite. Bulletin d'information sur les flambées épidémiques. 14 mars 2016; Organization mondiale de la santé ; Disponible à l'URL: <http://www.who.int/csr/don/14-march-2016-mers-saudi-arabia/fr/> consulté le 19/03/2016
- [5]. Foire aux questions sur le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV).OMS. 12 juillet 2015 ; Disponible à l'URL: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/faq/fr/ consulté le 15/07/2015
- [6]. A Vabret, T Mourez, J Dina, F Freymuth. Place des coronavirus dans la taxonomie virale. Coronavirus humains. Virologie. juillet-août 2005 ; Vol. 9, n° 4:2
- [7]. Alice Sanna, Fatima Aït-Belghiti, Sophie Ioos, Christine Campese, Erica Fougère, Violaine Gauthier, Daniel Lévy-Bruhl, Magid Herida. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): International and national epidemiological update two years after the first identification of this emerging pathogen.2014: 2-3
- [8]. Relatif à l' « Évaluation de la possibilité du caractère zoonotique du nouveau coronavirus MERS-CoV (NCoV) ». Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Parenté génétique entre le MERS-CoV et d'autres coronavirus. Le 24 mai 2013: 3
- [9]. Coronavirus. Taxonomy; Disponible à l'URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Coronavirus> consulté le 01/09/2015

- [10]. Chan JFW, Li KSM, To KKW. et al. Is the discovery of the novel human betacoronavirus 2c EMC/2012 (HCoV-EMC) the beginning of another SRAS-like pandemic? *J. Infect* .2012; 65: 477–489
- [11]. A. Mammette. *Virologie médicale*. 2002:303
- [12]. Coronaviridae-LesCoronavirus; Disponible à l'URL:
<http://virologie.free.fr/documents/virologie/34Coronaviridae/coronaviridae.htm>
consulté le 25/07/2015
- [13]. Sturman LS, Holmes KV, Behnke J. Isolation of coronavirus envelope glycoproteins and interaction with the viral nucleocapsid. *J Virol*. 1980; 33(1): 449-62
- [14]. Risco C, Anton IM, Enjuanes L, Carrascosa JL. The transmissible gastroenteritis coronavirus contains a spherical core shell consisting of M and N proteins. *J Virol* 1996; 70: 4773-7
- [15]. Marion, Julie Rigody. *Les coronaviroses des carnivores domestiques* 2009: 13-20
- [16]. Kuo L, Godeke GJ, Raamsman M.J.B, Masters PS, Rottier PJM, Retargeting of coronavirus by substitution of the spike glycoprotein ectodomain: crossing the host cell species barrier. *J. Virol*.2000; 74: 1393–406.
- [17]. Prasannavenkatesh Durai, Maria Batool, Masaud Shah and Sangdun Choi. Middle East respiratory syndrome coronavirus: transmission, virology and therapeutic targeting to aid in outbreak control. 28 août 2015: 2-4
- [18]. Helena Jane Maier, Erica Bickerton, Paul Britton. *Coronaviruses Methods and Protocols*. *Methods in Molecular Biology*. Humana Press. 2015:3
- [19]. Lu Lu, Qi Liu, Lanying Du, Shibo Jiang. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): challenges in identifying its source and controlling its spread .2013: 625-9
- [20]. Coronavirus MERS-CoV ; Disponible à l'URL:
[http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/\(allDocParRef\)/FCCORONAVIRUSMERSCOV?OpenDocument](http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/(allDocParRef)/FCCORONAVIRUSMERSCOV?OpenDocument)
consulté le 03/09/2015
- [21]. Jocelyne Collomb, approche moléculaire et physicochimique de la défécation du coronavirus entérique bovin dans l'environnement .université de nancy 1. 11 juin 1991: 11
- [22]. Coronavirus humain. Agence de la santé publique de canada ; Disponible à l'URL:
<http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/coronavirus-fra.php>
consulté le 08/09/2015

- [23]. Les dromadaires à l'origine de la transmission du coronavirus ? Par Amel Hebbali avec AFP.allodocteurs.fr .08 juin 2015; Disponible à l'URL:
http://www.allodocteurs.fr/maladies/maladies-infectieuses-et-tropicales/coronavirus/les-dromadaires-a-lorigine-de-la-transmission-du-coronavirus_10919.html consulté le 05/01/2016
- [24]. Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). Aide-mémoire N°401. OMS. Juin 2015; Disponible à l'URL:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/mers-cov/fr/> consulté le 25/08/2015
- [25]. Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, Hassan AM, Al-Saeed MS, Hashem AM, et al. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N Engl J Med*. 2014; 370(26): 2499-505
- [26]. Memish ZA, Al-Tawfiq JA, Makhdoom HQ, Al-Rabeeah AA, Assiri A, Alhakeem RF, et al. Screening for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in hospital patients and their healthcare worker and family contacts: a prospective descriptive study. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(5): 469-74
- [27]. Drosten C, Meyer B, Müller MA, Corman VM, Al-Masri M, Hossain R, et al. Transmission of MERS-coronavirus in household contacts. *N Engl J Med*. 2014; 371(9):828-35
- [28]. Poletto C, Pelat C, Levy-Bruhl D, Yazdanpanah Y, Boelle PY, Colizza V. Assessment of the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) epidemic in the Middle East and risk of international spread using a novel maximum likelihood analysis approach. *Euro Surveill*. 2014; 19(23): 20824
- [29]. Aburizaiza AS, Mattes FM, Azhar EI, Hassan AM, Memish ZA, Muth D, et al. Investigation of anti-middle East respiratory syndrome antibodies in blood donors and slaughterhouse workers in Jeddah and Makkah, Saudi Arabia, fall 2012. *J Infect Dis*. 2014; 209(2): 243-6

- [30]. Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV): Conseils de santé aux voyageurs. Agence de la santé publique de Canada. 25 août 2015; Disponible à l'URL:
<http://www.phac-aspc.gc.ca/tmp-pmv/notices-avis/notices-avis-fra.php?id=108>
consulté le 03/09/2015
- [31]. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): Summary of Current Situation, Literature Update and Risk Assessment. World Health Organization .7 juillet 2015
- [32]. Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) – République de Corée. Bulletin d'information sur les flambées épidémiques. OMS. 7 juillet 2015; Disponible à l'URL: <http://www.who.int/csr/don/07-july-2015-mers-korea/fr/> consulté le 05/09/2015
- [33]. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) maps and epicurves. Disponible à l'URL: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/maps-epicurves/en/ consulté le 06/01/2016
- [34]. Judith MA van den Brand, Saskia L Smits and Bart L Haagmans. Pathogenesis of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Pathology*.2015; 235: 175–184
- [35]. Emmanuel Faure, Julien Poissy, Anne Goffard, Clement Fournier, Eric Kipnis, Marie Titecat, Perinne Bortolotti, Laura Martinez, Sylvain Dubucquoi, Rodrigue Dessein, Philippe Gosset, Daniel Mathieu, Benoit Guery. Distinct Immune Response in Two MERS-CoV-Infected Patients: Can We Go from Bench to Bedside? .PLOS ONE. 14 février 2014: 5
- [36]. Zhou J, Chu H,n Li C, Wong BH, Cheng ZS, Poon VK, Sun T, Lau CC, Wong KK, Chan JY, Chan JF, To KK, Chan KH, Zheng BJ, Yuen KY. Active replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implications for pathogenesis. *J Infect Dis* .01 Mai 2014; 209(9): 1331-42
- [37]. Belouzard S, Millet J K, Licitra B N & Whittaker, G R. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses*. 2012;4:1011–33

- [38]. Yeager, C. L. et al. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nature* 1992; 357: 420-2
- [39]. 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. U.S.A.* 2005;102: 7988–93
- [40]. Li, W. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426: 450-4
- [41]. Müller, M A. 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): e00515-12
- [42]. Raj, V. S. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC 2013; *Nature* 495:251– 4
- [43]. Gierer S, Bertrama S, Kaup F et al. The spike protein of the emerging betacoronavirus EMC uses a novel coronavirus receptor for entry, can be activated by TMPRSS2, and is targeted by neutralizing antibodies. *J. Virol.* 2013; 87: 5502–11
- [44]. Lambeir AM, Durinx C, Scharpé S, De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2003; 40: 209–94
- [45]. Lisa E Gralinski1 and Ralph S Baric. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *Journal of Pathology.* 2015; 235: 185–185
- [46]. Perlman S, Dandekar AA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat Rev Immunol.* 2005 Dec; 5(12): 917-27
- [47]. Surveillance de l'infection humaine par le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). Lignes directrices provisoires .OMS.15 juin 2015; Disponible à l'URL:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/185035/1/WHO_MERS_SUR_15.1_fre.pdf
consulté le 16/10/2015
- [48]. Coronavirus MERS Informations sur les agents pathogènes chez l'homme. L'hygiène protège !. infektionsschutz.de:1

- [49]. Haut Conseil de la santé publique. relatif à la définition et au classement des cas possibles et confirmés d'infection à MERS-CoV ainsi qu'aux précautions à mettre en oeuvre lors de la prise en charge de ces patients .24 avril 2015: 1
- [50]. Middle East respiratory syndrome coronavirus ; Disponible à l'URL:
[https://en.wikipedia.org/wiki/Middle_East_respiratory_syndrome#/media/File:Symptoms_of_MERS_\(raster\).png](https://en.wikipedia.org/wiki/Middle_East_respiratory_syndrome#/media/File:Symptoms_of_MERS_(raster).png) consulté le 05/11/2015
- [51]. Groupe SPILF – COREB Emergences.Infections à Coronavirus du Moyen Orient (MERS-CoV) Comment prendre en charge un patient suspect d'infection due au Coronavirus du Moyen Orient (MERS-CoV): 3
- [52]. Prise en charge clinique des infections respiratoires aiguës sévères lorsqu'une infection par le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) est soupçonnée MS. 02 juillet 2015; Disponible à l'URL:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186680/1/WHO_MERS_Clinical_15.1_fre.pdf consulté le 18/10/2015
- [53]. MERS Clinical Features.CDC; Disponible à l'URL:
<http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/clinical-features.html> consulté le 20/10/2015
- [54]. Surveillance des infections liées au nouveau coronavirus (MERS-CoV).Définition de cas, signalement et confirmation biologique. Institut de Veille Sanitaire. 19 juin 2013:3
- [55]. Guide Pratique pour le prélèvement, la conservation et le transport des échantillons pour confirmation en laboratoire du Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV).Programme de Surveillance et Action contre les maladies. Groupe organique de Lutte contre la maladie.OMS. Bureau Régional pour l'Afrique. 2013:12-13
- [56]. Plan national de préparation et de riposte à l'infection par le Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) royaume du Maroc, Ministère de la santé.16 juin 2015:10
- [57]. Dépistage en laboratoire du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). Lignes directrices provisoires.OMS. juin 2015: 4-5

- [58]. CDC Laboratory Testing for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV).CDC.2014; Disponible à l'URL: <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/lab/lab-testing.html> consulté le 07/01/2016
- [59]. Severe Respiratory Disease Associated with a Novel Coronavirus. Rapid Risk Assessment. ECDC, Stockholm. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) .2013; Disponible à l'URL: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/novel-coronavirus-rapid-risk-assessment-update.pdf> consulté le 07/01/2016
- [60]. Chen Y, Chan K, Kang Y, Chen H, Luk H K, Poon R S, Chan J F, Yuen K, Xia N, Lau S K. and Woo PC. A Sensitive and Specific Antigen Detection Assay for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. Emerging Microbes and Infections.2015; 4(4): e26
- [61]. Coronavirus MERS-CoV. centre hospitalier universitaire vaudois. Juin 2015:10 Disponible à l'URL: http://www.hpci.ch/files/documents/dam/smph_w_dir_00015.pdf consulté le 13/11/2015
- [62]. Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus (MERS-CoV): Connaissances actuelles, surveillance et recommandations. Santé publique. 10 février 2014: 2
- [63]. Coronavirus: le même traitement que l'hépatite C ? Par Amel Hebbali avec AFP.allodocteurs.fr. 08 juin 2015 ; Disponible à l'URL: http://www.allodocteurs.fr/maladies/maladies-infectieuses-et-tropicales/coronavirus/coronavirus-le-meme-traitement-que-lhepatite-c_11048.html consulté le 10/11/2015
- [64]. Yong Pil Chong, Joon Young Song, Yu Bin Seo, Jae-Phil Choi, Hyoung Shik Shin, and Rapid Response Team. Antiviral Treatment Guidelines for Middle East Respiratory Syndrome. infection and chemotherapy.31 août 2015:214-8
- [65]. Treatment of MERS-CoV: Information for Clinicians Clinical decision-making support for treatment of MERS-CoV patients. Public Health England. 03 September 2015: 8-13

- [66]. State of Knowledge and Data Gaps of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in Humans. The WHO MERS-CoV Research Group. 12 November 2013: 10 Disponible à l'URL: <http://currents.plos.org/outbreaks/article/state-of-knowledge-and-data-gaps-of-middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers-cov-in-humans-2/> consulté le 10/11/2015
- [67]. Dr. Muna Almaslamani, Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-COV) SR.Consultant infectious Disease. 01 janvier 2014; Alwakra conference
- [68]. Prévention et lutte contre les infections lors de la prise en charge de cas probables ou confirmés d'infection par le coronavirus du syndrome respiratoire du moyen-orient (MERS-CoV) lignes directrices provisoires.OMS. 4 juin 2015; disponible à l'URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186677/1/WHO_MERS_IPC_15.1_fre.pdf consulté le 02/01/2016
- [69]. Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient Définitions de cas pour la notification à l'OMS. Définitions de cas provisoires. OMS. 14 juillet 2015 ; Disponible à l'URL: http://www.who.int/entity/csr/disease/coronavirus_infections/mers_cov_interim_case_definition_jul2015-fr.pdf?ua=1 consulté le 20/10/2015
- [70]. Monde – Conseils aux pèlerins concernant le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). Conseils provisoires de l'Organisation mondiale de la Santé à propos du MERS-CoV aux pèlerins se rendant dans le Royaume d'Arabie saoudite. OMS. 25 juillet 2013. Disponible à l'URL: <http://www.who.int/ith/updates/20130725/fr/> consulté le 13/11/2015
- [71]. Hygiène des mains. Santé.lu; Disponible à l'URL: <http://www.sante.public.lu/fr/prevention/modes/hygiene/hygiene-mains/index.html> consulté le 29/12/2015
- [72]. Procédures à suivre pour mettre et retirer l'équipement essentiel de protection individuelle (EPI) ; Disponible à l'URL: <http://www.medbox.org/procedures-a-suivre-pour-mettre-et-retirer-lequipement-essentiel-de-protection-individuelle-epi/download.pdf> consulté le 29/12/2015



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 humain.
 - 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.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -



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 دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
- 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.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تفقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

عدوى فيروس كورونا المسبب لمتلازمة الشرق الأوسط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: عواطف بوقلابة

المزودة في: 07 شتنبر 1991 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: فيروس كورونا المسبب لمتلازمة الشرق الأوسط التنفسية - وباء - تشخيص - علاج - وقاية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: ياسين سخوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة: مريمة شادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة