

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année.....

N°

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

.....

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

.....

.....

.....

JURY

Président :

Membres :

.....

.....

.....

.....

.....

ANNEE : 2020 - 2021

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

10 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
GIRAudeau	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

VANIER	Antoine	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
--------	---------	-----------------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

2 CHARGÉS DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

1 PHARMACIEN D'OFFICINE – PAST (Enseignant Associé)

JOYEUX	VINCENT	Filière Pharmacie
--------	---------	-------------------

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HEREDIA-MARQUEZ	Arturo Vladimir	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
-----------------	-----------------	--



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

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 faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 15. 06. 2021

L'étudiant

M KIM ERIC GUY BECK



Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

Remerciement

Je tiens à sincèrement remercier Monsieur Karl STEFIC, praticien attaché et chargé d'enseignement à l'Université de Médecine et pharmacien au CHRU de Tours, qui m'a donné cette possibilité de conduire une thèse à distance en acceptant d'être le directeur de cette thèse. Un grand merci pour sa gentillesse et surtout sa disponibilité permanente avec ses intuitions qui m'a éclaircit les voies et permis de construire mes idées aboutissant à cette thèse.

Due à l'insuffisance que peut être présent dans ma maîtrise de la langue française, qu'il soit aussi remercié pour sa relecture et corrections tout au long de la rédaction de cette thèse.

Et par cette occasion, je remercie aussi ma sœur pour sa relecture finale pour corriger et compléter cette thèse.

Enfin je tiens à remercier tous les membres d'avoir accepté d'être le jury pour ma soutenance.

A cause de la situation actuelle avec le Covid-19, je suis navré de ne pas pouvoir être présent pour la soutenance et vous remercier en personne.

Table des matières

Liste des abréviations et figures/tableaux	3
Résumé.....	4
I. Introduction.....	5
II. Méthode de recherche	8
III. MERS-Coronavirus : Aspects virologiques et cliniques.....	9
A) Généralité sur les coronavirus et classification	9
B) Structure du MERS-CoV et spécificités du génome	12
C) Cycle viral et pouvoir pathogène du virus.....	14
- Virologie et multiplication du virus	14
- Facteurs de virulence du virus	17
D) Origine du virus.....	19
1. Chauve-souris : L'origine probable.....	19
2. Dromadaire : Source probable d'infection chez l'Homme.....	26
3. Autres sources animales.....	29
E) Épidémiologie et mode de transmission	30
1. Infection zoonotique	31
2. Transmission interhumaine.....	32
F) Formes cliniques de l'infection au MERS-CoV et méthodes de diagnostic.....	37
IV. Les options thérapeutiques actuelles contre l'infection à MERS-CoV	41
A) Les corticostéroïdes ou corticoïdes	42
B) Sang total ou plasma de convalescent.....	45
C) Les anticorps monoclonaux neutralisant le MERS-CoV	49
D) Les antiviraux	53
• Données cliniques rapportées des combinaisons d'antiviraux	58
V. Prévention de l'infection (hors vaccination).....	64
A) Prévention des infections communautaires et du risque zoonotique	64
B) Prévention des infections communautaires et dans les établissements de santé.....	66
VI. Les vaccins	72
A) Les considérations actuelles pour un vaccin anti-MERS-CoV efficace	72
B) Le vaccin sous-unitaire	75
C) Vaccin à virus entier inactivé et vaccin vivant atténué	77
1. Vaccin vivant atténué.....	77
2. Vaccin à virus entier inactivé.....	78
D) Les vaccins à base de vecteur viral	79
E) Les vaccins à ADN.....	82
F) Perspectives des candidats vaccins en développement contre les SARS-CoV-2.....	84
VII. Discussion.....	86
VIII. Références.....	92

Liste des abréviations et figures/tableaux

- Abréviations

ACE2 : Enzyme de conversion d'angiotensine 2
BtCoV : Bat Coronavirus – Coronaviurs de la chauve-souris
BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CoV : Coronavirus
DPP4 : Dipeptidyl peptidase-4
hCoV : Coronavirus humain
CI50 : Concentration inhibitrice à 50%
IF : Immunofluorescence
ISRE : Interferon Stimulated Response Element / Élément de réponse stimulé par Interféron
IVIG : Immunoglobulin Intraveineux
mAc : Anticorps monoclonal
MERS-CoV : Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus – Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient
MN : Microneutralization
RISS : Research Information Sharing System
RBD : Receptor Binding Domain – Domaine de liaison au récepteur
RBM : Receptor Binding Motif - Motif de liaison au récepteur
SRAS : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
SARS-CoV : Coronavirus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
Protéine S: Protéine Spike (= de pointe)
SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

- Figures et tableaux

Figure 1. Représentation 3D de coronavirus (page 9)
Figure 2. Composition protéique du coronavirus en général (page 9)
Figure 3. Taxonomie de Coronaviridae (page 11)
Figure 4. Arbre phylogénétique du coronavirus y compris le MERS-CoV (page 12)
Figure 5. Organisation du génome du MERS-CoV (page 13)
Figure 6. Comparaison de l'organisation du génome entre MERS-CoV et SARS-CoV (page 13)
Figure 7. Représentation schématique du cycle de vie viral du MERS-CoV (page 17)
Figure 8. Schéma comparant le mécanisme de l'activation de l'interféron dépendante de la voie de détection de l'ADN endommagé par STING chez la chauve-souris (partie gauche) et l'homme (partie droite) (page 23)
Figure 9. Schéma montrant l'effet du stress affectant l'équilibre du système immunitaire spécifique chez les chauves-souris (page 26)
Figure 10. Cartographie dans la région d'Afrique et du Moyen Orient présentant des infections primaires par le MERS-CoV humain et la détection des anticorps et de l'ARN du MERS-CoV chez les chameaux dromadaires (page 28)
Figure 11. Carte épidémiologique du MERS-CoV (page 31)
Figure 12. Différentes voies de transmission du MERS-CoV (page 32)
Figure 13. Transmission en chaîne des cas signalés de MERS-CoV en Corée du Sud (page 35)
Figure 14. Guide de SF2H sur la tenue des soignants pour la prise en charge de cas possible de coronavirus (page 67)
Figure 15. Les 5 indications à l'hygiène des mains par l'OMS (page 68)
Figure 16. Copie d'écran de la plateforme sur l'état actuel des candidats vaccin en développement (page 85)
Tableau 1. Résumé des résultats cliniques (page 59)
Tableau 2. Récapitulatif des rapports de cas sur les thérapies combinées (pages 60-61)

Résumé

Les coronavirus humains étaient connus pour ne causer que des infections bénignes des voies respiratoires supérieures et inférieures chez l'homme. Ce paradigme a été remis en question au début du 21^{ème} siècle lors de l'émergence du SARS-CoV en 2002, entraînant une flambée de cas de syndromes respiratoires aigus sévères (SRAS). Dix ans plus tard, un sixième coronavirus humain a été isolé chez un homme présentant une infection respiratoire mortelle en Arabie Saoudite. Ce nouveau coronavirus a donc été désigné Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). À ce jour, le MERS-CoV a déjà été identifié dans plus de 27 pays sur plusieurs continents, notamment au Moyen-Orient, en Europe, en Afrique du Nord et en Asie, ce qui témoigne de son potentiel pandémique. Depuis son apparition et de façon continue jusqu'à ce jour, 2,574 cas confirmés de MERS-CoV ont été signalés dans le monde, la majorité d'entre eux provenant de la péninsule arabique du Moyen-Orient. Il a été responsable de 885 décès soit une mortalité de 34.4%. Ces patients nécessiteraient donc une intervention thérapeutique efficace, mais il n'existe pas de thérapie spécifique de cette infection à ce jour. D'autre part, limiter la propagation du virus à partir des sources de contamination et limiter sa diffusion paraît également fondamental pour contrôler l'infection et nécessiterait la mise en place de mesures prophylactiques efficaces. Des efforts de recherche pour développer des stratégies efficaces d'interventions préventives et thérapeutiques sont actuellement en cours. Récemment, l'émergence du SARS-CoV-2, 7ème coronavirus humain et responsable d'une pandémie entraînant une crise sanitaire mondiale n'ont fait que conforter l'idée qu'il est indispensable de renforcer l'arsenal thérapeutique et vaccinal contre les coronavirus hautement pathogènes. Ce travail propose une revue des connaissances actuelles sur le MERS-CoV sur le plan virologique et clinique, plus particulièrement sur les approches thérapeutiques et les méthodes de prévention actuelles et en cours de développement.

I. Introduction

Les coronavirus sont omniprésents et sont connus pour être la deuxième cause du rhume après les rhinovirus. Avant le 21^e siècle, on pensait que les coronavirus humains ne pouvaient causer que de légers symptômes respiratoires. Toutefois, ces connaissances ont été brutalement remises en cause après l'apparition d'un nouveau coronavirus inconnu causant le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) au début des années 2000. Cette première infection respiratoire sévère associée à un coronavirus humain, le virus SARS-CoV, a provoqué une épidémie de grande ampleur touchant plus de 8,000 personnes dans le monde et causant le décès de 774 personnes(1). Tous les coronavirus humains identifiés jusqu'à présent seraient d'origine zoonotique, les chauves-souris jouant un rôle majeur dans la transmission inter-espèces(2).

Une décennie après l'apparition de cette première épidémie mondiale associée à un coronavirus humain, un nouveau coronavirus a été identifié comme étant la cause d'infections respiratoires, touchant plusieurs pays et faisant craindre une possible menace sur la santé publique mondiale.

Ce virus a été isolé pour la première fois en juin 2012 dans les voies respiratoires d'un homme d'affaires voyageant dans la région de Bisha en Arabie saoudite, qui est décédé par la suite d'une pneumonie et d'une insuffisance rénale. (3). Les comparaisons de séquences du Dr Ali Moh Zaki à partir du virus isolé provenant des expectorations de ce patient ont révélé qu'il s'agissait d'une nouvelle espèce de bêta-coronavirus(4).

Par la suite, le groupe de virologues du Centre médical d'Erasmus (EMC) aux Pays-Bas a réussi à obtenir la séquence complète du génome de ce nouveau coronavirus et a qualifié ce virus de sixième coronavirus infectant l'homme et de premier coronavirus humain de la lignée C du genre *Betacoronavirus*. Il a alors été nommé « coronavirus humain EMC (hCoV-EMC) »(5). Près d'un an après sa première identification, en mai 2013, ce virus a été renommé « Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient » (MERS-CoV) par le Coronavirus Study Group du Comité international de la taxonomie des virus en raison du fait que la majorité de ces cas semblaient être liés au Moyen-Orient et qu'il a été découvert pour la première fois dans la péninsule saoudienne (6,7).

Le MERS-CoV a donné lieu, en Mars 2021, à plus de 2,574 cas confirmés avec 885 décès associés (OMS), ce qui représente un taux de mortalité élevé de 34%(8).

D'après les observations actuelles, il provoque une infection avec une manifestation clinique similaire à celle du SARS-CoV(3), bien que son pouvoir de transmission interhumaine semble être inférieur à ce dernier. En effet, la fièvre, la toux, l'essoufflement, la pneumonie aiguë et l'insuffisance rénale aiguë(8) sont les symptômes courants d'une infection par le MERS-CoV.

Comme son nom l'indique, la grande majorité des cas ont été déclarés au Moyen Orient, particulièrement en Arabie Saoudite mais cette épidémie a aussi touché 27 pays dans plusieurs continents dans le monde(8) et n'est toujours pas enrayée 9 ans après son émergence contrairement au SARS-CoV qui a disparu deux ans après sa première identification. Les cas signalés dans d'autres régions en dehors du Moyen Orient concernent généralement des cas isolés de voyageurs ou des personnes qui ont eu des contacts étroits avec des personnes vivant au Moyen-Orient. Cependant, l'épidémie par le MERS-CoV en Corée du Sud en 2015 a démontré sa capacité de propagation virale rapide, infectant 186 personnes et provoquant 38 décès, dans un intervalle de temps de 2 à 3 mois(9), indiquant la possibilité d'une transmission interhumaine rapide, en particulier dans les environnements nosocomiaux en dehors du Moyen Orient. Suite à cette épidémie en dehors du Moyen Orient, le MERS-CoV a pris sa place comme étant un agent pathogène d'importance mondiale faisant courir le risque d'une possible pandémie de type SRAS dans le monde. Le potentiel pandémique des coronavirus s'est encore révélé fin 2019 avec l'émergence d'un 7^e coronavirus humain identifié à Wuhan en Chine, désormais dénommé SARS-CoV-2, responsable de la COVID-19 (CoronaVirus Disease ou « maladie à coronavirus »).

Depuis l'apparition du MERS-CoV, beaucoup d'efforts ont été déployés pour comprendre l'origine et la physiopathologie de ce nouveau coronavirus ainsi que pour lutter contre une éventuelle installation endémique au sein de la population humaine. Plusieurs aspects liés à ce nouveau virus ont été découverts mais ne sont pas encore complètement élucidés et nos connaissances restent limitées. Plus important encore, la capacité de prise en charge de cette infection reste très limitée et des stratégies thérapeutiques ou des vaccins spécifiques contre le MERS-CoV ne sont pas encore disponibles à ce jour.

Cette thèse d'exercice consiste en une revue systématique de la littérature englobant les informations et connaissances les plus récentes qui vise à retracer l'origine et l'épidémiologie du MERS-CoV, à décrire les observations cliniques chez les patients infectés, plus particulièrement en se concentrant sur la prise en charge thérapeutique actuelle mais aussi sur

l'orientation future des options thérapeutiques et préventives pour lutter contre ce virus. Bien que cette thèse soit consacrée spécifiquement au MERS-CoV, l'émergence récente du nouveau coronavirus SARS-CoV-2 de manière contemporaine à la rédaction de cette thèse vient bouleverser les connaissances sur les coronavirus, stimuler la recherche consacrée à ce sujet et multiplier les publications ; cet essai visera également à identifier et à regrouper les informations essentielles (mais non exhaustives) concernant le SARS-CoV-2, notamment les données relatives aux traitements et stratégies vaccinales pouvant aboutir à des applications contre le MERS-CoV.

II. Méthode de recherche

Une revue systématique de la littérature a été conduite, en utilisant des bases de données de littérature en ligne dont Pubmed, Google Scholar mais aussi la base de données de littérature en ligne coréenne s'appelant RISS (Research Information Sharing Service) pour identifier les articles publiés et examinés par les pairs sur MERS-CoV.

Toutes les recherches liées au MERS-CoV portent sur des articles publiés à partir de 2012, l'année de découverte du virus. Les termes de recherche suivants ont été utilisés dans le processus de recherche initial dans les bases de données pour les correspondances dans le titre, l'abrégié ou le sujet : «novel coronavirus humain», «hCoV-EMC», «MERS-CoV», «MERS coronavirus», «Middle East Respiratory Syndrome »et« Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient »et également en combinaison avec« traitement » ou « thérapie ».

Les titres et résumés des citations obtenues ont été examinés afin d'identifier les articles les plus pertinents pour cette revue systématique. Pour tous les articles trouvés, sur MERS-CoV ou sur un sujet connexe, la récupération de la version en texte intégral et indexation de la citation ont été faites. Certaines références de chacun des articles étudiés ont également été examinées afin d'inclure d'autres études ou articles liés à ce sujet qui n'auraient pas été trouvés lors de la recherche initiale.

Concernant les critères d'inclusion, les publications sélectionnées étaient des articles de recherche originaux sur le MERS-CoV publiés dans des revues scientifiques à comité de lecture par les pairs après juin 2012, et l'ajout d'informations uniques sur le MERS-CoV à la base de connaissances dans au moins l'un des mots-clés suivants: caractéristiques du virus, origine du virus, caractéristiques cliniques et options thérapeutiques, y compris les vaccins. Des articles relatifs à d'autres coronavirus tels que le SARS-CoV et -2 et des informations générales sur les coronavirus ont également été examinés et inclus en raison de leur lien avec le sujet principal. Une restriction linguistique a également été faite puisque seules les publications en anglais, coréen ou français ont été examinées.

III. MERS-Coronavirus : Aspects virologiques et cliniques

A) Généralité sur les coronavirus et classification

Les coronavirus sont des virus enveloppés appartenant à la sous-famille des *Coronavirinae* de la famille des *Coronaviridae*. Son nom «coronavirus» est dérivé du latin «corona», qui signifie couronne ou halo, se référant à l'aspect caractéristique des virions sous microscopie électronique avec des pointes en forme de couronne à leur surface(2) (Fig.1). Cette morphologie est créée par les «spikes» virales, formées par les protéines S exposées à la surface du virus, responsables de l'entrée du virus et déterminant le tropisme de l'hôte.

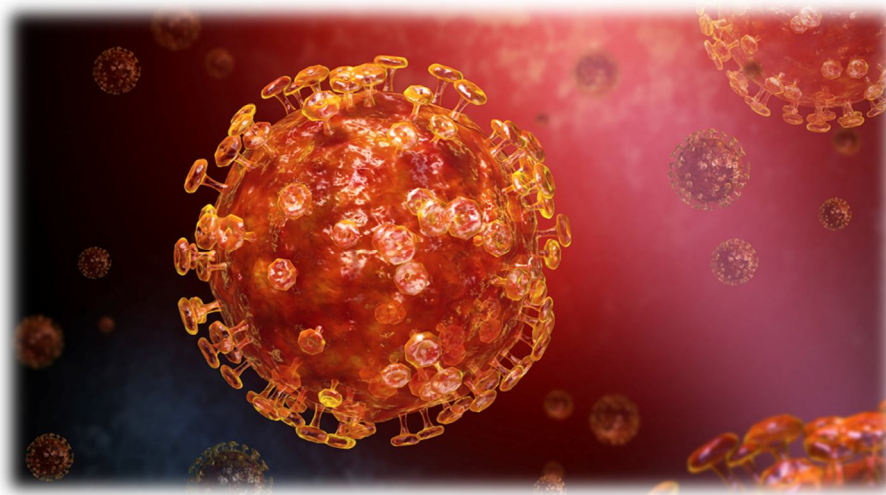


Figure 1. Représentation 3D de coronavirus(10)

Les coronavirus contiennent un génome d'ARN à polarité positive non segmenté de 30 kb, en faisant l'un des plus gros virus à ARN(2). Il est encadré de deux régions non codantes, en amont la région 5' (leader) ainsi qu'une région 3' en aval (queue polyA) du génome, lui permettant d'agir comme un ARNm pour la traduction des protéines virales (5).



Figure 2. Composition protéique du coronavirus en générale(11)

Les deux tiers terminaux de la région codante du génome (*orf1a* et *orf1b*) codent pour une polyprotéine (Fig.2), pp1ab, qui est ensuite clivée en 16 protéines non structurales impliquées dans la transcription et la réplication du génome. Le dernier tiers code pour les 4 protéines structurales principales, comprenant la glycoprotéine d'enveloppe « Spike » (S), l'enveloppe (E), la membrane (M) et la nucléocapside (N)(2,11). (Fig.2)

En plus des gènes codant pour ces protéines structurales principales communes aux coronavirus, il existe aussi des gènes accessoires spécifiques à chacune des espèces de coronavirus, qui sont susceptibles d'être répliqués par le virus(11).

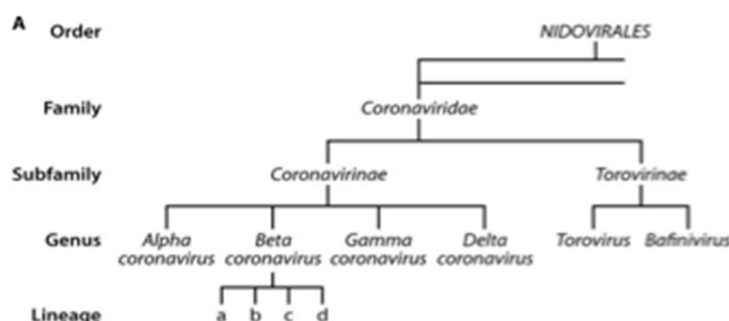


Figure 3. Taxonomie de Coronaviridae(12)

La sous-famille des *Coronavirinae* est divisée en quatre genres appelés *Alpha*-, *Beta*-, *Gamma*- et *Deltacoronavirus* par regroupement phylogénétique. Parmi les bêta-coronavirus, il existe également 4 clades différents A, B, C et D(2)(5) (Fig.3).

Les *Alphacoronavirus* et les *Betacoronavirus* n'infectent que les mammifères. Les *Gammacoronavirus* et les *Deltacoronavirus* infectent principalement les oiseaux(11).

Ainsi les genres impliqués en pathologie humaine sont les coronavirus *Alpha* et *Beta*, car les *Gamma* et *Deltacoronavirus* sont des virus qui n'infectent que les animaux(2).

Les coronavirus humains connus hCoV-229 et hCoV-NL63 appartiennent aux *Alphacoronavirus* tandis que d'autres, tels que hCoV-OC43 et hCoV-HKU1 appartiennent au clade A des *Betacoronavirus*. Le SARS-CoV est également un *Betacoronavirus* mais appartient au clade B (Fig.3). Le nouveau coronavirus apparu en 2019, nommé SARS-CoV-2, appartient également à ce clade, d'où l'origine de son nom.

B

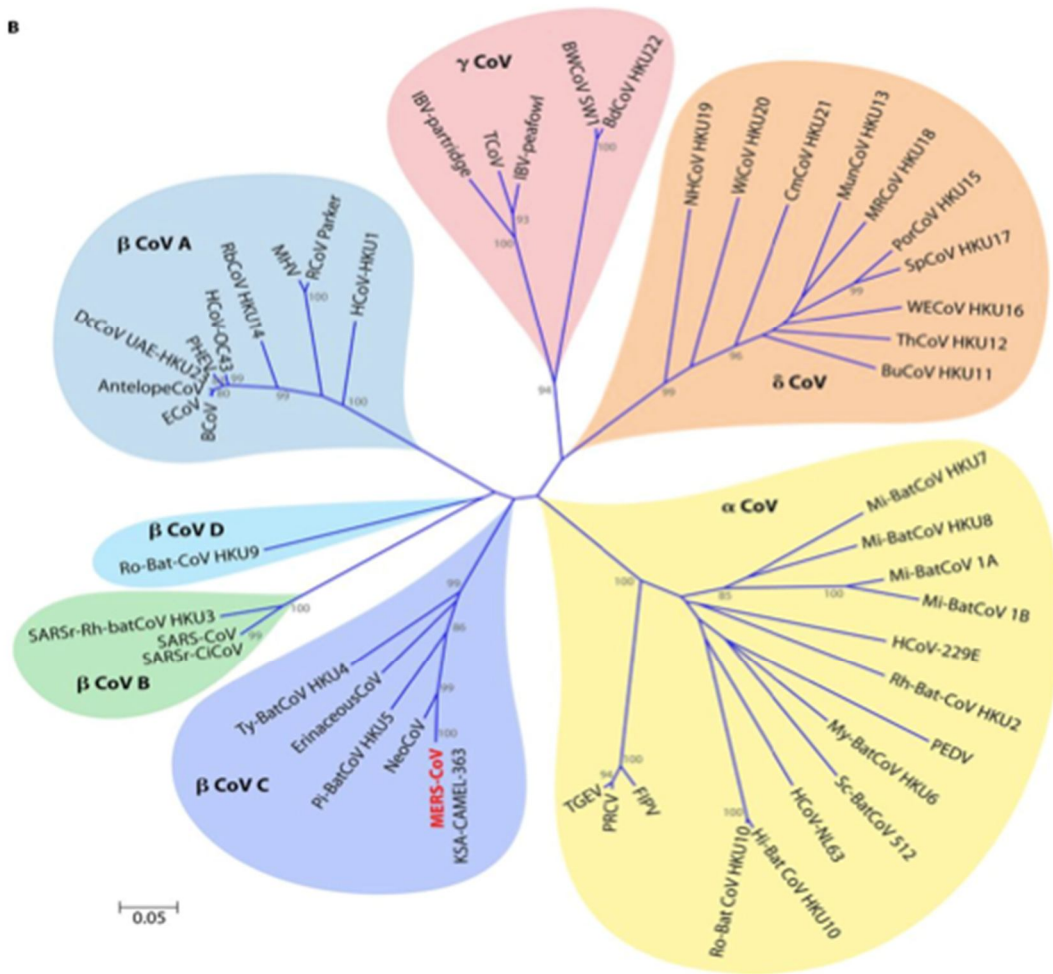


Figure 4. Arbre phylogénétique de 50 coronavirus avec des séquences nucléotidiques partielles de l'ARN polymérase ARN-dépendante(12).

L'arbre a été construit par la méthode de neighbour-joining en utilisant MEGA 5.0.

Une analyse phylogénétique du MERS-CoV prélevé sur le patient en Arabie Saoudite a été réalisée par l'équipe du professeur Zaki(4) pour définir ses caractéristiques. La méthode consistait à comparer la séquence de ce nouveau coronavirus venant du Moyen Orient avec des coronavirus déjà identifiés.

Après séquençage d'un amplicon de PCR pan-coronavirus, couvrant une région conservée du cadre de lecture ouvert 1b du gène de la réplicase des coronavirus, il a été comparé aux coronavirus de référence et les analyses phylogénétiques ont révélé que le MERS-CoV appartenait au clade C des *Betacoronavirus* dans lequel on retrouve également les coronavirus de chauve-souris BtCoV-HKU4 et BtCoV-HKU5(4).

Pour caractériser davantage l'identité du virus, une séquence génomique complète de MERS-CoV a été obtenue. Le génome MERS-CoV comprend également les cadres de lecture ouverts communs aux autres *Betacoronavirus* présentés précédemment(2,11). Les cadres de lecture

ouverts *Orf1a* et *b* ont été ensuite comparés à ceux de BtCoV-HKU4 et BtCoV-HKU5, montrant moins de 80% de similitude. Selon le Comité international de taxonomie des virus (ICTV), si les virus présentent > 90% de similitude de séquence sur la région *Orf1a* et *b*, ils appartiennent à la même espèce(4,5), suggérant que le virus découvert représentait bien une nouvelle espèce de *Betacoronavirus*(4), le premier coronavirus humain décrit dans le clade C de ce genre(5).

B) Structure du MERS-CoV et spécificités du génome

La caractérisation du MERS-CoV a été renforcée par le groupe de virologues du Erasmus Medical Center(5), après avoir obtenu la séquence complète du génome du virus révélant son organisation génomique et sa stratégie d'expression. Respectant les caractéristiques de ce genre, le génome est un ARN à brin positif contenant un total de 30,119 nucléotides et au moins 9 cadres de lecture ouverts (ORF = Open Reading Frame) (5). (Fig 5).

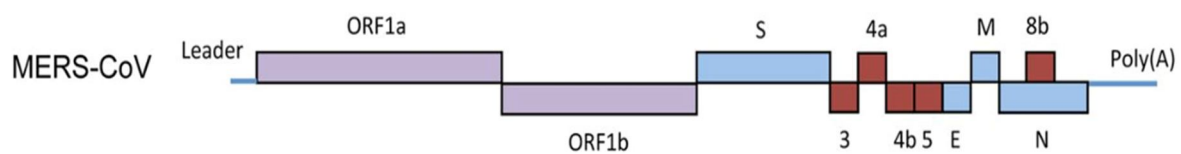


Figure 5. Organisation du génome du MERS-CoV(13)

On retrouve les régions non codantes, les cadres lectures *Orf1a* et *Orf1b*, qui sont traduits de l'ARNm génomique pour produire des polyprotéines pp1a et pp1ab, et ceux codant pour les protéines structurales Spike (S), Enveloppe (E), Membrane (M) et Nucléocapside (N). Comme chez les coronavirus de chauve-souris BtCoV-HKU4 et BtCoV-HKU5, les gènes accessoires 3, 4a, 4b et 5 sont situés entre les gènes S et E ; ils codent pour les protéines non structurales(5).

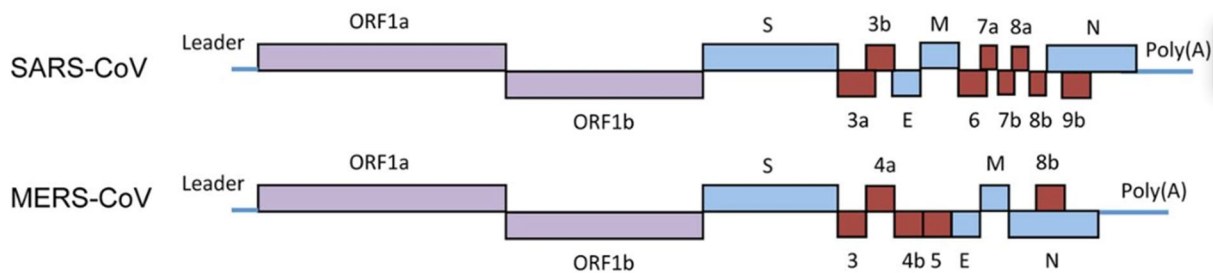


Figure 6. Comparaison de l'organisation du génome entre MERS-CoV et SARS-CoV (13)

Il diffère avec le génome du SARS-CoV (Fig.6), dans la composition en gènes accessoires (11). Cette différence se manifeste notamment lors du déclenchement de la réponse immunitaire des cellules hôtes au cours de l'infection. En effet, les coronavirus ont acquis ces mécanismes pour empêcher ou contourner l'immunité innée de leurs hôtes à divers niveaux, ce qui contribue finalement à la virulence des coronavirus. La principale réponse de nos cellules face à l'infection virale est l'activation de la réponse immunitaire innée induite par la production et sécrétion de l'interféron de type I, que sont interféron alpha et bêta.

Les mécanismes d'évasion du virus face à la réponse induite par interféron de type I consiste en une étape critique de la pathogenèse virale par les coronavirus(14).

Les protéines antagonistes de l'interféron codées par le virus induisent ce processus d'évasion en bloquant une ou plusieurs protéines transducteurs de « signal » requis pour la production et sécrétion des interféron afin de renforcer la pathogenèse virale et ainsi améliorer la réplication virale(14).

C'est le cas par exemple de la protéine ORF6 (Fig.5) du SARS-CoV, qui entraîne une diminution de l'action du transducteur de signal et de l'activateur de transcription d'interféron(15). Le MERS-CoV a également développé des mécanismes pour échapper au système immunitaire inné de l'hôte avec les protéines M, ORF4a, ORF4b et ORF5 qui seraient de puissants antagonistes de l'interféron(16), contribuant à l'évasion immunitaire et ainsi à la virulence(11,17). Ils agissent comme un antagoniste de l'activité antivirale de l'interféron via l'inhibition à la fois des voies de signalisation de l'élément promoteur ISRE (Interferon Stimulated Response Element) et de la production d'interféron(14).

D'autres protéines non structurales du MERS-CoV, telles que nsp1, nsp3 et nsp14, sont également connues pour être impliquées dans ce processus d'empêchement et de contournement à l'action du système immunitaire en intervenant dans les voies de signalisation de la réponse immunitaire innée à travers différents mécanismes(14).

C) Cycle viral et pouvoir pathogène du virus

Les virus utilisent la machinerie des cellules hôtes pour se répliquer et le cycle viral des coronavirus se compose de 4 étapes principales: (1) entrée, (2) expression de la protéine réplicase, (3) réplication et transcription de leur génome, et (4) assemblage et libération des nouveaux virions.

- Virologie et multiplication du virus

Le MERS-CoV est un virus enveloppé, ce qui signifie que l'initiation de l'infection nécessite une fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire de l'hôte en subissant 2 étapes principales à savoir la reconnaissance du récepteur et ensuite la fusion membranaire(18).

Ce processus d'infection est médié par la protéine S du MERS-CoV, qui permet l'attachement viral aux cellules hôtes et la fusion de la membrane virus-cellule, jouant ainsi un rôle indispensable dans l'infection par le MERS-CoV(19,20). En effet, au cours de ce processus d'infection, la protéine S du MERS-CoV est clivée en deux sous-unités nommées S1 et S2(20). Comme pour d'autres coronavirus, la sous-unité MERS-CoV S1 contient un domaine de liaison au récepteur (RBD = Receptor Binding Domain) comprenant un sous-domaine central et un motif de liaison au récepteur (RBM = Receptor Binding Motif). Elle permet l'engagement avec le récepteur cellulaire de l'hôte, la dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) et aux acides alpha 2,3-sialiques(21,22), entraînant ainsi l'attachement du virus à la surface cellulaire.

Le DPP4 est un récepteur fonctionnel du MERS-CoV qui est principalement exprimé dans l'épithélium nasal chez le dromadaire, tandis que chez l'homme, DPP4 est absent à ce niveau mais largement exprimé dans d'autres cellules humaines, y compris l'épithélium bronchique non cilié des voies respiratoires inférieures, les cellules épithéliales rénales, les cellules de l'intestin grêle, les lymphocytes T et les macrophages(21,23,24).

Quand on compare le MERS avec les deux SARS-CoV et -2, bien que leurs domaines de liaison partagent un degré de similitude structurelle assez élevé dans leurs sous-domaines principaux, leurs motifs de liaison sont assez différents. Il en résulte une différence du récepteur cellulaire du virus, DPP4 pour le MERS-CoV mais le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2) pour SARS-CoV et -2(25). ACE-2 est principalement localisé au niveau de l'appareil respiratoire supérieur. Cette différence de localisation de récepteur cible peut ainsi contribuer à une possible explication à la restriction de la transmission interhumaine du MERS-CoV par rapport aux SARS-CoV.

La présence du récepteur cible est très importante dans la détermination du tropisme viral. Une étude suggère que la réduction du taux d'expression de DPP4 réduirait la propagation du MERS-CoV d'après une modélisation mathématique(23). En effet, les niveaux d'ARNm et de protéines de DPP4 sont plus élevés dans les tissus pulmonaires des fumeurs et des personnes atteintes de broncho-pneumopathie chronique obstructive (COPD) que chez les non-fumeurs(26); le tabagisme et la COPD sont tous deux associés à une sensibilité accrue à l'infection par le MERS-CoV. D'autre part, il faut souligner que tous les récepteurs DPP4 ne sont pas capables d'interagir avec la protéine S du virus. En effet, la DPP4 de petits animaux tels que les souris, les furets et les hamsters ne permet pas l'entrée du MERS-CoV et, par conséquent, ces animaux ne sont pas sensibles à l'infection par le MERS-CoV(21,25,27). Ceci est dû à une différence au niveau des résidus critiques dans la composition de leurs DPP4(28).

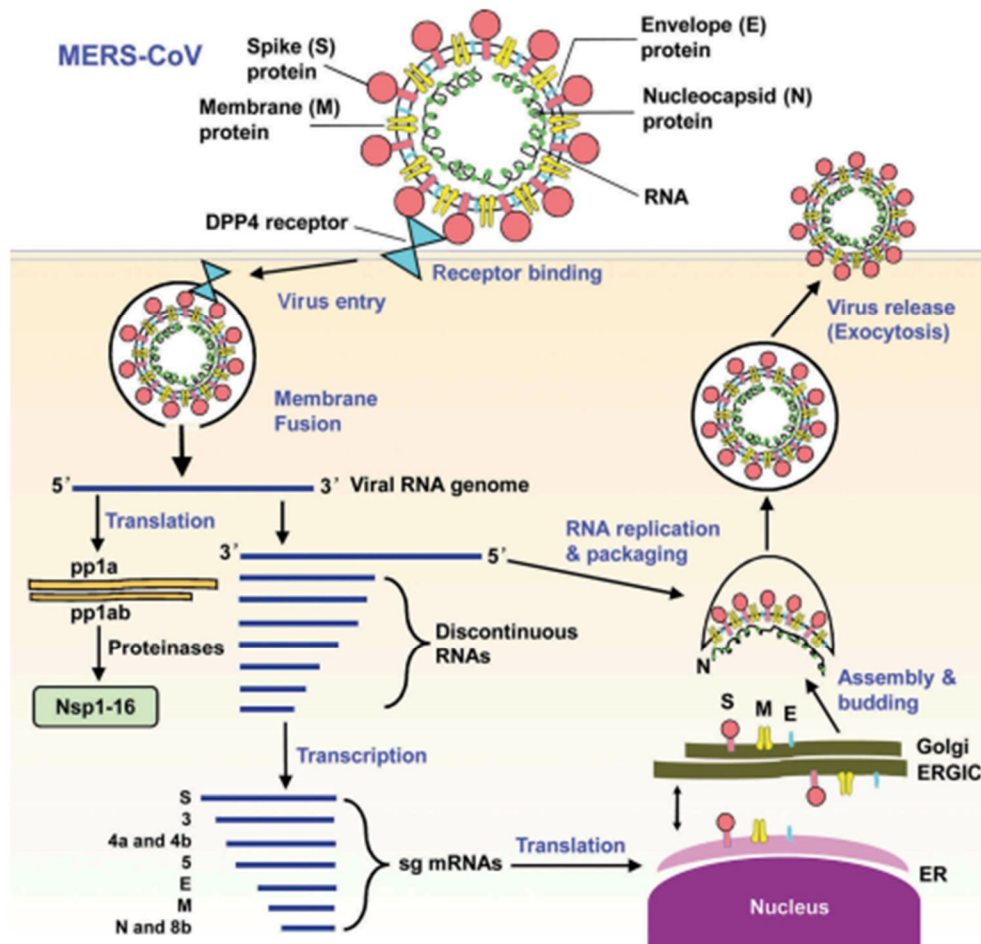


Figure 7. Représentation schématique du cycle viral du MERS-CoV(29)

Le MERS-CoV interagit avec le récepteur cellulaire DPP4 pour entrer dans les cellules permissives. La fusion membranaire et la décapsidation ont ensuite lieu dans les compartiments endosomaux pour libérer le génome à ARN de polarité positive (+) dans le cytoplasme. L'extrémité 5' du génome sens (+) est traduite pour produire des protéines réplicase, qui permettent la transcription et la réplication du génome. Le génome sens (+) est transcrit pour donner un ARN antisens (-) complet, qui sert de matrice pour la synthèse de nouveaux ARN de polarité (+) nécessaires à la fabrication de protéines structurales et accessoires dans le réticulum endoplasmique (RE), ainsi qu'à la synthèse d'ARN génomique. L'assemblage démarre dans le compartiment RE-Golgi, les nouveaux virions sont libérés par les vésicules sécrétoires.

Tous les coronavirus identifiés utilisent une stratégie de réplication similaire(2). Une fois liée au récepteur DPP4 via le RBD de la sous-unité S1, la sous-unité S2 intervient pour la fusion membranaire virus-hôte(19,22,25). La sous-unité S2 contient le peptide de fusion, deux domaines de répétition de l'heptade nommés HR1 et HR2 et un domaine transmembranaire(25). permettant des changements de conformation nécessaires à la fusion

membranaire (30). Pendant ce processus les régions HR1 et HR2 forment une structure en épingle à cheveu ou faisceau à 6 hélices (25), un peptide de fusion hydrophobe s'insère dans la membrane de la cellule hôte, conduisant au rapprochement des membranes virales et hôtes pour la fusion(19).

Par la suite, la fusion entraîne le clivage de la protéine S à la limite de la jonction S1 - S2 par les protéases de la cellule hôte(25,31). Ces protéases cellulaires responsables du clivage de la protéine S comprennent la sérine protéase TMPRSS2, la cathepsine endosomale L et la furine protéase(32). Certaines études suggèrent que les niveaux d'expression de la furine protéase peuvent influencer la sensibilité à l'entrée médiée par la S protéine(33). La disponibilité de ces protéases cellulaires semble donc indispensable pour l'entrée du MERS-CoV dans les cellules.

Après l'entrée dans la cellule hôte du virus, la traduction initiale commence dans le cadre de lecture ouvert 1a (ORF1a) et se poursuit dans le cadre de lecture ouvert 1b (ORF1b) produisant les polyprotéines pp1a et pp1ab, respectivement(19). Ces polyprotéines sont ensuite clivées par deux protéases virales, Mpro / 3CLpro et PLpro en 16 protéines non structurales matures (nsp). Ces dernières sont impliquées dans le processus de réplication/transcription et facilitent la synthèse d'ARN viral. Par exemple, la Nsp12 code pour l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp)(31).

Ces étapes ont lieu dans les complexes de réplication-transcription et conduisent à la synthèse de nouveaux ARN viraux génomiques et de protéines structurales, qui sont donc transportés dans RE-Golgi pour un assemblage final. Après maturation dans les corps de Golgi, les vésicules contenant des nouveaux virions sont ensuite transportées à la surface cellulaire pour être libérées par exocytose(19,31).

- Facteurs de virulence du virus

Comme d'autres virus, le MERS-CoV possède aussi des stratégies pour échapper aux réponses antivirales de l'hôte. Cette capacité du virus à supprimer les réponses antivirales et à induire une réponse inflammatoire exagérée contribue à sa pathogenèse.

Les cellules humaines et la plupart des cellules de mammifères ont développé des récepteurs de reconnaissance de formes appelés PRR (Pattern Recognition Receptor) au cours de l'évolution permettant de reconnaître des motifs particuliers conservés parmi les agents pathogènes comme les virus. Parmi ces PRRs, les récepteurs membranaires de type Toll (Toll-like receptor, TLRs), les récepteurs cytoplasmiques de type RIG-I (retinoic acid-

inducible gene I) et MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5)(31,34) déclenchent une série d'événements de signalisation dans la cellule pour stimuler l'expression de protéines antivirales telles que les interférons (IFN). Les IFN ont à leur tour des effets en cascade sur d'autres gènes nommés ISG (gènes stimulés par l'interféron) dans la cellule infectée par effet autocrine ainsi que dans les cellules voisines non infectées par effet paracrine(31,35). Ainsi, la bataille entre l'hôte (individu infecté) et le pathogène (MERS-CoV) commence au niveau moléculaire.

Par exemple, au cours du cycle viral le MERS-CoV se forme de l'ARN double brin (ARNdb) servant d'intermédiaire de réplication et de transcription. Cet ARNdb viral est reconnu par les PRRs tels que TLR3, RIG-I et MDA5. Ces capteurs activent le facteur de régulation de l'interféron 3 (IRF3), qui est le médiateur central de la signalisation antivirale dans les cellules humaines(36), à travers des protéines adaptatrices et des kinases cellulaires tels que TBK1 (TANK-binding kinase) et IKK ϵ (inhibiteur de facteur nucléaire kappa-B kinase epsilon). Cette activation entraîne l'expression des interférons de type I (IFN α et IFN β). Ces IFNs se lient ensuite au récepteur IFN α / β (IFNAR) pour stimuler la voie Jak/Stat, qui à son tour induit l'expression d'ISGs impliqués dans la protection des cellules de la réplication virale ultérieure et des dommages cellulaires associés(31,36).

Pour faire face à ce mécanisme de défense développé par la cellule hôte, certaines protéines accessoires du MERS-CoV peuvent intervenir pour inhiber les réponses antivirales innées en modulant la voie de signalisation à plusieurs étapes. Par exemple, la protéine ORF 4a du MERS-CoV peut inhiber les réponses antivirales à la toute première étape de la détection d'acide nucléique viral en inhibant l'activation de RIG-I et MDA5 en se liant directement à l'ARNdb viral(37). Les protéines ORF 4a, 4b, 5 et la protéine M jouent également un rôle d'antagoniste de l'interféron en inhibant la phosphorylation médiée par la kinase de l'IRF3, empêchant donc la signalisation antivirale.

Les protéines Nsps produites à partir des polyprotéines pp1a et pp1ab agissent également sur des processus de l'hôte pour favoriser la réplication virale. Par exemple, la protéine Nsp1 cible sélectivement les ARNm cellulaires qui sont générés dans le noyau et transportés vers le cytoplasme, les dégrade et empêche ainsi leur traduction. Ainsi Nsp1 épargne les ARNm viraux qui proviennent du cytoplasme directement. Par cette opération, Nsp1 inhibe les processus cellulaires tout en favorisant la réplication virale(38).

D) Origine du virus

Les coronavirus étaient connus par le passé pour être des virus plus pathogènes chez les animaux que chez l'homme(39). Les coronavirus communs touchant l'homme représentaient l'une des principales causes du rhume après les rhinovirus, provoquant que des symptômes respiratoires modérés chez les hommes. Par leur potentiel de passage de barrière d'espèce, le plus grand danger encouru chez les hommes concernait plutôt les travailleurs dans le domaine de l'agriculture. En effet, beaucoup d'espèces de coronavirus provoquent des infections importantes chez les animaux d'élevage, produisant un impact dans le domaine de l'agriculture. Il s'agit notamment du virus de la bronchite infectieuse aviaire (BAV), du virus de la gastro-entérite transmissible (TGEV), du virus de la diarrhée épidémique porcine (DEPV) et du coronavirus du syndrome de la diarrhée aiguë porcine (SADS-CoV)(40).

Mais au tournant du 21^e siècle, ces notions ont brutalement été remises en question avec l'émergence de nouveaux coronavirus humains hautement pathogènes, en commençant par le SARS-CoV en 2002, puis le MERS-CoV une décennie plus tard et tout récemment le SARS-CoV-2, responsables respectivement du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS), du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient (MERS) et enfin de l'épidémie de Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) dont nous vivons actuellement seulement les premiers mois.

L'identification de la source la plus probable d'infection humaine a été un sujet primordial pour empêcher ou limiter sa transmission. Les différentes émergences récentes de coronavirus ont pu être reliées à un franchissement de la barrière d'espèce de manière très probable voire quasi-certaine.

1. Chauve-souris : L'origine probable

Beaucoup de coronavirus humains et animaux semblent avoir leurs origines parmi une des nombreuses espèces de chauves-souris. Plusieurs caractéristiques démontrent que les chauves-souris peuvent être une source efficace d'infections virales chez les animaux et les hommes. Avec une extrême diversité parmi les espèces (plus de 900) et une longue histoire évolutive de 50 millions d'années(27), les chauves-souris ont co-évolué avec une variété de virus. Ils sont connus pour être des réservoirs importants responsables de plusieurs infections virales chez l'homme, notamment le virus Ebola, le virus Nipah et le virus Hendra(27).

Les chauves-souris vivent en étroite collaboration et en grand nombre, facilitant la circulation continue des virus entre elles. De plus, le fait que la clairance virale soit retardée pendant l'hibernation, permet une conservation des virus au fil du temps(41).

Ce sont des mammifères uniques qui ont une capacité de vol leur permettant potentiellement de transporter le virus-pathogène sur des distances considérables, presque sur tous les continents du monde, à l'exception de l'Antarctique(27), favorisant la dissémination et le risque d'émergence virale.

A ce jour, plus de 3,800 coronavirus ont été identifiés chez les chauves-souris et environ 35% du virome de chauve-souris séquencé à ce jour est composé de coronavirus(42). Le MERS-CoV ne fait pas exception car il est phylogénétiquement le plus proche des coronavirus de la chauve-souris CoV-HKU4 et CoV-HKU5 (Fig.4), au sein du clade C du genre *Betacoronavirus*(4). Avec cette proximité phylogénétique, les suspicions se sont donc d'abord portées sur les chauves-souris comme le réservoir le plus probable de MERS-CoV et la principale source de transmission zoonotique aux hommes.

La question se pose alors, « *Comment les chauves-souris vivent-elles aussi longtemps avec autant de virus ?* ». Bien que les chauves-souris servent d'hôtes réservoirs avec une grande diversité virale, dont des virus qui se sont propagés à l'homme et aux autres mammifères domestiques avec une forte virulence, peu d'observations ont permis de révéler la mort ou la maladie correspondante chez la chauve-souris (43). Ces virus semblent être non pathogènes pour les chauves-souris. Ceci suggère que les chauves-souris ont développé des mécanismes immunitaires qui permettent des relations de commensalisme entre le virus et l'hôte.

La réponse immunitaire se distingue principalement en deux, innée et adaptative. L'hôte répond initialement à l'infection en activant les mécanismes de réponse immunitaire innée, et les interférons sont les principales molécules effectrices de cette réponse innée permettant de lutter contre la réplication virale. Plusieurs types d'interféron ont été identifiés chez les chauves-souris, notamment les types I et III avec des niveaux d'expression élevés (44). De plus, dans les cellules cultivées de renard volant noir (*Pteropus alecto*), l'équipe de Cruz-Rivera et al (45) a démontré que les ISG étaient aussi exprimés à des niveaux plus élevés que leurs homologues humains. L'endoribonucléase (RNase-L) dépendante de l'effecteur antiviral 2-5A, responsable du clivage de l'ARNm viral, pouvait également être stimulée directement par l'interféron dans les cellules de chauve-souris, ce qui n'est pas le cas dans les cellules humaines(45). Cette induction directe de RNase-L peut donc fournir aux chauves-souris un mécanisme supplémentaire de défense antivirale. Ces observations suggèrent que les ISG et l'interféron sont exprimés de façon constitutive dans les cellules de chauves-souris(46), ce qui les rend mieux préparées pour contrôler l'infection virale(44–46).

La pathogénicité des infections virales sévères est parfois due à l’emballement du système immunitaire, comme la « tempête cytokinique » décrite dans les syndromes de détresse respiratoire aigue au cours de la grippe ou du SRAS. Face au risque d’activation perpétuelle et excessive des défenses immunitaires, processus délétère pour l’organisme, des mécanismes spécifiques semblent avoir été sélectionnés chez les chauves-souris pour éviter des inductions excessives des gènes pro-inflammatoires, leur permettant ainsi une réponse équilibrée à l’infection virale.

Ceci peut être en lien avec leur capacité de vol unique. En effet, les mécanismes de modulation de l’inflammation pourraient avoir été sélectionnés pour atténuer les effets néfastes du vol(44). L’augmentation du métabolisme accompagnant le vol entraînerait des hausses de radicaux sans oxygènes(47), ce qui rend les chauves-souris plus susceptibles de générer des ADN endommagés propices à l’induction de mécanismes de réparation de l’ADN liés à l’immunité innée(44). Ce processus est énergétiquement coûteux et serait néfaste pour l’organisme(44,47). En conséquence, les chauves-souris ont probablement développé au cours de l’évolution des mécanismes pour supprimer l’activation de la réponse immunitaire due à l’ADN endommagé généré lors du vol, entraînant ainsi une réduction de l’inflammation.

Cette évolution concerne principalement une mutation au niveau d’un résidu de sérine hautement conservé dans l’une des molécules adaptatrices clés pour la détection de l’ADN endommagé, la protéine STING (stimulateur des gènes d’interféron).

Lors de l’infection virale, STING détecte l’ADN endommagé et induit par conséquent une réponse à l’interféron. Le remplacement de la sérine en position 358 ou 366 par d’autres acides aminés rend STING moins efficace pour activer les interférons chez les chauves-souris permettant ainsi de contrôler une possible inflammation(48) (Figure.8).

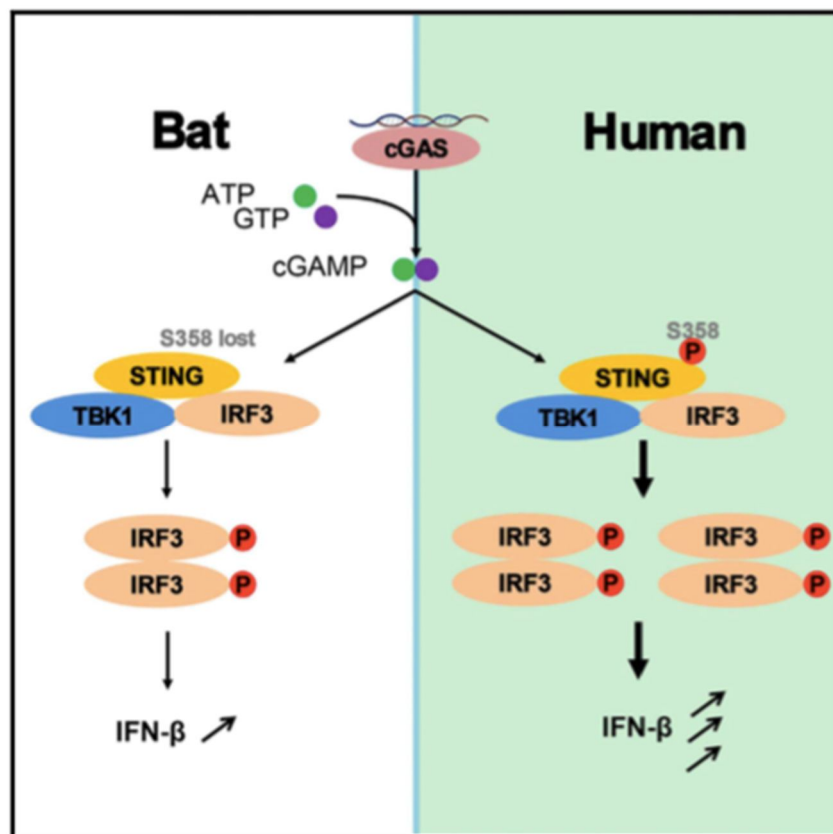


Figure. 8 Schéma comparant le mécanisme de l'activation de l'interféron dépendante de la voie de détection de l'ADN endommagé par STING chez la chauve-souris (partie gauche) et l'homme (partie droite) (48).

La voie de détection de l'ADN par STING commence avec l'AMP-GMP cyclique synthase (cGAS) qui est un capteur d'ADN essentiel qui produit du GMP-AMP cyclique (cGAMP) en réponse à la stimulation de l'ADN, qui à son tour joue un rôle de messenger secondaire en se liant et activant le stimulateur des gènes IFN (STING). Suite à l'activation de STING, TBK1 (sérine/thréonine protéine kinase) est recruté par STING, conduisant à la phosphorylation subséquente de STING et IRF3 (facteur de régulation d'interféron 3) par TBK1. Cela déclenche finalement la réponse IFN de type I. Dans ce schéma, la mutation ponctuelle du site de phosphorylation S358 ou S366 de STING réduit considérablement sa capacité à activer la voie des interférons.

Une exposition excessive à l'ADN cytosolique endommagé dans les cellules de chauves-souris pendant le vol pourrait avoir imposé une forte pression de sélection entraînant une limitation des voies d'activation induites par ces capteurs d'ADN, permettant ainsi leur capacité du vol mais aussi la co-existence avec des virus(43,44,48).

En plus de cette adaptation dans la voie de STING, il a aussi été observé dans des cultures cellulaires de plusieurs espèces de chauves-souris qu'elles possèdent un site de liaison pour la molécule inhibitrice (cRel) dans la région promotrice du facteur inflammatoire $TNF\alpha$ (44), un mécanisme pour supprimer l'expression du $TNF\alpha$.

L'ensemble de ces observations démontre que les chauves-souris possèdent à la fois un mécanisme de défense efficace d'interféron activé constitutivement mais aussi un mécanisme de modulation de l'inflammation leur permettant de maintenir une réponse équilibrée face à l'infection virale. Cette caractéristique unique pourrait expliquer le fait que les chauves-souris occupent la première place des espèces hébergeant le plus grand nombre de virus, notamment ceux à risque zoonotique, dont les coronavirus (49).

Le fait que l'Arabie Saoudite, un pays où le MERS-CoV a été identifié pour la première fois, abrite un grand nombre d'espèces de chauves-souris, y compris des chauves-souris *Pipistrellus* connues en Asie pour être porteuses de BatCoV-HKU5, très proche de MERS-CoV (4), soutient l'hypothèse que la chauve-souris soit la source du MERS –CoV.

De plus, une étude mondiale réalisée en 2017 par l'équipe d'Anthony et al(50), a révélé que, bien que seulement 6% de toutes les séquences de coronavirus dans GenBank proviennent de chauves-souris, 91 des 100 lignées de coronavirus phylogénétiques identifiées dans divers ordres de mammifères ont également été trouvées chez les chauves-souris, ce qui suggère que les chauves-souris sont une source non seulement de *Betacoronavirus* de lignée C, mais aussi probablement de la grande majorité de la diversité mondiale des coronavirus.

Malgré ces observations en lien avec les chauves-souris, aucune preuve n'est disponible pour confirmer clairement que les chauves-souris sont la source directe d'infection humaine. En effet, le contact direct entre les humains et les chauves-souris est plutôt inhabituel(2,40). Cependant les chauves-souris sont sûrement un hôte réservoir important véhiculant la plupart des virus infectant l'homme(41,49,50), par le mécanisme de franchissement de barrières d'espèces, appelé «spillover » ou débordement(40,44,51).

Les coronavirus ont une capacité potentielle de transmission interspécifique par mutation et/ou recombinaison entraînant une adaptation au niveau de leur glycoprotéine S, qui est le déterminant clé du tropisme et de la pathogénèse cellulaire, permettant l'entrée du virus dans la cellule hôte(52). Il est possible qu'un virus ayant acquis un tropisme d'hôte plus large, existe dans d'autres espèces animales qui servent d'hôtes intermédiaires, d'où il pourrait infecter l'homme(16,21).

Sachant que la fréquence de recombinaison du coronavirus peut monter jusqu'à 25% pour l'ensemble de leur génome(40), les chauves-souris représentent donc, grâce à leur relation

particulière avec les virus, un réservoir important pour la recombinaison des coronavirus et leur évolution, tout comme les oiseaux et les porcs le sont pour le virus de la grippe.

Ce mécanisme viral a déjà été démontré lors de l'épidémie de SARS-CoV au début des années 2000. On pense que le SARS-CoV se répliquait initialement chez les rhinolophes, qui servaient de réservoir naturel et qu'il a finalement été transmis aux hommes, en utilisant des civettes comme hôtes intermédiaires(40,51,52). Une analyse plus approfondie pour comparer la protéine S du SARS-CoV et celle du virus infectant la civette a montré des différences aux résidus 479 et 487 de la protéine S. Une telle mutation à ce niveau semble être critique pour permettre leur association à haute affinité à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), qui est le récepteur principal chez l'homme pour le SARS-CoV(53). Cette observation pourrait donc suggérer qu'un événement similaire s'est produit pour les coronavirus de chauve-souris entraînant l'émergence du MERS-CoV.

Les événements de « spillover » sont des mécanismes complexes et nécessitent généralement la conjonction de plusieurs facteurs contributifs(54). Ils se produisent généralement dans un laps de temps et un emplacement définis, correspondant à des concentrations de virus supérieures à la normale dans les chauves-souris, entraînant une augmentation de l'excrétion virale(40,44). Ce facteur est justement influencé par la réponse de l'hôte et la réplication du virus.

La raison de ces « impulsions » ou « poussées » de virus au sein de la population de chauves-souris n'est pas claire à ce jour, mais une hypothèse « SILI : Susceptible–Infectious–Latent–Infectious » a été proposée par l'équipe de Plowright et al(54). Cette hypothèse stipule que les virus infectent dans un premier temps les chauves-souris naïves, sensibles à l'infection virale, conduisant à une infection aiguë. Cette première infection évolue ensuite vers une infection chronique ou latente avec un faible niveau du virus au sein de l'hôte.

Le virus se réactive ensuite de temps en temps en réponse à divers événements déclencheurs physiologiques et environnementaux, et chaque réactivation correspond à des poussées virales dues à une réplication virale entraînant une hausse de concentration virale. Cette impulsion ou poussée de virus au sein des chauves-souris est corrélée avec une incidence accrue d'événements d'infection humaine(40).

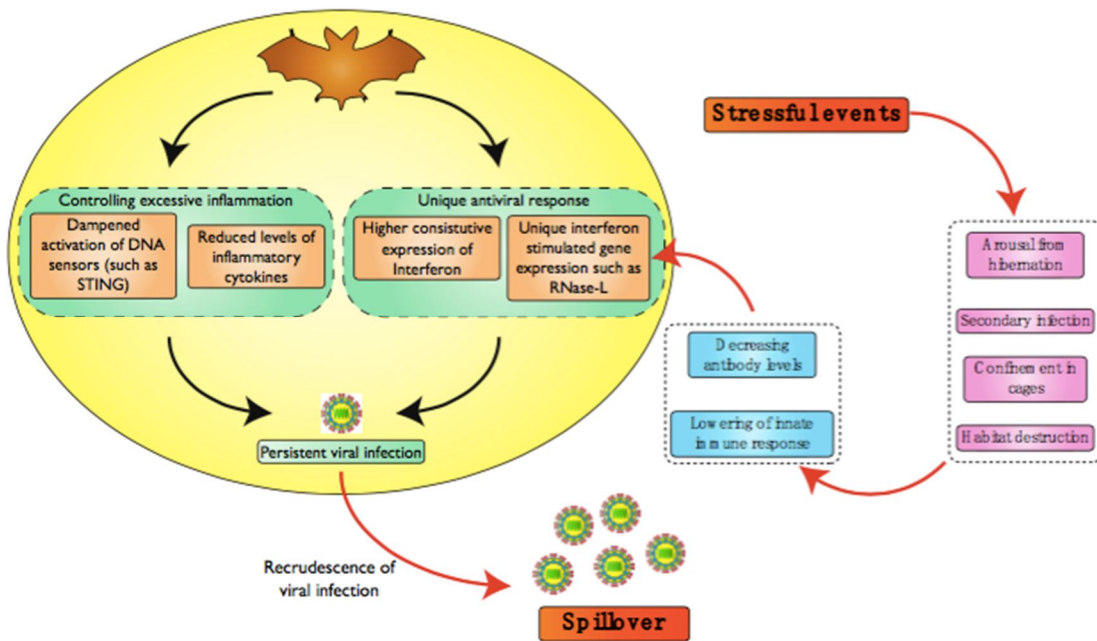


Figure 9. Schéma montrant l'effet du stress affectant l'équilibre du système immunitaire spécifique chez les chauves-souris(44).

Les virus persistent chez les chauves-souris grâce à la fois à une réponse immunitaire de type interféron très efficace et à leur capacité de modulation de l'inflammation, permettant ainsi la maintenance d'une réponse équilibrée face à l'infection virale. Les événements stressants altèrent justement cet équilibre entre l'hôte et le virus et entraînent une augmentation de la réplication du virus, conduisant ainsi à une excrétion virale et au risque de « spillover ».

Généralement cette réactivation virale se produit dans des conditions stressantes qui affectent l'équilibre du système immunitaire (Figure 9). Par exemple, l'éveil depuis l'hibernation peut être un événement stressant pour les chauves-souris(44). Cet aspect a été démontré chez les grandes chauves-souris brunes durant son éveil de l'hibernation, avec une augmentation du virus dans le sang. Cette réactivation virale est associée à un faible niveau d'anticorps circulant lors de leurs éveils. Après l'hibernation, les niveaux d'anticorps augmentent et se stabilisent, et on observe un retour du virus dans l'état de latence(55).

D'autres facteurs de stress, tels que les infections secondaires, peuvent également affecter l'équilibre entre les chauves-souris et leurs virus. Il a été observé que l'infection de petite chauve-souris brune par le « syndrome du nez blanc », une épizootie sévère, conduit à une augmentation de la réplication de coronavirus qui était présent de façon persistante chez ces chauves-souris(56). Ces réactivations face aux facteurs stressants peuvent donc conduire à une augmentation de la réplication virale au sein de l'organisme de chauves-souris, ce qui au final peut augmenter le risque de « spillover » des virus.

2. Dromadaire : Source probable d'infection chez l'Homme

La majorité des chameaux dromadaires se trouvent en Afrique de l'Est, d'où ils sont exportés vers les pays de la péninsule arabique. En effet, dans la région du Moyen Orient, les chameaux ont une importance économique, culturelle et récréative importante. En plus d'être une source de lait et de viande pour consommation humaine, les chameaux dromadaires participent à des courses, des défilés et des festivals annuels(57). De plus, la consommation de lait non pasteurisé provenant de ces chameaux n'est pas rare et l'urine de chameau est réputée pour ses vertus médicinales(58).

Pour cette raison, les pays du Moyen-Orient possèdent un grand nombre de chameaux et parmi ces pays, l'Arabie saoudite, les Émirats Arabes Unis, le Qatar et le Yémen ont les plus grandes populations de chameaux dromadaires au Moyen-Orient(58).

Le développement socio-économique et l'urbanisation rapide de cette région ont entraîné une concentration progressive des fermes de chameaux à proximité des grandes villes, entraînant une probabilité plus importante pour le contact direct avec les chameaux et leurs produits chez les habitants de ces régions.

L'infection au MERS-CoV chez les chameaux dromadaires a été démontrée par des études sérologiques, par la détection du génome viral par RT-PCR en temps réel (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction) et par l'isolement du virus en culture(59,60). Le virus semble provoquer chez le chameau une infection des voies respiratoires supérieures avec ou sans symptômes, y compris des écoulements nasaux et lacrymaux, une toux, des éternuements, une température corporelle élevée et une perte d'appétit(61).

De multiples preuves relient le chameau dromadaire à l'émergence du MERS-CoV chez l'homme. Plusieurs cas liant l'infection au MERS-CoV à un contact étroit avec des chameaux dromadaires ont été signalés et des études séro-épidémiologiques ont montré que les anticorps anti-MERS-CoV sont très présents chez les chameaux dromadaires de la péninsule arabique et d'Afrique du Nord, où ont été détectés les premiers cas d'infections humaines (Figure 10).

Une analyse par RT-PCR a démontré la présence de MERS-CoV à partir de plusieurs échantillons nasaux et fécaux de chameaux dans la péninsule arabique(27).

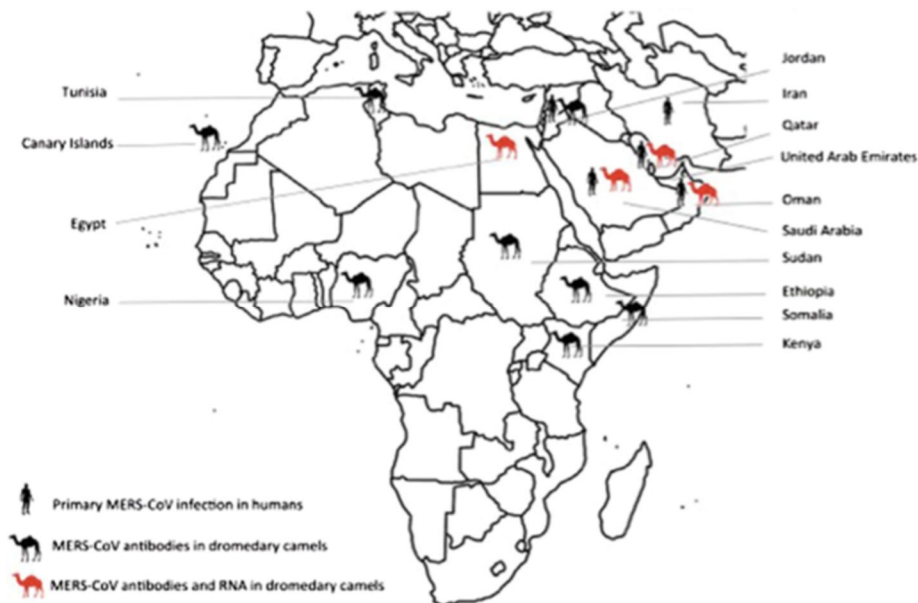


Figure 10. Cartographie dans la région d’Afrique et du Moyen Orient présentant des infections primaires par le MERS-CoV humain et la détection des anticorps et de l’ARN du MERS-CoV chez les chameaux dromadaires(27).

Des anticorps anti-MERS-CoV ont été détectés dans des sérums de chameaux conservés depuis le début des années 1990(62), ce qui suggère que le MERS-CoV pourrait avoir circulé dans des chameaux dromadaires pendant plus de 20 ans avant d’être reconnu comme une cause d’infection humaine. De plus, les observations ont démontré que les séquences des souches MERS-CoV isolées à plusieurs mois d’intervalle au même endroit sont souvent identiques, ce qui indique que la circulation du MERS-CoV dans les troupeaux de chameaux est très stable(27).

Dans une autre étude prospective, la détection du MERS-CoV par RT-PCR chez ces animaux a été la plus élevée entre Novembre et Janvier, coïncidant avec la saison de vèlage des dromadaires. Ceci, ainsi que l’augmentation de l’incidence d’infection humaine observée entre le mois de Mars et Mai suggère que les chameaux juvéniles peuvent représenter une source plus importante de nouvelles infections chez les chameaux et potentiellement chez l’homme(27,62).

La preuve la plus convaincante à ce jour de la transmissibilité du MERS-CoV entre les chameaux dromadaires et les hommes est l’isolement simultané de souches MERS-CoV quasi identiques entre les hommes et les chameaux dromadaires au cours d’une enquête épidémiologique. Dans une ferme au Qatar, les séquences virales obtenues à partir de

chameaux positifs au MERS-CoV se sont révélées presque identiques aux séquences de deux cas humains de MERS-CoV liés à cette ferme(63).

Dans un autre cas rapporté provenant de Jeddah (Arabie Saoudite) en 2013, le MERS-CoV a été isolé chez un patient de 43 ans décédé suite à l'infection après un contact étroit avec ses chameaux(64). Il a été révélé selon une enquête épidémiologique que le patient était en contact avec ses chameaux tous les jours et que 3 de ses 9 chameaux étaient malades avec écoulement nasal au cours de la semaine précédant le début de la maladie du patient. Les écouvillons nasaux du patient et de ses neuf chameaux se sont révélés positifs pour l'ARN du MERS-CoV et les séquences complètes du génome des deux isolats étaient identiques à 100%(64). Les données sérologiques ont indiqué que le MERS-CoV circulait chez les dromadaires mais pas chez le patient avant que l'infection humaine ne se produise, ce qui implique que la direction de transmission parte du chameau vers l'homme et non pas dans le sens inverse. Cette observation suggère que ce cas fatal d'infection humaine par le MERS-CoV a été transmis par contact étroit avec un chameau infecté.

Les enquêtes sur les animaux à proximité des cas signalés chez l'homme soutiennent la théorie selon laquelle les chameaux dromadaires sont la source la plus probable de transmission de l'animal à l'homme(14). De plus, les études de séroprévalence MERS-CoV chez l'homme en contact étroit avec des chameaux renforcent encore cette suspicion. Une étude cas-témoins a montré que les personnes présentant une infection à MERS-CoV acquis dans la communauté étaient 7 fois plus susceptibles que les témoins d'avoir été directement exposés aux dromadaires au cours des 2 semaines précédentes(14,65). Dans une autre étude menée en Arabie saoudite, le taux de séropositivité au MERS-CoV était 15 fois plus élevé chez les bergers et 23 fois plus élevé chez les travailleurs des abattoirs par rapport à la population générale(66), ce qui indique que l'infection peut probablement être associée à des expositions professionnelles aux dromadaires.

La voie exacte de transmission entre les chameaux et les hommes n'est pas encore clairement déterminée, mais le contact avec des sécrétions nasales infectieuses ou d'autres sécrétions corporelles et éventuellement la consommation de produits crus d'origine animale pourraient être envisagés(14). En effet, parmi les expositions directes spécifiques, seules les dromadaires de traite étaient significativement associés à la maladie(67).

Que le MERS-CoV soit sécrété dans du lait de chamelle ou qu'il soit contaminé par les autres sécrétions corporelles de l'animal, le MERS-CoV a pu être cultivé à partir de lait de chameau

stocké à 22°C sur une période pouvant aller jusqu'à 48 heures(27). Il est donc possible d'envisager qu'en l'absence de précautions appropriées, l'environnement entourant un chameau infecté par le MERS-CoV puisse être largement contaminé par un virus viable et potentiellement infectieux.

3. Autres sources animales

Il existe également des preuves d'infection par le MERS-CoV dans les alpagas du Qatar, mais aucune preuve pour l'instant dans les régions où le MERS-CoV n'est pas endémique(22). Une étude *in vitro* a démontré que le MERS-CoV pouvait infecter les cellules rénales d'alpaga et que le domaine de liaison au récepteur MERS-CoV chez l'alpaga était identique à celui des dromadaires(68). Cela suggère donc un potentiel élargissement de répartition géographique de la circulation du MERS-CoV aux zones à forte population des autres camélidés en dehors de péninsule arabique comme aux États-Unis et en Amérique du Sud où l'élevage d'alpagas est courant(22,68). Bien que le MERS-CoV n'ait pas été trouvé jusqu'à présent chez des camélidés autres que des dromadaires en dehors de la péninsule arabique, ces observations soulèvent la question de savoir si d'autres camélidés pourraient être infectés si le MERS-CoV était introduit dans des régions à forte population. Il reste à déterminer si les alpagas et d'autres camélidés sont capables de maintenir indépendamment le virus dans leur population.

Pour parler de l'actualité récente, une étude très précoce a suggéré les serpents comme hôte pour le SARS-CoV-2, tel que le cobra chinois, qui a fait la une des journaux mais une réception scientifique froide(69).

Comme pour d'autres coronavirus humains, l'hypothèse actuelle est que le SARS-CoV-2 provient d'un hôte animal sur la base d'une similitude de séquence de 88 à 96% avec les coronavirus de chauve-souris, bat-SL-CoVZC45 et bat-SL-CoVZXC21(70) et conformément à d'autres coronavirus pathogènes tels que le SARS-CoV et le MERS-CoV. Un autre candidat est aussi suggéré, le Pangolin-CoV présentant une similitude génomique très haute(71).

En effet, le Pangolin-CoV est identique à 91,02% au SARS-CoV-2 au niveau du génome complet avec un lien très étroit au niveau de la protéine de surface S1 entre ces 2 coronavirus. Cinq résidus d'acides aminés clés impliqués dans l'interaction avec le principal récepteur cible, l'enzyme de conversion d'angiotensine 2 humain, sont complètement identiques entre Pangolin-CoV et SARS-CoV-2(71). Les études sont en cours pour identifier la source directe de cette nouvelle infection zoonotique.

E) Épidémiologie et mode de transmission

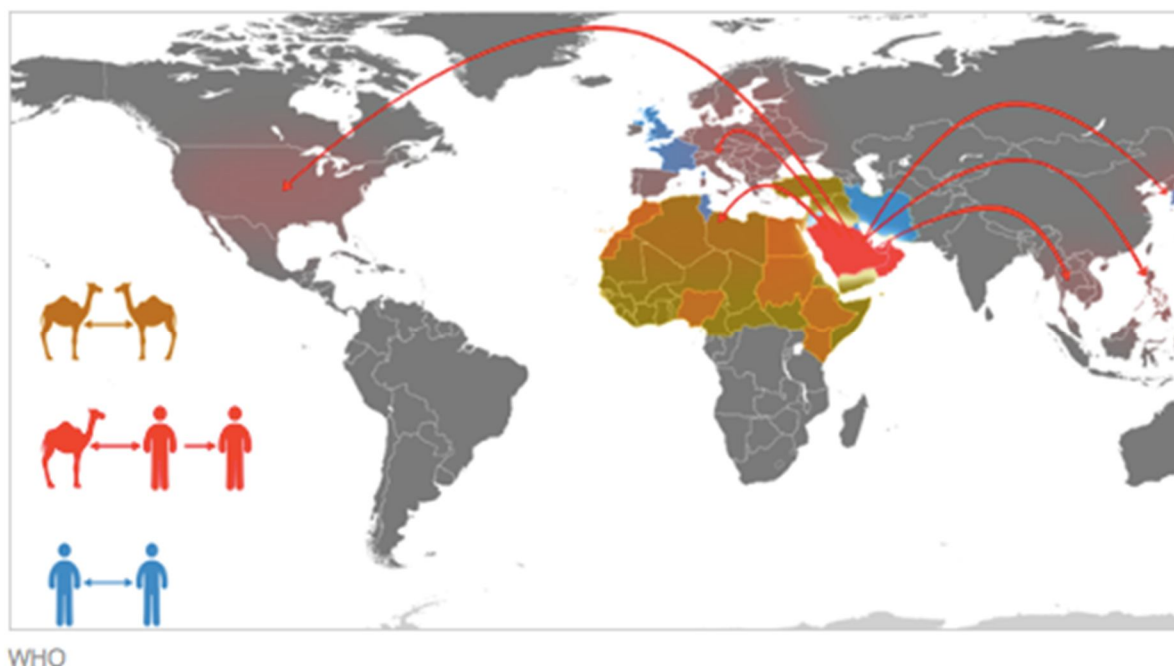


Figure 11. Carte épidémiologique du MERS-CoV

Jusqu'à fin Mars 2021, un total de 2,574 cas d'infection à MERS-CoV confirmés en laboratoire, dont 885 décès associés (taux de mortalité de 34%) ont été signalés dans le monde(8). Il convient de noter que la majorité de ces cas provenaient du Royaume d'Arabie Saoudite avec un total de 2,167 cas, dont 804 décès associés (taux de mortalité de 37,1%)(8).

Depuis sa première apparition en 2012, 27 pays ont signalé des cas d'infection par le MERS-CoV. La majorité d'entre eux sont survenus en Moyen Orient, plus particulièrement en Arabie saoudite. Et la plus grande épidémie en dehors du Moyen-Orient s'est produite en Corée du Sud, entraînant 186 cas avec 39 décès associés(9).

L'infection des cas primaires concerne principalement le groupe d'âge 50 - 59 ans avec le plus grand nombre de décès. Le groupe d'âge de 30 à 39 ans est le plus à risque de contracter une infection de cas secondaire (transmission interhumaine). Bien que le virus soit connu pour ne présenter aucune prédisposition liée au sexe de l'hôte infecté, la plupart des patients atteints sont des hommes(72).

L'occurrence saisonnière mondiale la plus élevée de cas d'épidémie de MERS a été observée au printemps (41.88%)(73), avril et mai présentant des grappes saisonnières importantes mais avec un pic d'infection au mois de juin (fin du printemps), comme l'illustrent les deux plus grands épisodes épidémiques survenus en Arabie saoudite et en Corée du Sud, tandis que le plus faible a été observé au mois de janvier(74).

- Différentes voies de transmission

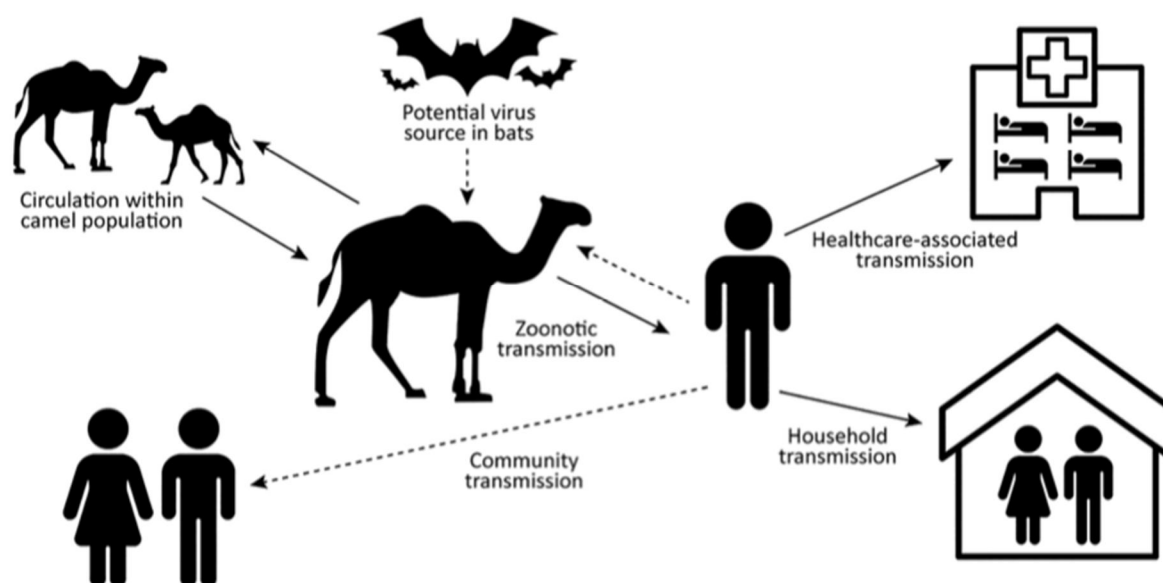


Figure 12. Différentes voies de transmission du MERS-CoV

Résumé des voies de transmission du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient. Les lignes pleines indiquent les voies de transmission connues; les lignes en pointillés indiquent les voies de transmission possibles pour lesquelles les connaissances actuelles sont limitées ou inconnues.

1. Infection zoonotique

L'évaluation des risques d'infection, de transmission et de gravité du MERS-CoV est cruciale pour prévoir et prévenir de nouvelles flambées d'infections humaines et pour renforcer les mesures de contrôle.

Comme expliqué dans les chapitres précédents, considérer les chauves-souris en tant que source directe d'infections humaines à MERS-CoV est difficile étant donné leur contact peu fréquent avec les hommes. Le risque est présent mais à l'heure actuelle aucun cas n'a été documenté. L'infection zoonotique concerne plutôt les dromadaires, chez lesquels la

transmission a été mise en évidence en Arabie Saoudite(14,64–66), associée à une exposition à des dromadaires infectés et à leurs produits.

La voie exacte de transmission entre les chameaux et les hommes n'est pas encore clairement déterminée mais les facteurs de risque ont été identifiés pour l'infection primaire au MERS-CoV chez les personnes exposées directement ou indirectement aux animaux.

Il s'agit notamment des personnes qui manipulent des chameaux vivants (par exemple, des chameliers, des vendeurs de chameaux, des bergers de chameaux, des personnels d'abattoirs, des transporteurs d'animaux et de déchets) et des personnes qui administrent des médicaments aux chameaux ou nettoient le matériel médical des chameaux(22). En effet, une étude cas-témoins conduit au Qatar portant sur 9 chameliers séropositifs et 43 séronégatifs appariés a montré que la participation régulière à la formation et à l'élevage des chameaux, au nettoyage du matériel agricole et l'absence de lavage des mains avant et après la manipulation et la traite des chameaux étaient associés à la séroposivité au MERS- CoV(75).

À Abu Dhabi, une investigation auprès de 235 travailleurs du marché et des abattoirs a montré que 17% étaient séropositifs au MERS-CoV et que le contact quotidien avec des chameaux ou leurs déchets ainsi que le travail comme vendeur de chameaux étaient des facteurs de risque de séroposivité au virus(61). D'autres études ont également montré une forte séroprévalence (6,8 à 53%) dans des groupes professionnels spécifiques avec diverses expositions de chameaux(76).

Comme le virus cible les voies respiratoires, les sécrétions nasales et muqueuses éliminées par les éternuements et la toux chez les dromadaires semblent être les principaux mécanismes de propagation dans les transmissions zoonotiques par contact direct mais aussi indirect. La consommation de lait de chamelle cru ou de viande mal cuite a aussi été retrouvée comme associée au risque d'infection par le MERS-CoV(77).

2. Transmission interhumaine

Des preuves solides de la transmission interhumaine ont été obtenues à partir d'études épidémiologiques et génomiques enquêtant sur le regroupement des cas survenus dans les hôpitaux pour la majorité et aussi parmi les contacts familiaux. Cependant les hommes sont considérés plutôt comme des hôtes transitoires ou terminaux, sans preuve de transmission durable dans la communauté. En effet, la transmission interhumaine directe semble être limitée, mais une transmission plus efficace a tendance à se produire dans les établissements de soins de santé en raison du non-respect (ou de manière incomplète) des mesures de

prévention et de contrôle des infections, ainsi que du retard dans le triage et l'isolement des patients suspects de MERS-CoV(78).

De grandes flambées explosives des cas infectés dans les établissements de santé ont été périodiquement documentées. L'une d'entre elle est survenue dans un hôpital de la ville d'Al-Ahsa, dans la province orientale de l'Arabie Saoudite. L'enquête a révélé que tous les isolats de MERS-CoV infectant les 23 patients provenaient d'une seule lignée monophylétique et 91,3% des cas sont survenus à la suite de contacts interhumains(79).

Le premier cluster de cas humains a été confirmé rétrospectivement dans un groupe de 13 personnes atteintes d'une maladie respiratoire inexplicée à l'époque dans un hôpital public de la ville de Zarqa en Jordanie en Avril 2012. Huit agents de soins de santé faisaient partie des 13 personnes affectées(80). La transmission interhumaine était également responsable de la plupart des cas de MERS-CoV signalés lors de l'épidémie survenue à Djeddah en 2014, avec un total de 255 cas confirmés entre le 1er Janvier et le 16 Mai 2014(81). La majorité de ces cas confirmés étaient liés à un séjour dans un établissement de santé, un contact avec d'autres patients, ou les deux, mettant en évidence le rôle des établissements de santé dans la transmission interhumaine.

D'autres épidémies en lien avec les établissements de santé se sont successivement manifestés : 45 cas à King Fahad Medical City à Riyad entre le 29 mars et le 21 mai 2014, avec des flambées contemporaines dans d'autres hôpitaux de Riyad entre mars et avril 2014(82), et 130 cas à King Abulaziz Medical City à Riyad entre fin juin et fin août 2015(83). L'exception en dehors du Moyen Orient a été la principale épidémie survenue en Corée du Sud entre le 20 mai et le 27 juillet 2015.

- Exemple du cas de la Corée du Sud

Le 20 mai 2015, la Corée du Sud a signalé son premier cas confirmé d'infection au MERS-CoV chez un homme de 68 ans de retour de son voyage au Moyen-Orient. Cette entrée du virus sur le territoire a engendré des chaînes d'infections secondaires. Au total, 186 cas de MERS-CoV, dont 36 décès, ont été signalés à l'OMS(83,84).

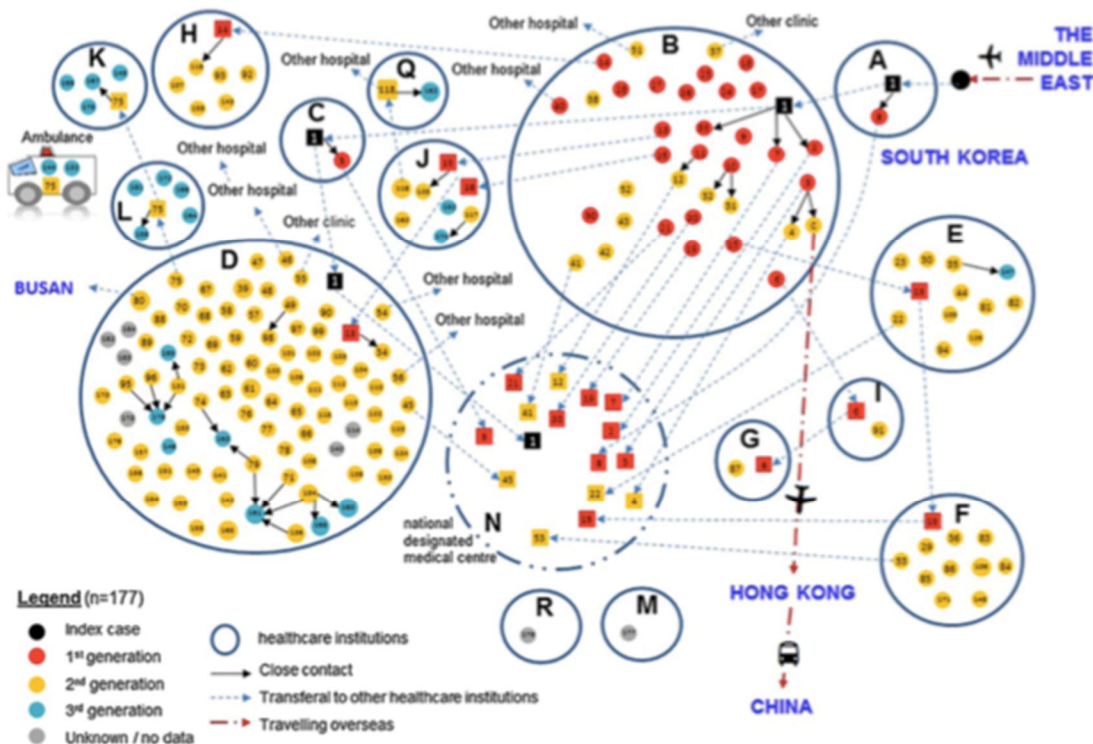


Figure 13. Transmission en chaîne des cas signalés de MERS-CoV en Corée du Sud(84).

Les cas secondaires ont été classés comme infections de première génération s'il y avait des antécédents de contact direct avec le patient index (par le biais de visites ou de soins) ou d'exposition dans le même environnement de soins de santé où le patient index était présent. De même, les infections de deuxième génération désignent celles qui ont été exposées à des patients de première génération. Des cercles pleins (de différentes couleurs) représentant les cas incidents qui ont contracté le virus à partir de patients sources (carrés pleins de différentes couleurs) qui ont été infectés avant le transfert vers l'institution impliquée. Les lettres A à I désignent les hôpitaux, tandis que les chiffres (1 à 177) sont des codes attribués à chaque cas, après exclusion de 9 cas non classés.

Parmi les 86 établissements de santé qui ont accueilli des patients infectés par le MERS-CoV, une transmission locale s'est produite dans 13 (plus une ambulance), comme le montre la figure 11. La majorité des infections transmises ont été signalées par deux hôpitaux, soit 19,5 % (n = 36) et 48,4% (n = 89) de tous les cas. Il convient de noter que 99 patients n'ont pas pu affirmer de manière certaine un contact direct avec des personnes infectées, mais ont séjourné dans le même environnement clinique que les cas connus(84).

Ceci montre bien que l'infection à l'hôpital s'est révélée donc être la cause la plus importante de l'épidémie en Corée. Elle a touché en grande partie les personnels non soignants (154 personnes sur 184 cas confirmés) et aucune propagation communautaire n'a été signalée. L'OMS et les enquêteurs du ministère de la Santé coréennes ont conclu que la propagation initiale du MERS-CoV a été étendue dans plusieurs grappes d'hôpitaux principalement en

raison du surpeuplement dans les salles d'urgence et les services médicaux, ainsi que d'un mauvais contrôle des infections dans les hôpitaux au début de la flambée du MERS-CoV.

De plus, les transmissions semblent avoir été aussi multifocales dû au fait que les patients infectés ont fréquenté plus d'un établissement de santé au cours du développement de leur maladie(84,85). En effet, cela peut s'expliquer par le phénomène de changement d'établissement de santé, une pratique courante en Corée du Sud, où de nombreux patients demandent des avis médicaux dans plusieurs établissements de santé(86). Cette pratique, associée à la courtoisie de rendre visite à des parents dans les hôpitaux, semble avoir alimenté la dissémination rapide du virus.

Alors qu'on pensait initialement que le MERS-CoV se propageait par transmission directe en aérosol comme on observe avec d'autres virus respiratoires (par exemple, le virus influenza) propagés principalement par des gouttelettes lors d'une exposition prolongée et à une courte distance avec des patients sources, le contact direct n'a pu être déduit que dans environ 10% des cas(83,84). La majorité des cas se sont produits indirectement chez les personnes qui avaient partagé le même environnement de soins de santé.

En effet, le MERS-CoV a pu être cultivé à partir d'objets environnementaux, tels que des draps de lit, des rails de lit, des suspensions de liquide intraveineux et des appareils de radiographie, ce qui suggère le potentiel de transmission environnementale. De l'ARN viral a également été identifié dans des échantillons d'air des chambres d'hôpital de patients MERS(61). La transmission par des objets contaminés est donc une possibilité.

Une autre étude montre que le MERS-CoV a été isolé à partir de l'équipement médical dans les chambres des patients même après que les échantillons respiratoires aient été négatifs en RT-PCR(85). Dans une étude, van Doremalen et ses collègues ont rapporté que le MERS-CoV pouvait être récupéré à partir d'échantillons stockés 48 heures à 20°C dans une humidité relative de 40%(85,87). De plus, ils ont constaté que le MERS-CoV était plus stable que la grippe A dans divers environnements. Cette caractéristique du MERS-CoV augmente donc la probabilité de transmission par contact indirect. Par conséquent, des appareils médicaux tels que des thermomètres, des appareils à rayons X ou des suspensions de liquide IV doivent être conservés dans la chambre du patient pour éviter la contamination croisée. Tous les dispositifs médicaux doivent être décontaminés de manière adéquate avant de quitter la chambre du patient.

Outre la transmission hospitalière, des contacts domestiques ou familiaux ont aussi été documentés. Les facteurs de risque d'infection comprennent le contact direct ou le partage d'une chambre avec un cas confirmé; un facteur de protection était d'avoir un climatiseur dans la chambre(61). Cependant, la transmission parmi les contacts familiaux est variable et semble représenter un taux d'attaque très faible par rapport à la transmission décrite ci-dessus liée à l'hôpital. Une étude menée par Drosten et al décrit 12 cas probables parmi 280 contacts familiaux de 26 cas index(88).

Dans une autre étude réalisée en Arabie Saoudite en 2014, le taux de transmission parmi les contacts familiaux a été calculé à environ 5% (22). De plus, contrairement à l'exemple de l'épidémie sud-coréenne, l'infection a tendance à être plus bénigne chez les cas secondaires et peut même être asymptomatique. Les 105 contacts familiaux de 34 patients atteints de MERS-CoV ne présentaient pas d'anticorps dirigés contre le MERS-CoV. Parmi ces 34 patients, 31 étaient asymptomatiques ou légèrement symptomatiques(22), ce qui suggère un risque de transmission plus faible dans ce groupe de patients.

À l'heure actuelle, la transmission interhumaine du MERS-CoV semble être limitée comparée aux autres coronavirus humains comme le SARS-CoV ou -2. Le cas exceptionnel de la Corée du Sud a mis en évidence le danger posé par une combinaison de circonstances, notamment une source principale venant du Moyen-Orient, une infection parmi les contacts secondaires et tertiaires due au mouvement de personnes infectées entre les établissements de santé où sont regroupées des personnes plus fragiles, et enfin des mesures de prévention et de contrôle des infections inadéquates.

F) Formes cliniques de l'infection au MERS-CoV et méthodes de diagnostic

La période d'incubation est d'environ 5,5 jours en médiane, mais elle diffère entre les différentes régions où l'infection par le MERS-CoV s'est produite. Par exemple, elle aurait duré 5,2 jours en Arabie Saoudite mais 6,8 à 7 jours pendant l'épidémie en Corée du Sud(89). Le virus, l'hôte et les facteurs environnementaux peuvent être les causes de cette différence de temps d'incubation entre les régions. Notamment, l'émergence d'une souche portant une mutation ponctuelle dans le domaine de liaison au récepteur de la protéine S du MERS-CoV dans les souches virales de l'épidémie en Corée du Sud aurait pu impacté l'entrée cellulaire et la réponse antivirale(90).

Le spectre clinique de l'infection par le MERS-CoV va de l'infection asymptomatique à la progression rapide du SDRA, pouvant se compliquer d'une atteinte multiviscérale, en particulier du rein, du choc septique et finalement du décès(14,91).

Les symptômes initiaux sont généralement non spécifiques, il est donc difficile de faire un diagnostic précoce uniquement sur la base des symptômes. Les patients présentent un malaise général, y compris une fièvre légère, des frissons, des maux de tête, une toux non productive, un essoufflement et une myalgie(67). La pneumonie est également courante et a été documentée chez plusieurs patients. Lors du diagnostic médical, l'examen clinique, la radiographie thoracique et les résultats de tomodensitométrie sont généralement compatibles avec une pneumopathie virale et un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)(14). Les anomalies biologiques également observées incluent généralement la thrombocytopénie, la lymphopénie et les taux élevés de lactate déshydrogénase(21).

De manière similaire à l'infection par le SARS-CoV, les patients atteints de MERS-CoV signalent également des symptômes gastro-intestinaux tels que l'anorexie, des nausées et des vomissements, des douleurs abdominales et de la diarrhée(92).

La plupart des patients symptomatiques nécessitent un traitement en unité de soins intensifs (USI) et généralement, sans signe d'amélioration significative, ces patients entrent progressivement dans un stade sévère de la maladie avec une insuffisance respiratoire qui nécessite une ventilation mécanique dans la première semaine suivant l'apparition de la maladie(67,91). Actuellement, parmi tous les patients, le taux de mortalité atteint 34%, avec un délai médian entre l'apparition des premiers symptômes et le décès de 11,5 jours(91).

Il est intéressant de noter que des cas de MERS-CoV ont été principalement signalés chez des adultes. Cependant, il est toujours difficile à ce stade de déterminer si le MERS-CoV est vraiment une maladie à prédominance adulte ou s'il se présente différemment chez les enfants(14). Néanmoins, le virus a tendance à provoquer des maladies plus graves chez les personnes âgées ou dont le système immunitaire est généralement affaibli(67), l'âge avancé pouvant être associé à un retard de la réponse à l'interféron de type I lors de l'infection(93).

La majorité des patients hospitalisés par cette infection présentaient des comorbidités chroniques qui affectent les personnes âgées telles que l'obésité, le diabète sucré, l'hypertension, les maladies cardiovasculaires ou l'insuffisance rénale au stade terminale(94).

La maladie provoquée par le MERS-CoV est plus fréquemment observée chez les sujets de sexe masculin entre 50 et 59 ans (69). Cette prédominance masculine peut refléter les pratiques sociétales du Moyen-Orient, qui augmentent la probabilité d'exposition chez les hommes par rapport aux femmes, et par un taux plus élevé de certaines pathologies sous-jacentes connues pour être des facteurs de risque tels que l'hypertension, la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), le diabète sucré et le tabagisme chez les hommes âgés(93,94). En particulier, il a été démontré que le tabagisme et la BPCO contribuent à l'augmentation de l'expression du récepteur DPP4 dans les poumons, qui est le récepteur fonctionnel du MERS-CoV(93).

Le diagnostic et la confirmation systématique des cas d'infection par le MERS-CoV sont basés sur la détection de séquences uniques d'ARN viral par un test d'amplification d'acide nucléique tel que la RT-PCR, avec confirmation par séquençage d'acide nucléique si nécessaire(95).

Plusieurs tests de détection de l'ARN viral du MERS-CoV ont été développés en utilisant la RT-PCR en temps réel. La méthode la plus courante a été développée par Corman et ses collègues(92,96) en utilisant des amorces et des sondes qui ciblent la région en amont du gène E (upE), ORF1b et ORF1a. D'autres kits du même genre ont aussi été développés et utilisés dans plusieurs pays par la suite. Le CDC (Centre for Disease Control and prevention) aux États-Unis a validé une stratégie de test alternative basée sur le dépistage d'une séquence du gène N de nucléocapside 5N2) combinée à une séquence upE pour une sensibilité accrue, avec un test de confirmation par une deuxième région du gène N (N3) pour la confirmation des tests positifs(22,95).

À ce jour, ces tests RT-PCR n'ont montré aucune réactivité croisée avec d'autres virus respiratoires, y compris les coronavirus humains saisonniers, et sont capables de détecter toutes les souches connues de MERS-CoV chez l'homme et les dromadaires.

Pour se faire, les échantillons respiratoires comme les écouvillons nasopharyngés, les expectorations, l'aspiration trachéale et le lavage bronchoalvéolaire sont couramment utilisés pour la détection de l'ARN viral. Les échantillons des voies respiratoires inférieures (par exemple l'aspiration trachéale et le lavage bronchoalvéolaire) produisent des charges virales significativement plus élevées par rapport aux voies respiratoires supérieures. Il est donc recommandé de faire une recherche à la fois sur un prélèvement profond et sur un prélèvement nasopharyngé en cas de suspicion clinique. L'OMS recommande en outre pour les patients symptomatiques de répéter les tests RT-PCR tous les 2 à 4 jours, jusqu'à ce que les résultats soient négatifs sur deux échantillons séquentiels pour confirmer la clairance virale(95). Bien que le MERS-CoV peut aussi être détecté dans d'autres sites corporels, il est généralement à des concentrations plus faibles que dans les voies respiratoires. L'ARN viral pourrait être détecté dans les selles, le sang et l'urine des personnes infectées suggérant donc les possibilités de transmission sanguine et transmission orale-fécale.

Par exemple, le MERS-CoV était détectable dans les selles au cours de la deuxième semaine après la maladie mais en plus faible quantité comparé au SARS-CoV(95,97).

Les cas d'épidémies de MERS-CoV mettent en évidence la nécessité de développer des tests rapides pour permettre au personnel de santé des urgences d'identifier rapidement les cas de MERS-CoV. Elles étaient souvent le résultat d'un retard dans le diagnostic du MERS-CoV chez un patient directement en contact avec les agents de santé et d'autres patients pendant les heures passées dans les locaux ouverts des services d'urgences.

La difficulté inhérente à distinguer les caractéristiques cliniques spécifiques de l'infection à MERS-CoV par rapport aux autres infections des voies respiratoires souligne l'importance des tests spécifiques et rapides, ainsi que la formation et la sensibilisation du personnel clinique aux procédures d'hygiène hospitalière.

La réaction de la Corée du Sud face aux deux épidémies qu'ils ont rencontré, contre le MERS en 2015 et contre la COVID-19 actuellement, souligne cette importance. Leur incapacité à réagir à temps contre ce nouveau coronavirus humain en 2015 a entraîné une forte remise en question et une réponse des secteurs publics et privés, dont l'impact sur la gestion actuelle de

la pandémie de COVID-19 semble pour le moment positif. Les autorités de santé coréennes ont mis en œuvre des tests de diagnostic drive-through et walk-through pour sensibiliser la population en les guidant vers les centres de test et faciliter les diagnostics.

Le cas de la Corée illustre donc l'importance de l'adaptation rapide des infrastructures de transport et des technologies de l'information géolocalisées pour répondre aux crises de santé publique, et comment les gouvernements peuvent apprendre de l'expérience passée pour accélérer et mettre en place les mesures appropriées. Il peut servir d'exemple pour les pays confrontés à des épidémies similaires, quel que soit le type de coronavirus.

IV. Les options thérapeutiques actuelles contre l'infection à MERS-CoV

Bien que sévissant de manière sporadique, le MERS-CoV a démontré son potentiel de risque pandémique en touchant de multiples pays, en acquérant une capacité de transmission interhumaine et en créant des clusters de transmission de taille importante. Le MERS-CoV n'a pas disparu et de nouveaux cas émergent en permanence à l'heure actuelle. D'autant plus, nous vivons dans un monde actuel envahi par un autre coronavirus, le SARS-CoV-2, preuve que ce scénario peut se reproduire. La mortalité et la morbidité supérieure du MERS-CoV sont à craindre. C'est pourquoi une attention globale devrait être dirigée vers le développement d'actions de prévention et la mise en place de stratégies thérapeutiques contre les coronavirus. La première apparition du MERS-CoV remonte déjà à 9 ans. Cependant, la recherche d'une thérapie anti-coronavirus représente un challenge très difficile et le développement pharmaceutique peut s'étaler sur de nombreuses années. Comme nous l'avons vu dans cette thèse, les coronavirus ont la capacité de s'adapter à de nouvelles cellules hôtes par mutation, ce qui résulte en la remarquable diversité de ce virus. Par conséquent, il paraît difficile de trouver un traitement efficace et spécifique contre l'ensemble des coronavirus pathogènes. Un agent efficace pour une souche, en particulier celle qui cible les mécanismes de réplication, pourrait être inefficace contre une autre souche.

La plupart des modalités de traitement actuelles contre le MERS-CoV repose principalement sur les connaissances de la précédente épidémie de coronavirus humain de SARS-CoV datée d'il y a 18 ans. Bien que le MERS-CoV soit phylogénétiquement lié au SARS-CoV et au nouveau SARS-CoV-2, ces virus ne sont pas tout à fait identiques. En particulier, la différence fondamentale entre ces coronavirus humains est le récepteur auquel ils se lient: les deux SARS-CoV se lient aux récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2), tandis que le MERS-CoV se lie au récepteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). Ceci peut donc remettre en question le fondement de l'application des éléments de preuve issus du traitement du premier coronavirus au suivant.

Les options thérapeutiques utilisables dans les cas d'infection humaine par le MERS-CoV sont principalement classées en deux catégories : l'immunothérapie basée sur des anticorps neutralisants spécifiques contre le virus, présents dans le plasma de convalescents ou produits *in vitro*, et les agents antiviraux.

A) Les corticostéroïdes ou corticoïdes

Les corticostéroïdes appartiennent à la classe des hormones stéroïdes libérées par le cortex surrénalien, qui comprend classiquement les glucocorticoïdes (cortisol) et les minéralocorticoïdes (principalement aldostérone). Cependant, le terme «corticostéroïdes» est souvent utilisé pour désigner spécifiquement les glucocorticoïdes, molécules les plus utilisées en thérapeutique en raison de leur effet anti-inflammatoire(98). Les actions physiologiques et pharmacologiques des glucocorticoïdes sont principalement médiées par les récepteurs intracellulaires des glucocorticoïdes (GR), qui sont exprimés dans tout le corps et caractérisés par leur hétérogénéité dans la sensibilité aux glucocorticoïdes et les réponses biologiques à travers les tissus.

La principale raison de leur utilisation est que les infections respiratoires virales aiguës comme le SRAS et le MERS provoquent une forte réponse inflammatoire innée par l'accumulation de monocytes/macrophages et de neutrophiles avec une réponse précoce induite par les cytokines(99). Le profil cytokinique des patients infectés par le SARS-CoV présente une augmentation marquée de la cytokine Th1 IFN-gamma et des interleukines inflammatoires IL-1, IL-6 et IL-12 au moins 2 semaines après le début de la maladie. En outre, le profil cytokinique montre également une augmentation significative de l'IL-8, de la protéine chimioattractante monocyte 1 (MCP-1 ou CCL2) et de la protéine inductible IFN-gamma-10 (IP-10). Toutes ces modifications contribuent aux lésions tissulaires. Les corticostéroïdes ont montré leur efficacité pour contrer cette inflammation liée aux cytokines et réduire les niveaux plasmatiques d'IL-8, IP-10 et MCP-1 à leurs valeurs normales respectives en 5 à 8 jours après l'initiation du traitement(99).

Les glucocorticoïdes sont également utilisés pour le traitement des complications pulmonaires comparables à celles provoquées par le SARS-CoV(100) et le MERS-CoV, y compris l'insuffisance respiratoire progressive due à des lésions alvéolaires diffuses et le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Dans un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo mené par G.Umberto Meduri(101), la corticothérapie prolongée dans le traitement du SDRA globalement progressif a montré une amélioration significative sur les lésions pulmonaires et le syndrome de défaillance multiviscérale ainsi qu'une réduction significative de la mortalité par rapport au groupe placebo. De plus, la corticothérapie a également montré son efficacité dans la prise en charge du choc septique(102), complication

pouvant être provoquée par une infection bactérienne ou virale et générant une instabilité hémodynamique.

Étant donné que les connaissances actuelles sur les options thérapeutiques pour le MERS-CoV sont principalement basées sur l'expérience du SARS-CoV, l'utilisation de corticostéroïdes ne fait pas exception. Cette classe d'agents thérapeutiques avait été largement utilisée lors d'épidémies de SARS-CoV, en particulier en Chine, principale scène de l'épidémie avec un nombre considérable d'infections (103).

Une étude observationnelle a été menée sur une vaste base de données dans des établissements de santé à travers la Chine et a conclu aux effets bénéfiques des glucocorticoïdes pour les patients atteints du SRAS sévère(104). En utilisant une analyse de régression multivariée de Cox avec ajustement des facteurs de confusion, cette étude montrait que l'utilisation de glucocorticoïdes prolongeait la période de survie des cas cliniques de manière significative et le risque de décès diminuait de 63% et 43% avec les doses quotidiennes moyennes de glucocorticoïdes 0-80 mg/j et 80-160 mg/j, respectivement. Une stratégie débutant par une dose élevée, c'est-à-dire le double de la dose conventionnelle, au stade précoce d'une infection sévère, serait bénéfique sur l'évolution clinique.

Plus important encore, il a été démontré que la corticothérapie pour le traitement de la lésion pulmonaire aiguë et du SDRA liée au SRAS prolongeait considérablement le taux de survie et diminuait le risque de mortalité de 80%(104). Cette classe thérapeutique pourrait également jouer un rôle important dans le traitement des patients atteints de MERS-CoV en adoptant la même stratégie d'utilisation d'une thérapie par dose d'attaque dans les premiers jours de l'infection(104).

D'autre part, un schéma thérapeutique différent consistant en une dose faible à modérée et une administration prolongée de corticostéroïdes a également montré un effet bénéfique sur le traitement du SDRA. En diminuant la transcription des cytokines inflammatoires, les glucocorticoïdes semblent améliorer la résolution de l'inflammation systémique et pulmonaire, conduisant à une réduction de durée sous ventilation mécanique et à une mortalité plus faible(103,105).

Cependant, les effets indésirables potentiels liés à l'utilisation de glucocorticoïdes ne doivent pas être négligés, surtout s'ils sont utilisés à forte dose et / ou pour une administration prolongée. En effet, les glucocorticoïdes ont un potentiel d'immunosuppression locale et systémique, ce qui affaiblit la défense immunitaire innée de l'hôte contre les coronavirus et peut engendrer par la suite une réplication virale accrue.

Dans un essai clinique prospectif, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, il a été constaté que la charge virale plasmatique du SARS-CoV était significativement plus élevée chez les patients initialement traités par corticothérapie par rapport au placebo au cours de la deuxième et de la troisième semaine de la maladie (103), ce qui suggère que l'administration de corticostéroïdes pourrait jouer en faveur de la réplication virale et ralentir la clairance virale. Une réplication virale accrue après un traitement par stéroïdes a également été rapportée pour d'autres virus respiratoires.

D'autre part, une étude de cohorte rétrospective menée auprès de patients en état critique infectés par le virus de la grippe pandémique A/H1N1 a montré que l'utilisation de corticostéroïdes était associée à des risques accrus de surinfection comme une pneumonie bactérienne secondaire ou une infection fongique invasive, et également associée à une mortalité plus élevée(105). Ces observations ont également été renforcées par une méta-analyse(106) concluant que la corticothérapie à haute dose n'entraîne pas de meilleurs résultats et, en revanche, est plutôt associée à une mortalité plus élevée et à une infection nosocomiale nécessitant une plus longue durée de ventilation mécanique et de séjour en unité de soins intensifs.

D'autres effets indésirables tels que la psychose, le diabète sucré, l'ostéoporose ont également été rapportés chez des patients atteints du SRAS après un régime de traitement à forte dose de corticostéroïdes(107–109).

Différents résultats sur son utilisation coexistent et conduisent à des résultats contradictoires quant à son effet bénéfique malgré la présence d'effets secondaires évidents. Le manque de preuves cliniques concluantes sur l'utilisation de corticostéroïdes dans l'infection à coronavirus rend difficile la formulation d'une recommandation claire et nette sur l'utilisation de corticostéroïdes pour le traitement de l'infection par le SARS-CoV ou le MERS-CoV.

Dans la récente directive thérapeutique coréenne face au MERS-CoV(110), la recommandation générale est que l'utilisation systématique de glucocorticoïdes à haute dose doit être évitée chez les patients atteints de MERS-CoV, car l'efficacité d'une dose élevée dépassant son risque n'est pas encore clairement prouvée. Cependant, dans un état de choc

sévère nécessitant des vasopresseurs, l'administration de stéroïdes à faible dose peut être envisagée. Si des stéroïdes à forte dose doivent être utilisés, une diminution progressive de la posologie des glucocorticoïdes doit être envisagée comme cela avait été utilisé dans le traitement du SRAS.

Les recommandations de l'OMS accordent également une grande importance à l'allocation des ressources au regard de la situation actuelle avec la pandémie de COVID-19. Dans cette perspective, l'accent est mis sur le coût lié à la mise en œuvre à grande échelle de thérapies contre les coronavirus. Le fait que l'administration de corticostéroïdes systémiques soit une intervention peu coûteuse, simple et que ces produits soient facilement accessibles dans le monde entier a influé sur la recommandation d'usage de cette classe thérapeutique dans les cas sévère de l'infection(111).

B) Sang total ou plasma de convalescent

Le concept de l'immunisation passive pour la prévention et le traitement des maladies infectieuses humaines a été suggéré comme une option thérapeutique possible depuis le 19^{ème} siècle. L'immunisation passive consiste à réaliser une immunisation immédiate à court terme contre les agents infectieux en administrant des anticorps spécifiques des pathogènes(112).

Par conséquent, le plasma de convalescent est une source possible d'anticorps spécifiques d'origine humaine. Il est obtenu par prélèvement de plasma chez des patients ayant survécu à une infection antérieure et développé une immunité humorale contre le pathogène responsable de la maladie en question. Les premiers essais d'utilisation thérapeutique antivirale datent du début des années 1900 au moment de la pandémie de grippe espagnole (1918-1920)(112).

Pour détecter les anticorps anti-MERS-CoV afin d'identifier les donneurs potentiels de plasma, le Centre américain de contrôle et de prévention des maladies (CDC) et l'OMS recommandent une stratégie de tests sérologiques en deux temps (95,113) ; d'abord un test de dépistage, puis un test pour confirmer la présence d'anticorps neutralisant le MERS-CoV.

Un test ELISA est utilisé à des fins de criblage pour détecter la présence et estimer la concentration d'anticorps spécifiques qui se lient à des protéines virales du MERS-CoV, que sont la nucléocapside et la protéine S. Une fois l'échantillon clinique testé positif par ELISA, le test de confirmation est ensuite effectué en utilisant une technique appelée microneutralisation (MN). C'est un test de confirmation hautement spécifique utilisé pour

mesurer les anticorps capables de neutraliser le virus *in vitro*. Cette méthode est considérée comme le « gold standard » pour la détection d'anticorps spécifiques dans les échantillons de sérum(113). Si ces deux tests sont positifs, alors l'individu est considéré comme ayant des anticorps neutralisants anti-MERS-CoV(95).

Lors d'un workshop de l'OMS-ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium) sur la préparation à l'épidémie de MERS-CoV tenu en décembre 2013(114), l'utilisation du plasma de convalescent comme une option thérapeutique potentielle contre le MERS-CoV a été considérée comme particulièrement prometteuse sur la base d'un examen systématique de son utilisation antérieure durant l'épidémie de SARS-CoV et les infections grippales.

Cependant, quelques mois plus tard, le « Blood Regulator Network » de l'OMS a publié un article dans lequel ils affirmaient leur changement de point de vue sur l'utilisation du plasma de convalescent. En raison du manque de données cliniques appropriées prouvant son efficacité et surtout sa sécurité, l'OMS a déclaré que son utilisation clinique devait être considérée comme expérimentale, et a recommandé que des études sur la faisabilité de la collecte et l'efficacité clinique de l'utilisation du plasma de convalescent soient d'abord effectuées à travers des essais cliniques méthodologiquement appropriés(115).

- Données cliniques sur l'utilisation de plasma de convalescent

De nombreuses données en faveur de l'utilisation du plasma de convalescent comme traitement de l'infection à MERS-CoV sont issues de l'expérience acquise au cours de l'épidémie de SARS-CoV.

Dans une étude *in vitro* menée par l'équipe de Chan(116), les sérums des patients convalescents du SARS-CoV contenaient des titres significatifs d'anticorps contre d'autres *Betacoronavirus*. En particulier, en conduisant un dépistage par l'immunofluorescence indirecte et des tests de neutralisation d'anticorps, une corrélation positive entre les titres d'anticorps contre le SARS-CoV et le MERS-CoV a été observée. Sur 28 sérums, 7 avaient des anticorps neutralisants anti-MERS-CoV à faible titre, montrant la réactivité croisée qui pourrait laisser entrevoir une utilisation thérapeutique.

Une revue systématique et une méta-analyse explicative ont été réalisées par l'équipe de Mair-Jenkins(117), pour évaluer l'efficacité clinique du plasma convalescent pour le traitement des infections respiratoires aiguës sévères (IAS) d'étiologie virale. Grâce à l'analyse de 32 études sur l'infection par le SARS-CoV et les grippes sévères, ils ont conclu que l'utilisation de plasma de convalescent administré à un stade précoce après l'apparition des symptômes, a montré une réduction significative de la mortalité par rapport au groupe placebo ou à l'absence de traitement. Cependant, les auteurs ont également souligné que les études incluses dans cette méta-analyse étaient hétérogènes et de faible qualité.

En ce qui concerne le MERS-CoV, il n'y a pas beaucoup de données cliniques sur l'utilisation du plasma de convalescent. Une équipe de Corée du Sud a rapporté le cas de trois patients atteints d'une infection confirmée à MERS-CoV avec insuffisance respiratoire ayant reçu quatre perfusions de plasma de convalescent provenant d'autres patients antérieurement infectés par le MERS-CoV(118). Les réponses sérologiques ont été évaluées et une activité neutralisante a été détectée dans le sérum de deux des trois patients qui ont tous récupéré. Le nombre de patients trop faible ne permet pas de tirer une conclusion sur l'efficacité de la thérapie.

En l'absence de données cliniques fiables telles qu'un essai contrôlé randomisé bien conçu, la sécurité et l'efficacité du plasma de convalescent en tant que traitement des infections à MERS-CoV restent à explorer. Il est aussi important de noter la possibilité d'un éventuel phénomène d'immunopotentialisation de l'infection par immunisation passive qui est spécifique à certains virus, dont possiblement les coronavirus. Une étude sur le modèle de furet immunisé a rapporté des cas d'hépatite sévère associés à une augmentation des anticorps anti-SARS-CoV dans le foie(119) engendrant des réponses excessives et parfois dérégulées des macrophages et d'autres cellules pro-inflammatoires. À ce jour, aucun cas de l'immunopotentialisation n'a cependant été rapporté à partir de l'utilisation clinique du plasma de convalescent dans le traitement d'un coronavirus chez l'homme (115).

Des tentatives pour évaluer son efficacité en conduisant un essai clinique avec des protocoles appropriés et bien conçus ont été envisagés, mais il reste encore des obstacles à surmonter avant que ces études puissent être lancées. Une étude pilote structurée en deux phases a été proposée par l'équipe d'Arabi en 2015(120). La première phase consistait à explorer la faisabilité de la collecte de plasma de convalescent auprès de donneurs potentiels ayant des

titres significatifs d'anticorps anti-MERS-CoV. La deuxième phase consistait en une phase d'observation de l'efficacité du plasma de convalescent chez les patients infectés par le MERS-CoV. Le but de cette étude pilote était d'explorer la possibilité de construire un plus grand essai clinique randomisé contrôlé par placebo, pour évaluer l'efficacité du plasma de convalescent sur les cas cliniques plus pertinents.

Cependant, un an après en septembre 2016, la même équipe a communiqué des résultats laissant entrevoir les difficultés de cette stratégie(121). Sur les 443 échantillons identifiés comme donneurs potentiels de plasma, composés de personnels de santé exposés au MERS-CoV (n = 230), de patients avec une infection suspectée ou confirmée par le MERS-CoV (n = 196) ou ayant un contact familial avec des patients MERS-CoV (n = 17), seulement 2,7% (n = 12) étaient réactifs au test de dépistage par ELISA et 9 sur 12 avaient une confirmation de la présence d'anticorps par le test de microneutralisation. Cependant, aucun d'entre eux ne répondait aux critères cliniques du don de plasma en raison de l'âge, des conditions concomitantes ou d'une grossesse antérieure, montrant ainsi les difficultés d'obtention de donneurs de plasma.

Dans une étude portant sur 11 patients infectés lors de l'épidémie de Corée du Sud en 2015 dont 5 atteints d'une maladie grave et 6 autres atteints d'une maladie bénigne (122), la cinétique des anticorps spécifiques du MERS-CoV a été suivie pendant un an après le début de la maladie. Il a été observé que les 5 patients atteints d'une maladie grave avaient un titre d'anticorps suffisant 1 an après, tandis que seulement 2 patients atteints d'une maladie légère avaient un titre d'anticorps comparable.

L'observation de la cinétique des anticorps sur 9 patients ayant survécu au MERS-CoV à Djeddah a également abouti à une conclusion similaire : les anticorps étaient détectables pendant plus de 18 mois chez 2 patients ayant présenté une maladie sévère mais la longévité des anticorps était plus variable chez les patients ayant présenté une maladie plus bénigne(123). Dans une autre étude, 7 survivants de l'épidémie de MERS-CoV en Jordanie en 2012 ont été suivis par des tests sérologiques 34 mois après l'apparition de la maladie(124). Les réponses anticorps contre le MERS-CoV chez 6 patients présentant une maladie respiratoire supérieure aiguë symptomatique étaient détectables 34 mois après l'infection.

Ces observations suggèrent que les infections modérées sont moins susceptibles de susciter des réponses sérologiques soutenues dans le temps. De plus, bien que les anticorps anti-MERS-CoV persistent assez longtemps dans le sérum des patients qui se sont rétablis d'une

maladie grave, on ne sait pas si leur titre d'anticorps est suffisamment élevé pour être utilisé comme thérapie plasmatique.

Au total, dans la situation où il n'y a pas d'options thérapeutiques spécifiques pour traiter l'infection par le MERS-CoV, le plasma de convalescent reste un espoir et une piste à explorer compte tenu des quelques cas rapportant son efficacité mais des essais cliniques appropriés sont nécessaires pour le démontrer, avec des obstacles considérables à surmonter pour trouver des donneurs.

Il est aussi important que les efforts collectifs soient axés non seulement sur l'évaluation complète de la faisabilité du traitement au plasma pour les maladies infectieuses, mais aussi sur la facilitation de l'accès à des traitements répandus et abordables. Le recrutement de donneurs vivant dans des zones où une épidémie a débutée peut offrir la valeur ajoutée de fournir une immunité passive spécifique contre l'agent infectieux local, tandis que le plasma de convalescent fourni par d'autres régions peut être moins efficace en raison d'une possible variation de la souche du pathogène en question.

C) Les anticorps monoclonaux neutralisant le MERS-CoV

Un anticorps neutralisant est un anticorps qui défend nos cellules contre les organismes externes, les antigènes ou les agents infectieux en neutralisant leur effet biologique. Parmi eux, on peut distinguer les anticorps monoclonaux (mAc), qui sont des anticorps provenant de cellules immunitaires identiques, ayant une affinité monovalente et se liant ainsi au même épitope d'un antigène. Ces mAc sont généralement identifiés chez des sujets convalescents, à partir d'un lymphocyte B unique (clonal), puis ils sont produits *in vitro* une fois la séquence génétique codant cet anticorps connue.

La modalité thérapeutique des mAc est une forme d'immunothérapie passive qui vise à contrôler les infections virales via un ciblage direct et rapide de l'agent infectieux plutôt que le déclenchement d'une réponse immunitaire à long terme contre les agents infectieux(125).

Elle contraste avec la vaccination qui vise à constituer une immunité protectrice à long terme et soutenue en stimulant la réponse immunitaire endogène de l'hôte.

Cette approche thérapeutique basée sur les mAc a montré des promesses cliniques dans le traitement de nombreux domaines pathologiques tels que le cancer ou les maladies infectieuses.

Le premier mAc anti-infectieux approuvé et commercialisé en 1999 était un anticorps monoclonal à visée antivirale, le palivizumab, destiné au traitement préventif des maladies respiratoires pédiatriques causées par le virus respiratoire syncytial (RSV). Le développement d'autre mAc antiviraux semble avoir connu des limites depuis car jusqu'en 2020, le palivizumab était toujours le seul anticorps monoclonal approuvé contre une infection virale (125).

Ces dernières années, le développement de mAc antiviraux a connu un regain d'intérêt, notamment contre plusieurs virus infectieux humains tels que le virus de la grippe H5N1, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou encore le virus Ebola. Certains sont actuellement en développement clinique. Par exemple, lors de l'épidémie d'Ebola qui s'est produite en Afrique de l'Ouest en 2014, une combinaison d'anticorps monoclonaux nommée ZMap a montré des résultats prometteurs lorsqu'elle a été administrée à un modèle de macaque rhésus infecté par le virus et est rapidement passée en évaluation clinique(126).

Lors de l'épidémie de SRAS, la plupart des anticorps neutralisants modélisés étaient spécifiques de l'enveloppe du virus et ciblaient le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la glycoprotéine S du SARS-CoV(127), suggérant un mécanisme possible de neutralisation en empêchant l'attachement du virus à son récepteur.

L'efficacité thérapeutique et prophylactique de ces anticorps a été démontrée dans des modèles animaux infectés par le SARS-CoV. Notamment, le transfert passif de sérum immun à des souris naïves a empêché la réplication du virus dans les voies respiratoires inférieures suite à une inoculation virale intranasale(128), montrant le potentiel thérapeutique d'anticorps neutralisants contre les coronavirus.

Le développement clinique des anticorps ciblant le SARS-CoV ne semble pas se poursuivre depuis l'éradication du virus du SRAS mais une mine de connaissances a été accumulée depuis et le potentiel thérapeutique des anticorps ciblant les coronavirus a été bien reconnu.

Ainsi, cette approche préalablement abandonnée est maintenant en reconsidération et la protéine S est actuellement la principale cible des anticorps neutralisants en cours de développement. La compétition avec le MERS-CoV pour la liaison au récepteur est un mécanisme d'action important des anticorps dans la neutralisation de l'entrée des cellules cibles du virus.

L'équipe de Corti(129) a isolé avec succès un puissant anticorps neutralisant le MERS-CoV, appelé LCA60, à partir de cellules B mémoire d'un individu infecté. Il se lie à la protéine S et neutralise potentiellement l'infection par le MERS-CoV. Cet anticorps LCA60 s'est avéré efficace dans un modèle de souris montrant les possibilités de son efficacité à la fois dans des contextes prophylactiques et post-exposition.

Trois anticorps monoclonaux différents nommés m336, m337 et m338 ont également été identifiés à partir d'une très grande bibliothèque d'IgM (contenant environ 10^{11} anticorps) en utilisant des cellules B du sang de 40 donneurs sains(130). Ils se sont avérés être très puissants et ciblaient le domaine de liaison au récepteur de la glycoprotéine MERS-CoV S avec une affinité particulièrement élevée. Parmi les trois anticorps identifiés, le m336 a neutralisé à la fois des virus MERS-CoV recombinants (dits pseudotypés) et le virus vivant complet avec une affinité particulièrement élevée.

En outre, l'équipe de Jiang(131) a caractérisé deux puissants anticorps monoclonaux neutralisants spécifiques de la RBD humaine, appelés MERS-4 et MERS-27, dérivés de fragments de région variable à chaîne unique d'une banque d'anticorps humains non immuns, qui ont également inhibé à la fois le virus pseudotypé et le virus vivant complet avec une concentration inhibitrice 50 (CI50) de l'ordre du nanomolaire. Plus intéressant encore, en reconnaissant différents épitopes sur le domaine de liaison, un effet synergique de neutralisation contre le MERS-CoV a été observé avec la combinaison des deux anticorps MERS-4 et MERS-27.

Pourtant, la purification et la sécurité de ces anticorps chez l'homme n'ont pas encore été établies. De plus, l'inquiétude majeure qui pourrait limiter l'efficacité de cette approche thérapeutique serait l'apparition de mutants viraux résultant de virus résistants qui échapperaient à ces anticorps, car la plupart des anticorps ci-dessus ciblent seulement le domaine de liaison de la glycoprotéine S. Pour surmonter un tel obstacle, l'équipe de Widjaja(132) a récemment publié un article suggérant une solution avec des anticorps monoclonaux humains protecteurs ciblant différents domaines et fonctions de la protéine S. Un ensemble d'anticorps monoclonaux humains avec divers mécanismes d'action, interférant avec les trois domaines fonctionnels connus de la protéine S ont été développés : le domaine de liaison au récepteur, le domaine de liaison à l'acide sialique et le domaine associé à la fusion membranaire. Ils ont montré une efficacité protectrice chez les souris contre une infection mortelle par le MERS-CoV à faible dosage.

Ainsi, des effets synergiques avec des anticorps partageant différents épitopes au sein de la même cible comme démontré par Jiang(131) ou comme proposé par Widjaja(132) pourrait être une solution prometteuse pour empêcher l'apparition d'un mutant d'échappement.

Récemment, 2 anticorps monoclonaux humains (mAc) ciblant la glycoprotéine Spike (S) du MERS-CoV nommés REGN3048 et REGN3051 ont d'abord été testés en préclinique avec des souris et puis dans un essai clinique de phase 1 randomisé et contrôlé par placebo par la suite(133). Dans l'étude préclinique, REGN3048 en association avec REGN3051 de manière prophylactique ou thérapeutique, est nettement plus efficace pour réduire le titre viral, l'inflammation pulmonaire et la pathologie chez les souris exprimant le DPP4 humain par rapport aux anticorps témoins ou comparé à chacun de ces anticorps en monothérapie. Ces résultats suggèrent leur effet synergique.

Pour la phase clinique, l'étude a recruté 48 adultes en bonne santé, dont 36 ont reçu les mAc. Tous les volontaires ont été suivis pendant 121 jours après avoir reçu mAc ou un placebo par perfusion intraveineuse. La combinaison a été bien tolérée sans effets indésirables limitant la dose, ni décès, événements indésirables graves ou réactions liées à la perfusion. Chaque mAc présentait la pharmacocinétique attendue des anticorps IgG1 humains sans potentiel immunogène.

Actuellement de nombreux candidats thérapeutiques sont en cours de développement contre le COVID-19, y compris les anticorps monoclonaux. Très récemment, le FDA a délivré une autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) pour 2 anticorps monoclonaux en combinaison, le bamlanivimab et l'étesevimab administrés ensemble pour le traitement du COVID-19 léger à modéré chez les adultes et les patients pédiatriques positifs pour le SRAS-CoV-2, susceptible de présenter un risque élevé d'évolution vers un COVID-19 sévère(134). Ces 2 anticorps monoclonaux ciblent le domaine de liaison au récepteur localisé dans la protéine S du SARS-CoV-2. Dans les études cliniques ces 2 molécules en combinaison ont démontré un effet synergique en terme d'efficacité (diminution du risque d'hospitalisation ou décès) comparé au groupe placebo mais aussi à la monothérapie. De plus, les données pharmacodynamiques du traitement combiné ont suggéré que la bithérapie possédait une meilleure posologie avec une plus faible dose minimale efficace comparée à la posologie en monothérapie (135).

Une autre molécule en investigation, le Regdanvimab, lui-aussi visant la protéine S du SARS-CoV-2 a obtenu une autorisation de mise sur le marché conditionnel en Corée du Sud pour le

traitement des adultes présentant des symptômes légers âgés de ≥ 60 ans, et son dossier est à l'étude par l'EMA(136).

Même si ces 2 coronavirus ne sont pas totalement identiques, nous constatons que ces anticorps monoclonaux partagent la même cible et nous pouvons espérer que les avancées plus significatives contre le COVID-19 puissent bénéficier dans le futur pour le développement de thérapie contre le MERS - CoV.

D) Les antiviraux

Bien que les soins symptomatiques et intensifs restent la principale option de traitement pour le MERS-CoV et que les AcM soient au centre des efforts de R&D les plus avancés, les thérapies antivirales sont également activement étudiées pour une utilisation chez les patients atteints de MERS-CoV. Cependant, comme déjà cité dans cette thèse, il n'existe actuellement aucun traitement antiviral autorisé et spécifique pour le MERS-CoV. Bon nombre des options thérapeutiques actuelles se sont limitées à la réutilisation de composés déjà autorisés ou en cours de développement pour d'autres maladies. Beaucoup de ces candidats sont à nouveau issus de l'expérience du SARS-CoV.

Lors de l'épidémie de SARS-CoV au début des années 2000, plusieurs agents antiviraux ont été envisagés. Des antiviraux tels que l'interféron, la ribavirine et le lopinavir/ritonavir ont été utilisés chez un grand nombre de patients et plusieurs résultats d'essais cliniques ont été rapportés, mais il n'y avait pas de conclusion claire sur l'efficacité de ces antiviraux(39). Ils ont également été testés contre le MERS-CoV, devant l'absence d'option thérapeutique disponible.

- Interféron

Malgré cette interprétation peu concluante de l'expérience antérieure avec le SRAS-CoV, des agents antiviraux similaires tels que l'interféron, la ribavirine, le lopinavir / ritonavir, ont été envisagés depuis la découverte de ce nouveau coronavirus en raison du manque d'option thérapeutique spécifique.

En effet, les coronavirus ont tendance à supprimer la réponse à l'interféron (IFN) chez ses hôtes et cette atténuation de réponse induite par IFN est un mécanisme important de contournement de l'activation de système immunitaire par le virus(14,15). Une réponse à IFN modérée diminue la présentation de l'antigène et donc réduit la réponse immunitaire antivirale

adaptative Th-1(119). Ainsi, sur le schéma thérapeutique, l'IFN lui-même est considéré comme particulièrement utile soit à titre prophylactique, soit pendant les premiers jours de l'exposition virale pour contrer l'effet viral. C'est pourquoi, les IFN ou inducteurs d'IFN recombinants, en particulier les types I et II, ont été ré-identifiés comme une modalité de traitement contre le MERS-CoV pour leur capacité à augmenter la réponse de l'hôte.

Parmi les sous-types d'interféron, qui incluent principalement l'interféron alpha et bêta en termes de traitement par MERS-CoV, des différences d'effet inhibiteur ont été observées.

Une comparaison détaillée de divers sous-types d'interféron a démontré que l'activité antivirale de l'IFN-bêta provoque la plus grande inhibition du MERS-CoV *in vitro*, et a un rapport significativement plus faible de la concentration efficace médiane (CE50) à la concentration plasmatique maximale (CE50/Cmax) que tout autre sous-type indiquant une efficacité potentiellement supérieure(137). Dans une étude rétrospective(138) menée sur 32 patients au total, une comparaison entre deux thérapies combinées utilisant la ribavirine et chacun des sous-types a et b d'interféron a été faite. Le taux de mortalité était de 85% dans le groupe utilisant l'interféron alpha contre 64% dans l'autre groupe utilisant l'interféron bêta.

- Ribavirine

La ribavirine a un large spectre d'activité contre les infections virales, y compris contre le MERS-CoV *in vitro*, son mode d'action précis n'étant pas encore élucidé(139). Cependant, son utilisation en monothérapie n'est pas envisagée. En effet, bien qu'il ait été constaté lors d'infection *in vitro* de cellules Vero que le MERS-CoV était sensible à la ribavirine, la concentration requise pour obtenir un tel effet était plus élevée que ce qui est réalisable chez l'homme. En effet, la CI50 de la ribavirine a été déterminée à 41,45 mg / mL alors que chez l'homme, une concentration plasmatique de seulement 24 mg / ml peut être obtenue après une injection intraveineuse de 1000 mg, un risque de toxicité étant rapporté au-delà de cette concentration(140).

Malgré cette observation, l'utilisation de la ribavirine n'a pas été totalement exclue. Heureusement, une thérapie combinée avec l'interféron a montré un effet synergique, permettant de réduire considérablement les concentrations de chacun tout en atteignant des effets antiviraux comparables(140). La thérapie combinée d'interféron-a2b et de ribavirine a été évaluée dans un modèle de macaques rhésus. Il a été administré 8 heures après l'infection

par le MERS-CoV et ses résultats cliniques étaient prometteurs avec des effets viraux systémiques et locaux réduits, et une réduction du nombre de copies du génome viral et des niveaux d'expression génique dans les tissus pulmonaires prélevés(141). Cette efficacité sur modèle animal ne s'est pas concrétisée dans les essais cliniques comme l'indique une étude observationnelle multicentrique de 349 patients en soins critiques ne montrant pas de baisse de mortalité à 90 jours(142).

- Lopinavir/ritonavir

Le lopinavir/ritonavir est un autre candidat antiviral de premier plan. Le lopinavir et le ritonavir sont des antirétroviraux de la classe des inhibiteurs de protéase utilisés en association (400 mg de lopinavir avec 100 mg de ritonavir) pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et ont des effets secondaires limités. Cette combinaison a également montré un effet antiviral dans le traitement des infections à coronavirus et a été utilisée pour le traitement du SARS-CoV(137). Dans une étude ouverte non randomisée(143), l'association lopinavir /ritonavir + ribavirine utilisée chez 41 patients atteints du SARS-CoV a été associée à un nombre significativement réduit de complications (syndrome de détresse respiratoire aiguë ou décès) 21 jours après l'apparition des symptômes par rapport au groupe contrôle recevant uniquement de la ribavirine (2.4% v 28.8%, $p < 0.001$). De plus, dans une étude chez l'animal avec un modèle de marmouset commun (modèle de primate *Callithrix jacchus*) en état sévère d'infection par le MERS-CoV, cette thérapie combinée de lopinavir et de ritonavir a montré un effet antiviral et une amélioration clinique, radiologique (infiltrats pulmonaires minimes), physiopathologique (pneumonie broncho-interstitielle plus légère), ainsi qu'une diminution de charge virale par rapport aux animaux non traités(144).

- Les autres antiviraux

Le remdesivir, également connu sous le code de développement GS-5734, est un agent antiviral à large spectre. Plus précisément, c'est un monophosphoramidate et un analogue de l'adénosine.

Il a été synthétisé et développé par Gilead Sciences en 2017 pour le traitement de l'infection à virus Ebola et est resté comme un médicament expérimental, n'ayant pas été autorisé ou approuvé officiellement(145). Cependant ce médicament est maintenant devenu plus connu

car il a été une des premières molécules à être approuvée par le FDA pour son utilisation en urgence contre le SARS-CoV2(145,146).

Les analogues nucléosidiques ciblent généralement la réplication virale, en bloquant la synthèse de l'ADN ou de l'ARN viral (147). De nombreux médicaments de cette classe sont utilisés dans le traitement de multiples infections virales(148). Cependant, l'identification et le développement de nucléosides antiviraux efficaces contre les coronavirus sont entravés par la présence de l'exoribonucléase 3'-5' impliquée dans la relecture du génome chez les coronavirus (ExoN). L'hypothèse est qu'un analogue de nucléoside efficace doit échapper à la relecture pour interférer avec la synthèse de l'ARN des coronavirus.

Le mécanisme potentiel du remdesivir contre le coronavirus n'est toujours pas défini clairement mais plusieurs hypothèses concernant ses activités anti-coronavirus potentielles ont été proposées pour interpréter l'effet du remdesivir. Le remdesivir provoque un retard dans le processus de terminaison de chaîne de l'ARN viral nouvellement formé(149).

En se métabolisant dans sa forme active, GS-441524, le redemsivir interfère avec l'ARN polymérase viral et échappe à la relecture par l'exoribonucléase virale, provoquant une diminution de la production d'ARN viral(149). Le remdesivir peut également générer efficacement un nucléoside triphosphate (NTP) pharmacologiquement actif qui agit comme un substrat alternatif et un terminateur de chaîne d'ARN, inhibant ainsi le coronavirus en s'incorporant dans l'ARN viral. De plus, il existe une barrière génétique élevée pour atteindre le niveau suffisant de résistance du coronavirus au remdesivir, ce qui suggère que cette molécule peut maintenir son efficacité antivirale contre le coronavirus(150).

Des études in vitro ont montré que le remdesivir pouvait inhiber la réplication du SARS-CoV et du MERS-CoV. Plus précisément, les résultats ont montré que le remdesivir avait un effet antiviral supérieur avec un indice de sélectivité par rapport à d'autres candidats antiviraux(150). Cette observation a aussi été démontrée dans une étude in vivo avec un modèle de souris infectée par le MERS-CoV, dans laquelle le remdesivir et l'interféron bêta avaient un effet supérieur au lopinavir, au ritonavir et à l'interféron bêta(145,149–151).

Bien que cette molécule n'ait pas été testée chez l'homme pour le traitement de MERS-CoV, plus récemment des résultats plutôt prometteurs ont été signalé dans le traitement d'un autre coronavirus, le SARS-CoV-2, aboutissant à son autorisation d'utilisation en urgence. Un rapport de cas aux États-Unis de SARS-CoV-2 a indiqué le rétablissement d'un patient

probablement dû à l'administration de remdesivir(152). Une étude sur le remdesivir à usage compassionnel a démontré une amélioration clinique chez 68% des 53 patients qui souffraient d'une infection à SARS-CoV-2 sévère(153).

Cependant, des essais ultérieurs sur de larges effectifs n'ont pas permis de mettre en évidence un bénéfice du remdesivir dans l'infection par le SARS-CoV-2, conduisant l'OMS à ne pas recommander cette molécule dans cette indication(154,155).

Enfin, une autre molécule pourrait avoir un intérêt dans le traitement des infections à coronavirus, l'alisporivir qui est un inhibiteur de la cyclophiline. Cette molécule n'a pas encore démontré son activité antiviral contre le MERS-CoV dans les modèles *in vivo*. Cependant, en culture cellulaire, de faibles concentrations d'ordre micromolaire d'alisporivir ont permis d'observer une inhibition de la réplication de quatre coronavirus différents, y compris le coronavirus MERS-CoV et le SARS-CoV. La ribavirine potentialisait davantage l'effet antiviral de l'alisporivir dans ces modèles d'infection en culture cellulaire(156).

- **Données cliniques rapportées des combinaisons d'antiviraux**

Malgré le manque de données cliniques concluantes, en raison de ces découvertes *in vivo* et *in vitro*, ces 3 classes d'antiviraux sont actuellement les plus étudiées et utilisées comme composés dans les contextes cliniques de l'infection par le MERS-CoV.

Sur le plan clinique, l'utilisation d'une monothérapie par interféron ou d'un traitement par interféron en association avec la ribavirine et/ou le lopinavir et le ritonavir ont montré des résultats encourageants. Cependant, l'interprétation des études cliniques a été compliquée par la variabilité de facteurs tels que les caractéristiques des patients, les facteurs de risque et le stade de la maladie auquel le traitement a été instauré.

Plusieurs séries de cas d'infections à MERS-CoV ont été rapportées et illustrent cette variabilité de réponse et l'importance du délai d'initiation du traitement, comme indiqué dans les tableaux 1 et 2.

Type du traitement	Moment de l'administration du traitement par rapport au diagnostic	Cas total	Nombre total de décès
Triple combinaison de IFN + R et/ou L/r	Tôt (< 1-2 jours)	12	0
	Tard (> 2 jours)	24	23

Tableau 1. Résumé des résultats cliniques (informations plus détaillées dans le tableau 2)

L'équipe réalisant l'étude	Design d'étude	Pays	Sexe	Age	Type du Traitement	Moment de l'initiation de la thérapie par rapport au diagnostic	Cas total	Nombre de décès	Commentaires
Spanakis N et al(157)	Rapport de cas	Grèce	N/A	N/A	Trithérapie de LPV/r + Ribavirin + IFN	13 jours après le diagnostic	1	1	Bien que le traitement ait été administré tardivement, la virémie a été éliminée 2 jours après le début du traitement.
Khalid et al(158)	Rapport de cas	Arabie Saoudite	1 homme et 1 femme (couple marié)	L'âge moyen de 47 (42-52)	Thérapie combinée de Ribavirin + interferon a2b	Très tôt (information exacte pas disponible)	2	0	Le début du traitement était très précoce pour les deux patients. En particulier, la patiente a reçu le traitement à titre prophylactique bien avant le diagnostic.
Jiyeon Lee et al(159)	Rapport de cas	Corée du Sud	Homme	68	Thérapie combinée de Ribavirin + IFN a2a + soin de soutien	Le jour de la confirmation du diagnostic (3e jour après l'admission à l'hôpital)	1	0	Le premier cas en Corée. Avec des soins de soutien continus et une thérapie combinée, le patient s'est complètement rétabli au jour 47.
Uh Jin Kim et al(160)	Rapport de cas	Corée du Sud	Homme	64	Trithérapie de LPV/r + Ribavirin + IFN a2a	Le jour de la confirmation du diagnostic (4e jour après l'admission à l'hôpital)	1	0	La thérapie antivirale en triple association à base de LPV/R + IFN a conduit à une défervescence, une clairance virologique

									et survie du patient.
Al-Tawfiq et al(161)	Etude observationnelle rétrospective	Arabie Saoudite	3 Hommes et 2 Femmes	L'âge moyen de 62 (range 24-81)	Thérapie combinée de Ribavirin + interferon	10 à 22 jours (médiane 19 jours) après l'admission (entre 10 et 22)	5	5 (Suite à une défaillance multi-organes)	Tous les patients étaient au stade critique du MERS-CoV et avaient de multiples comorbidités infectieuses. Début tardif de la thérapie.
Khalid et al(162)	Rapport de série de cas	Arabie Saoudite	5 Hommes et 1 Femme	L'âge moyen de 59 (17-84)	Thérapie combinée de Ribavirin + IFN a2b	- 12 à 19 jours pour les patients décédés. - 1 à 2 jours pour les patients guéris	6	3	Les 3 patients qui ont commencé le traitement tardivement ont eu des comorbidités et sont décédés avec une défaillance multi-organique Tous les 3 autres avec un traitement précoce ont survécu.
Omrani et al(163)	Etude cohorte rétrospective	Arabie Saoudite	N/A	N/A	Traitement d'association Ribavirine + interféron a2a versus traitement de soutien uniquement	- 0 à 8 jours (médiane 3 jours) après le diagnostic pour le traitement groupe	44 au total - 20 patients avec thérapie combinée - 24 patients avec soin de soutien uniquement	J14 : 23 au total -6 dans le group 1 -17 dans le group 2 J28 : 34 au total (cumulatif) - 14 dans le groupe 1 - 20 dans le groupe 2	Dans le groupe de thérapie combinée, l'amélioration était significative jusqu'au jour 14 mais pas à 28 jours. La combinaison thérapeutique pouvait avoir plus de place pour l'amélioration que la thérapie de soutien seulement.

Tableau 2. Récapitulatif des rapports de cas sur les thérapies combinées

Dans un rapport de cas d'un patient décédé en Grèce suite à une infection par le MERS-CoV, une trithérapie associant interféron, ribavirine et lopinavir/ritonavir a été administrée, mais pas avant le 13^e jour de la maladie. La virémie a été éliminée 2 jours après le début du traitement mais l'ARN restait détectable jusqu'à quatre semaines après au niveau nasopharyngé (157).

Une série de cinq patients pris en charge à un stade critique de l'infection par le MERS-CoV avec de multiples comorbidités ont également été traités tardivement (161). La thérapie combinée d'interféron et de ribavirine a été administrée avec des corticostéroïdes et en présence d'une ventilation mécanique, mais seulement 19 jours après l'hospitalisation en moyenne. Les cinq patients sont décédés.

A contrario, un article relate le cas de deux patients d'Arabie Saoudite pris en charge précocement (158). Le traitement du premier patient associant interféron et ribavirine a été initié le jour suivant l'admission et le diagnostic d'infection par le MERS-CoV, mais il a également été traité par stéroïdes, antibiotiques et ventilation non invasive. Le début du traitement pour le deuxième patient a été initié plus tôt, de façon prophylactique, car il s'agissait de l'épouse du premier patient. Le diagnostic de MERS-CoV n'a pas été formellement établi mais elle a exprimé une fièvre de bas grade et des infiltrats pulmonaires mal définis. Ces deux patients ont survécu et se sont complètement rétablis, mais ce nombre limité fait qu'il est difficile de tirer des conclusions sur l'efficacité de la thérapie combinée.

Dans deux autres cas rapportés cette fois-ci en Corée du Sud concernant deux patients âgés (> 60 ans), des approches thérapeutiques similaires ont également rendu des résultats satisfaisants. Le premier patient coréen infecté par le MERS-CoV a été traité dans la journée suivant son admission en Corée après son voyage au Moyen-Orient (159). L'association de l'interféron et de la ribavirine et des soins de soutien continus a été jugée efficace permettant la décharge du patient de l'hôpital. Pour le second (160), une trithérapie associant l'interféron avec la ribavirine et le lopinavir administrée 4 jours après l'admission a également été jugée efficace, entraînant une défervescence, une clairance virale et la survie du patient.

Le bénéfice d'un traitement précoce a été suggéré dans une autre étude portant sur six patients (162) recevant une thérapie combinée d'interféron et de ribavirine, dans laquelle la moitié d'entre eux ayant reçu un traitement précocement (1 à 2 jours en moyenne) ont survécu tandis que l'autre moitié qui a reçu un traitement tardivement, (12-19 jours en moyenne), n'a

pas pu. Cependant, ce dernier groupe présentait également plus de facteurs de risque, en particulier un âge plus avancé avec de multiples comorbidités.

Dans une autre étude de cohorte rétrospective(163), 2 groupes ont été différenciés avec un groupe recevant une thérapie combinée d'interféron et de ribavirine et un autre groupe recevant uniquement des soins de soutien. Le taux de survie à 14 jours était significativement plus élevé dans le premier groupe mais le taux de survie à 28 jours était identique dans les deux groupes. Notamment, tous les patients du groupe 1 qui ont reçu la thérapie combinée au stade précoce de la maladie ont survécu après 28 jours. Une fois de plus, l'efficacité de la thérapie antivirale combinée s'est montrée insuffisante mais les résultats observés peuvent suggérer une certaine efficacité et une optimisation possible de la thérapie antivirale, en complément des soins de support seuls, en particulier si le traitement est débuté au stade précoce de la maladie.

L'ensemble de ces résultats reste parcellaire et il est difficile de comparer les patients entre eux et les traitements reçus pour tirer des conclusions solides sur le traitement conférant les meilleures chances de guérison et de survie. L'étude la plus large publiée à ce jour est une étude observationnelle multicentrique, rétrospective, conduite sur 349 patients infectés par le MERS-CoV en Arabie Saoudite(142). Elle avait pour but d'évaluer l'efficacité d'une bithérapie associant ribavirine et interféron. Le traitement a été initié en médiane 2 jours après l'admission en unité de soin critique chez 144 patients, soit 9 jours après le début des symptômes. La mortalité à 90 jours était de 73,6% comparé à 61,5% dans le groupe contrôle n'ayant pas reçu la bithérapie. La clairance virale dans les prélèvements respiratoires n'était pas non plus significativement différente (28 et 22 jours respectivement). Les patients des deux groupes étaient comparables en terme d'âge et de comorbidités. Ainsi la combinaison ribavirine + interféron ne semble pas à elle seule conférer un bénéfice pour les patients infectés par le MERS-CoV nécessitant des soins critiques. Une des explications avancées par les auteurs pour ce résultat est que différents types d'interféron ont été utilisés chez les patients mais seulement 24,6% bénéficiaient d'interféron recombinant IFN- β 1a et aucun d'IFN- β 1b alors que les interférons β ont montré la plus grande activité antivirale *in vitro* contre le MERS-CoV.

Une seconde étude similaire s'est focalisée sur la combinaison interféron + lopinavir/ritonavir, dans un essai randomisé, adaptatif, à double insu et contrôlé par placebo qui a recruté des patients dans 9 sites hospitaliers en Arabie Saoudite. Un total de 95 patients confirmés de

l'infection à MERS-CoV ont été randomisés pour recevoir de l'interféron bêta-1b recombinant plus lopinavir/ritonavir (intervention) ou un placebo pendant 14 jours pour étudier la mortalité toutes causes confondues à 90 jours ; 43 patients ont été affectés au groupe intervention et 52 au groupe placebo. Une différence significative de mortalité a été observée dans le groupe intervention (28% soit 12 patients) contre le groupe placebo (44% soit 23 patients). Cette différence significative était surtout liée au moment de l'administration de la thérapie dans le groupe intervention. Le traitement dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes a en effet conduit à une mortalité à 90 jours inférieure à celle d'un placebo, contrairement au traitement au-delà de 7 jours(164).

Pour le moment, l'efficacité concluante ne peut être tirée, et il reste encore de la place pour un débat sur l'utilisation de ces agents antiviraux en raison du manque d'études cliniques suffisantes. Néanmoins, une mise en route précoce de la thérapie semble un facteur important contribuant à la survie globale.

V. Prévention de l'infection (hors vaccination)

Le MERS-CoV n'a pour l'heure causé que des épidémies limitées dans le temps, l'espace et les chaînes d'individus infectés. Cependant, comme on a pu le voir avec le SARS-CoV-2, il persiste continuellement un risque d'évolution des coronavirus et d'adaptation à l'infection de l'homme qui pourrait accroître son potentiel de transmission interhumaine et de diffusion dans la population. La prévention du risque d'infection par le MERS-CoV revêt donc différents aspects : la prévention de la transmission de l'animal à l'homme à partir de son réservoir naturel, la prévention de la transmission interhumaine dans le contexte communautaire et dans le contexte du système de soin (établissements de santé et autres professionnels de santé en contact), les mesures de protection individuelles et collectives et la vaccination qui sera abordée dans le chapitre suivant. La problématique du MERS-CoV devrait donc être abordée dans le contexte de l'approche « one health », une seule santé, une approche intégrée prenant en compte à la fois la santé publique, animale et environnementale.

A) Prévention des infections communautaires et du risque zoonotique

La mesure clé pour empêcher la transmission communautaire est le contrôle des maladies chez les dromadaires qui sont principal réservoir du virus. Le contrôle de la transmission communautaire comprend donc le fait d'éviter tout contact étroit avec les chameaux, les étables à chameaux et les marchés de chameaux, en particulier pour les personnes appartenant aux groupes à haut risque d'infection sévère. Une bonne hygiène autour des chameaux est évidemment essentielle, en particulier avec des chameaux symptomatiques et surtout être prudent lors des recrudescences de la maladie qui se produisent généralement entre avril et juillet(165). C'est la période pendant laquelle les nouvelles générations de chameaux deviennent sensibles à l'infection par le MERS-CoV après le déclin de leurs anticorps maternels protecteurs.

En juin 2019, le ministère Saoudien de l'environnement, de l'eau et de l'agriculture a lancé un système électronique de numérotation et de suivi des chameaux dromadaires grâce à l'utilisation d'implants à micro-puce(73). Cet effort fait partie d'une initiative plus large visant à contrôler les maladies liées aux animaux et à créer une base de données sur chaque chameau et son propriétaire. Ce nouveau projet vise ainsi à contribuer à l'amélioration de la santé de ces chameaux et donc à contrôler et limiter la propagation des maladies zoonotiques.

Une vaccination vétérinaire chez les dromadaires peut également être envisagée pour prévenir l'infection virale des cas primaires chez les hommes. Dans les zones d'endémie, la population au contact quotidien des chameaux est exposée à un risque continu d'infection par le MERS-CoV. Par conséquent, une vaccination de ces chameaux peut devenir un moyen de prévention induisant une protection à long terme contre cette transmission zoonotique. À l'heure actuelle, il n'existe cependant aucun vaccin autorisé et recommandé pour cette application. Des modèles de vaccin exprimant pour les protéines de surface S du MERS-CoV ont été testés sur des modèles animaux et ont conduit à une réduction significative de l'excrétion virale dans les voies respiratoires supérieures, pouvant faire espérer une réduction du risque de transmission secondaire à un autre chameau ou à l'homme(166). Cependant, cette réponse n'a pas été observée chez tous les animaux vaccinés et la durée de la protection n'est pas non plus connue. Rappelons que le MERS-CoV est une maladie qui ne provoque que des symptômes bénins chez les chameaux. De ce fait, ce serait aussi un défi de persuader les propriétaires de l'élevage des dromadaires de vacciner contre une maladie aussi bénigne compte tenu de la prévalence élevée de l'infection par le MERS-CoV chez les chameaux.

Du point de vue général de la santé publique, il est important de sensibiliser davantage la communauté à cette infection et au mécanisme de transmission par ce virus. Les précautions pour éviter la transmission au quotidien devraient être détaillées pour ces populations à risque. Cela comprend donc l'éducation sur le mécanisme de transmission du MERS-CoV et l'importance de l'hygiène générale, en particulier l'hygiène des mains et de la toux. Les sécrétions telles que les liquides biologiques, la sueur, la salive, les expectorations, les vomissements et l'urine sont toutes des sources potentielles de transmission et des barrières appropriées comme le port des masques doivent être utilisées pour traiter ces sécrétions.

En plus des règles d'hygiène à appliquer pour les personnes en contact avec les chameaux, il faut également adopter des mesures et des précautions comportementales dans les zones à risques pour éviter la diffusion dans la communauté dès qu'un cas suspect d'infection à MERS-CoV est signalé. Rester à la maison (mise en quarantaine à domicile) et éviter tout contact direct avec toute personne; éviter les voyages non essentiels; respecter les règles de distanciation sociale comme éviter les lieux publics bondés et maintenir au moins deux mètres de distance entre chaque personne.

L'importance de l'éducation a été montrée dans une étude menée en Arabie Saoudite chez les étudiants et lycéens, où 30% et 50% n'ont pas reconnu la fièvre et la toux comme manifestation de l'infection par le MERS-CoV. Seule une minorité pense que les chameaux ou ses produits sont associés à un risque plus élevé d'infection(167).

Dans une autre étude réalisée dans une université féminine d'Arabie saoudite pour évaluer la sensibilisation aux stratégies de prévention du MERS-CoV suite à une épidémie dans la même ville, 79% des répondants ont reconnu les symptômes typiques du MERS-CoV mais seulement 67,1% connaissaient les pratiques d'hygiène préventive. Le score global des connaissances étant de 43%, la connaissance de l'épidémiologie, de la gravité, du taux de mortalité et du traitement de la maladie était très faible(168). Ces résultats mettent en évidence l'importance de l'éducation sanitaire et le partage d'informations. On s'attend à ce que l'écart de connaissances soit encore plus grand chez les personnes moins instruites.

B) Prévention des infections communautaires et dans les établissements de santé

Les cas d'épidémie associés aux soins de santé constituent le plus grand nombre de cas confirmés de transmission interhumaine de MERS-CoV. En effet, en cas de défaillance de système de contrôle de l'infection, le milieu hospitalier présente davantage de risque avec une transmission interhumaine plus efficace qu'au sein de la communauté.

Les principes de base de la prévention du MERS-CoV reposent donc sur la mise en place de mesures administratives et environnementales pour assurer la reconnaissance précoce et l'utilisation des équipements de protection du personnel pour éviter la transmission croisée.

Les établissements de santé devraient investir massivement dans les infrastructures de prévention et de contrôle des infections pour garantir une mise en œuvre efficace de toutes les mesures administratives.

La nature sporadique de MERS-CoV exige de maintenir un niveau élevé de sensibilisation tout au long de l'année et une vigilance continue dans l'application des mesures de prévention. Ceci repose notamment sur un mécanisme efficace de surveillance des cas suspects.

La gestion environnementale est un autre domaine essentiel pour la prévention du MERS-CoV. Il faut assurer une ventilation appropriée des pièces, l'affectation des patients dans des locaux dédiés, la désinfection de l'environnement.

Le port des équipements de protection est un acte essentiel pour rompre la chaîne de transmission. Les établissements de santé devraient fournir un approvisionnement durable de ces produits au professionnel en contact avec les cas suspects ou confirmés d'infection par le MERS-CoV. Ils comprennent une blouse, des gants, des lunettes et surtout des masques très efficaces (Figure 14).



Figure 14. Guide de SF2H sur la tenue des soignants pour la prise en charge de cas possible de coronavirus(169).

Le port de masques est l'EPI le plus simple et le plus important pour prévenir l'infection de ces maladies infectieuses. Les masques chirurgicaux, FFP2 et N95 peuvent fournir une protection efficace contre les coronavirus humains tel que le SARS-CoV, le MERS et le SARS-CoV-2(170). Cependant, si les conditions le permettent, porter des masques FFP2 ou N95 confèrent une meilleure protection que les masques chirurgicaux (171,172).

D'autres EPI tels que des gants, des chapeaux, des vêtements de protection, des vêtements d'isolement et autres sont également importants pour les soignants afin de prévenir l'infection.

L'amélioration de la conformité de l'utilisation des EPI et la normalisation du processus de mise en place et de retrait de ces EPI devraient mieux protéger les personnels de santé.

Mais comme l'a montré l'exemple de la pandémie de COVID-19, la demande de ces équipements peut augmenter considérablement et leur approvisionnement doit rester assuré en permanence, ce qui représente en soi un défi important et un point primordial à gérer par les autorités de santé dans la politique globale de prévention du risque pandémique.

Les 5 indications à L'HYGIENE DES MAINS

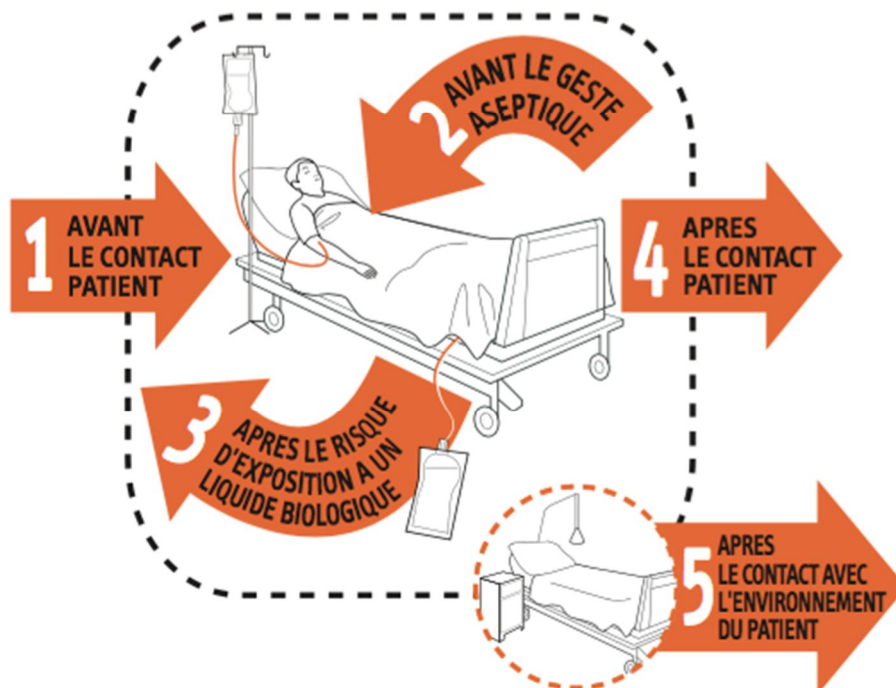


Figure 15. Les 5 indications à l'hygiène des mains par l'OMS(173)

L'hygiène des mains est aussi un acte primordial et essentiel reconnue comme un moyen simple, efficace et à faible coût pour prévenir la propagation des infections respiratoires telles que le SRAS, le MERS ou la COVID-19. L'hygiène des mains avec un désinfectant pour les mains à base d'alcool (DMBA) est largement utilisé dans le monde entier(170). En dénaturant les protéines, l'alcool désactive les virus enveloppés, y compris les coronavirus, et donc les

formulations avec au moins 60% d'éthanol se sont avérées efficaces pour l'hygiène des mains. Les DMBA tels que ceux recommandés par l'OMS, contenant l'éthanol (80% v/v) ou l'isopropanol (75% v/v) en tant que composants actifs, ont un effet virucide marqué contre le SARS-CoV et le MERS-CoV(174).

La transmissibilité des coronavirus des surfaces contaminées aux mains n'a été documentée à ce jour mais la contamination à partir des surfaces fréquemment touchées dans les établissements de santé peut représenter une source potentielle de transmission virale.

En effet, les coronavirus humains peuvent rester infectieux sur des surfaces inanimées à température ambiante jusqu'à 9 jours(175). Dans le cas du MERS-CoV, il faudrait au moins 25 min à 56°C pour réduire son infectivité virale(176). L'eau de Javel est efficace à la dilution usuelle de 1: 100 d'hypochlorite de sodium à 5%, soit une concentration finale de 0,05% mais l'étude démontre qu'une concentration de 0,1% est efficace en 1 min contre les coronavirus. C'est pourquoi il semble approprié de recommander une dilution 1:50 d'eau de Javel standard dans le cadre du coronavirus pour la désinfection des surfaces.

Les établissements de soins de santé devraient aussi mettre en œuvre un processus de dépistage efficace au point d'entrée de l'hôpital et des zones de soins médicaux, en particulier dans les zones à haut risque comme les urgences, l'hémodialyse, les soins intensifs et les unités de soins respiratoires. Lors de l'accueil de nouveaux patients ou visiteurs, il convient de rechercher la fièvre à l'aide d'un thermomètre et les symptômes d'infection respiratoire, les interroger sur leur facteurs de risque de contact avec le virus (travail avec les chameaux, retour de voyage d'une zone de circulation du virus), puis trier les personnes suspectes vers des zones dédiées pour un diagnostic rapide ou l'isolement si nécessaire. La sortie et l'entrée de ces unités doivent donc être bien contrôlées. La zone d'attente des patients doit être spacieuse, bien ventilée et avec un espace entre les patients d'au moins 1 à 2 m.

Le contrôle de la circulation des personnes et l'élimination de la surpopulation dans le service d'urgence et dans les unités cliniques sont essentiels. Parmi les mesures à mettre en place on peut citer : réduire le temps aux urgences, restreindre les visiteurs aux urgences, éduquer les visiteurs à porter un masque et observer les mesures de base de contrôle des infections comme l'hygiène des mains, fournir des affiches et du matériel éducatif et créer un registre des visiteurs pour permettre une identification et une évaluation rapides des niveaux de risque de contact.

Nous pouvons voir aujourd'hui l'importance de la mise en œuvre efficace et rapide de la gestion des risques pour la santé publique dans toutes les circonstances de situation pandémique. Une source d'informations fiable et à jour pour tous les acteurs du système de soin et les établissements de santé devrait être mise en place au niveau national. Une source d'information similaire sur l'infection par le MERS-CoV pourrait également être mise en place pour le public afin d'améliorer l'éducation sanitaire et la sensibilisation au risque pandémique. Pour cela, un réseau de communication efficace est essentiel. La transparence et le partage d'informations en temps réel aident à gagner la confiance et à accroître la sensibilisation et la préparation des communautés et des établissements de santé dans la lutte contre les infections. Des efforts coordonnés minimiseront les obstacles à la mise en œuvre de stratégies de soins de santé appropriées et efficaces pour contrôler l'infection, en particulier dans les pays les plus touchés.

Il est quasi impossible d'avoir un contrôle absolu sur les infections de type épidémique et/ou pandémique mais de principe, il paraît important d'essayer de mettre en place un système d'investigation épidémiologique en temps quasi-réel pour lutter contre leur diffusion. Pour cela il faudrait enquêter, classer, suivre et gérer les contacts en identifiant l'itinéraire du patient pour au mieux suivre et prévenir une nouvelle transmission de la maladie.

Cependant, des omissions et des erreurs dans le recensement des activités précédant le diagnostic de la maladie peuvent survenir lorsque l'enquête est effectuée uniquement par le biais d'un entretien avec le patient. Il faudrait redoubler d'efforts pour fournir des informations exactes au public. Les nouvelles technologies de contact-tracing peuvent remédier au problème, sous réserve que le diagnostic soit posé et que la population accepte ces outils et participe.

Évidemment la politique générale de gestion du risque sanitaire et les résultats de ces mesures peuvent varier considérablement d'un pays à l'autre. Prenant l'exemple de la pandémie en cours de SARS-CoV-2, on peut faire le constat que certains pays d'Asie comme la République de Corée ont connu un succès important en mettant en place un système d'alerte efficace avec une communication en temps réel sur l'actualité de l'épidémie, associant des campagnes de dépistage massif à la meilleure convenance des gens pour les inciter à se présenter au centre de dépistage via Drive-through ou Walk-Through et à des systèmes poussés de géolocalisation des individus via le GPS, le log de transaction de la carte bancaire et le bilan médical(177). En Europe, le système de dépistage massif mis en place n'a pour le moment pas permis de contrôler l'épidémie.

Le succès de la stratégie mise en place dépend d'autres facteurs notamment sociétaux et culturels. En prenant l'exemple de la géolocalisation réalisée par la Corée, la publication de l'itinéraire d'un patient dans un intérêt de santé publique peut porter atteinte à la vie privée du patient. Ainsi, il serait nécessaire d'établir un protocole pour protéger la vie privée. Les informations sur les patients qui n'ont aucun rapport avec la communication sur les risques de transmission de maladies infectieuses et les actions de prévention doivent être protégées en définissant clairement les normes de publication et de communication de telles informations en fonction du contexte épidémiologique et de la gestion des risques pour chaque maladie infectieuse. Il sera donc important d'étudier et tirer les leçons des échecs et succès des systèmes mis en place dans les différentes régions du monde dans la lutte contre la pandémie de SARS-CoV-2 et mettre en place, dans la mesure du possible, un système adapté qui serait le plus adapté pour la gestion de l'épidémie mais aussi au vu du public afin de recevoir la coopération de la population générale.

VI. Les vaccins

Bien que l'émergence du SARS-CoV et du MERS-CoV ait radicalement changé notre vision sur les coronavirus, aucun vaccin officiellement approuvé contre ces virus n'existe à ce jour. Contrairement au SARS-CoV, qui était contenu un an après son émergence, le MERS-CoV continue de provoquer des infections avec une répartition géographique croissante, 9 ans après sa première identification. Compte tenu des flambées de MERS-CoV en cours et la pandémie sans précédent due au SARS-CoV-2, il est essentiel de développer des mesures d'intervention parmi lesquelles les vaccins pourraient jouer un rôle important. La mortalité accrue suite à l'infection parmi la population âgée(72,110), rendue plus susceptible notamment par l'immunosénescence liée avec l'âge, met en évidence la nécessité d'une vaccination efficace pour les populations fragilisées et à risque.

Il existe plusieurs vaccins contre le MERS en développement, et l'état actuel de leur développement sera abordé dans ce chapitre.

A) Les considérations actuelles pour un vaccin anti-MERS-CoV efficace

L'immunité antivirale repose à la fois sur l'immunité innée, très importante dans les premières étapes suivant le contact avec l'agent infectieux, et l'immunité adaptative qui agit par deux mécanismes, l'immunité humorale et cellulaire(178). En termes simples, l'immunité humorale nécessite l'action des lymphocytes B et est définie comme une immunité médiée par des anticorps, tandis que l'immunité cellulaire agit via les lymphocytes T, visant à éliminer les cellules infectées en induisant leur apoptose. L'immunité adaptative est caractérisée par une mémoire immunitaire et peut donc être « entraînée », c'est le rôle des vaccins qui cherchent simuler le contact avec l'agent infectieux pour mieux protéger l'organisme lors d'une vraie rencontre avec le pathogène.

Les anticorps neutralisants sont considérés comme des acteurs clés et ont montré des promesses dans l'immunité protectrice contre les coronavirus(130,131). Des preuves du rôle protecteur des anticorps provenant de patients survivants du MERS-CoV ont notamment été suggérées. Tous les patients survivants ont produit des anticorps neutralisants et le taux d'IgG sériques était inversement corrélé aux charges virales dans les sécrétions plasmatiques et respiratoires, indiquant une diminution de la réplication virale peut-être en lien avec la production d'anticorps. Les réponses des anticorps sériques étaient plus élevées chez les survivants que chez les personnes décédées (179–181). Cependant, les anticorps neutralisants

n'étaient que faiblement inversement corrélés aux charges virales et donc les résultats n'ont pas atteint une signification statistique(180), suggérant que la réponse immunitaire humorale seule pourrait ne pas être suffisante pour éliminer totalement l'infection.

À cet égard, on peut supposer qu'en plus de l'immunité humorale, les réponses immunitaires cellulaires jouent également un rôle crucial dans la protection contre les coronavirus(179). Il est intéressant de noter que la clairance virale a été comparée et observée dans deux groupes de souris déficientes en cellules B et en cellules T. La clairance n'a été observée que chez celles dépourvues de lymphocytes B, ce qui suggère une implication plus importante des lymphocytes T dans la clairance virale au cours de l'infection (182). Cependant, le rôle des anticorps neutralisants est primordial pour protéger d'une réinfection et on peut donc espérer qu'un vaccin capable d'induire une production d'anticorps neutralisant puisse conférer une protection suffisante.

Idéalement, la vaccination devrait cibler l'induction de ces deux types de réponse. La longévité de la réponse immunitaire adaptative est cruciale pour l'obtention d'une vaccination adéquate mais pour le moment il manque des informations claires concernant la longévité de cette réponse dans le contexte de l'infection par le MERS-CoV. Des études récentes suggèrent que la longévité de la réponse anticorps MERS-CoV est corrélée à l'état de gravité de la maladie. Dans une étude réalisée en Jordanie, la longévité de la réponse médiée par les anticorps était variable chez les patients qui avaient présenté une maladie bénigne sans signe clinique, alors que la réponse, bien que diminuant avec le temps, persistait jusqu'à 34 mois après l'infection chez ceux dont la maladie était sévère(123). Une seconde étude en Corée du Sud a étudié la cinétique des titres d'anticorps MERS-CoV au cours d'une année chez 11 patients, montrant une corrélation avec la gravité de la maladie. La réponse en anticorps chez les patients atteints d'une maladie grave persistait au cours de l'année, tandis que les anticorps étaient indétectable chez ceux qui avaient souffert d'une maladie plus bénigne(122).

La voie d'administration est également importante à considérer. Les anticorps muqueux neutralisants préexistants sont importants comme première ligne de défense contre l'infection par le MERS-CoV(183). En général, la plupart des candidats vaccins potentiels contre le MERS-CoV étaient capables d'induire des réponses anticorps systémiques, produisant un titre élevé d'IgG sériques lors de l'immunisation, mais beaucoup n'ont pas réussi à générer une immunité muqueuse suffisante à moins que les vaccins ne soient administrés par voie muqueuse ou intranasale. L'activation de l'immunité muqueuse dépend fortement de la voie

d'administration, et il s'agit d'un défi courant dans le développement de vaccins pour de nombreux pathogènes respiratoires.

Bien que plusieurs vaccins candidats soient actuellement en essais cliniques, beaucoup en sont encore au stade préclinique. Les approches actuelles pour le développement de vaccins MERS-CoV se réfèrent principalement aux concepts conçus pour le développement de vaccins contre le SARS-CoV au cours des deux dernières décennies. On peut les classer en 5 approches : le vaccin sous-unitaire, le vaccin à virus entier inactivé, le vaccin vivant atténué, le vaccin à base de vecteur viral et le vaccin à ADN.

Comme nous avons vu précédemment, le génome du MERS-CoV contient au moins 10 cadres de lecture ouverts (ORF), qui codent pour 4 protéines structurales: protéine de Spike (S), protéine d'enveloppe (E), protéine de membrane (M), protéine de nucléocapside (N), 16 protéines non structurales (NSP1-NSP16) ainsi que 5 protéines accessoires (ORF3, ORF4a, ORF4b, ORF5 et ORF8b). Parmi toutes ces protéines virales, les protéines S et N présentent un intérêt particulier dans le développement de vaccins contre le MERS-CoV, bien que d'autres protéines telles que la protéine E et la NSP16 soient des immunogènes potentiels en tant que vaccins vivants atténués(184).

De nombreuses approches thérapeutiques antérieures contre les coronavirus ont ciblé la protéine S pour lutter contre l'infection, compte tenu de son rôle primordial pour l'entrée dans la cellule et la réplication virale. Les approches précédentes de développement de vaccins contre les coronavirus s'étaient également concentrées principalement sur la protéine S dans leurs conceptions d'immunogènes(185). Exposée à la surface du virus, elle est naturellement la principale cible des anticorps neutralisants lors de toute infection naturelle à coronavirus, y compris le précédent SARS-CoV, le MERS-CoV et le nouveau SARS-CoV-2 (186–188). La sous-unité S1 et plus particulièrement le RBD (domaine de liaison au récepteur) en son cœur ont été identifiées comme la cible principale des anticorps neutralisants, ce qui a fait de la sous-unité S1 la base d'un certain nombre de candidats vaccins prometteurs contre le SARS-CoV.

B) Le vaccin sous-unitaire

Le vaccin sous-unitaire est de loin la méthode la plus populaire dans le développement du vaccin contre le MERS-CoV, se concentrant principalement sur le RBD recombinante de la protéine S. Ils ont le profil de sécurité le plus élevé parmi tous les vaccins actuels malgré leur faible immunogénicité(189).

Dans une étude de culture cellulaire *in vitro*, un produit de fusion entre une protéine recombinante contenant les résidus 377-588 du domaine RBD tronqué de la Spike et la partie Fc de l'IgG humaine a montré sa capacité à se lier à la DPP4 humaine, le récepteur du MERS-CoV, et a potentiellement inhibé l'infection par le MERS-CoV, suggérant son potentiel en tant que modalité thérapeutique(119,190). De plus, chez des souris vaccinées par administration sous-cutanée, cette protéine de fusion S377-588-Fc a également pu susciter une réponse humorale bloquant la liaison entre le RBD et le récepteur DPP4 et inhibant l'entrée virale.

Dans une autre étude *in vivo* chez la souris, il a été montré que l'administration intranasale de cette protéine de fusion induisait des réponses humorales à long terme comparables à celles induites par une administration sous-cutanée, mais avec des réponses cellulaires supérieures et des réponses immunitaires muqueuses locales significativement plus élevées dans les poumons de souris(119,191).

Une optimisation en ajoutant un adjuvant à ce produit recombinant a également été explorée. L'utilisation de la protéine S377-588-Fc avec l'adjuvant MF59 à base de squalène (provenant de l'huile du foie des requin) a considérablement amélioré la réponse immunitaire humorale et cellulaire chez les souris vaccinées par voie sous-cutanée, faisant de ce produit combiné un candidat particulièrement intéressant à la fois par voie sous-cutanée et intra-nasale(192). À une dose de 1µg, le produit combiné avec cet adjuvant a été capable d'induire de fortes réponses d'anticorps neutralisants contre des virus MERS-CoV pseudotypés et vivants (193). D'autres adjuvants tels que l'adjuvant de Freund, l'alun, le monophosphoryl lipide A, et le montanide ISA51 ont également permis d'améliorer encore l'immunogénicité et la protection fournie par la protéine recombinante S377-588-Fc chez les souris, mais le MF59 a montré une supériorité dans l'induction des réponses parmi ces adjuvants.

En outre, la coformulation de plusieurs adjuvants avec l'antigène RBD pourrait améliorer de manière synergique l'immunogénicité du vaccin sous-unitaire à base de RBD. Les souris

immunisées avec l'antigène RBD conjointement avec l'alun et l'ODN CpG ont produit des réponses immunitaires humorales et cellulaires plus fortes que celles immunisées avec l'antigène RBD et l'alun ou l'ODN CPG seul(194).

Cependant, malgré leur immunogénicité démontrée dans des modèles animaux, la portée restreinte de l'épitope du RBD de la sous-unité S1 peut en constituer une limite (185). En effet, le RBD est une région à risque de mutation, dont plusieurs sites identifiés comme permettant l'échappement aux anticorps; ainsi, un candidat vaccin qui suscite un répertoire d'anticorps plus diversifié ainsi qu'une réponse immunitaire cellulaire robuste peut être plus idéal avec l'avantage d'une protection plus large et plus durable. Ceci suggère que la protéine S entière pourrait être une option préférable car permettant d'augmenter la largeur de la réponse anticorps avec l'avantage d'inclure également des épitopes neutralisants non-RBD dans des domaines plus conservés (185) tels que le domaine N-terminal de la sous-unité S1 contribuant à l'attachement viral via le motif d'acide sialique(179).

Certes des difficultés sont présentes techniquement pour exprimer de manière stable les quantités de protéine S complète, mais cette barrière peut être surmontée en ajoutant de l'adjuvant et des nanoparticules(119,185) et elle a montré une réponse soutenue en anticorps neutralisant anti-MERS-CoV chez les souris injectées par voie intramusculaire.

Mis à part la protéine S, d'autre modèle de vaccin sous-unitaire contenant les épitopes de cellules B et T de protéines S, E, M, N et NSP ont été conçus à l'aide de méthodes *in silico*. Cependant, jusqu'à présent, aucune donnée biologique n'a été réellement exploitée pour ces vaccins multivalents. En outre, la protéine N et le domaine S2 de la protéine S sont des domaines les plus conservés parmi les coronavirus, ce qui représente des potentielles cibles attrayantes dans le développement d'un vaccin à plus large spectre contre les coronavirus (195).

C) Vaccin à virus entier inactivé et vaccin vivant atténué

Une autre approche du développement du vaccin MERS-CoV consiste à introduire le virus entier, soit inactivé soit vivant mais atténué. Ces deux types de vaccins ressemblent au virus d'origine, préservant les caractéristiques structurelles et un répertoire complet ou presque complet de composants immunogènes.

1. Vaccin vivant atténué

Ce type de vaccin contient un virus viable mais atténué. Ils ont la capacité de présenter de multiples antigènes exprimés tout au long du cycle viral à la manière d'une infection naturelle(179,185,196), ce qui peut potentiellement engendrer une immunité robuste. Ils sont considérés comme l'une des plateformes les plus immunogènes disponibles.

Les approches courantes pour développer un vaccin vivant atténué consistent à supprimer des gènes viraux responsables de la virulence par génétique inverse (197). En général, grâce à leur immunogénicité puissante, ils ne nécessitent pas d'adjuvant pour une efficacité optimale, et une seule immunisation est souvent suffisante pour induire une immunité protectrice définitive(196).

Des vaccins vivants atténués MERS-CoV par délétion de protéines accessoires ont été étudiés (195), en particulier les ORF 3,4 et 5, qui sont connus pour moduler la signalisation de l'interféron et la production de cytokines pro-inflammatoires(15,17). Ce type de vaccin a montré une induction d'anticorps neutralisants et a réussi à conférer une protection aux souris lors de provocation à l'infection par le virus MERS-CoV(198).

Néanmoins, les vaccins vivants atténués présentent certaines limites du fait des potentiels effets indésirables, en particulier le risque de retour à la virulence (179,196). Par conséquent, une attention particulière doit être accordée dans la méthode d'atténuation car le risque peut être considérable, en particulier chez les patients immunodéprimés chez qui peut survenir une maladie disséminée(197). Un autre modèle cette fois-ci délété du gène E a été proposé(196), rendant ce virus défectif (absence de propagation). Ce modèle pourrait empêcher une simple réversion vers la virulence, offrant ainsi une alternative plus sûre.

Mais à l'heure actuelle, la question se pose sur la pertinence de ce type de vaccin dans la prévention du MERS-CoV. En effet, l'inconvénient est que les patients modérément immunodéprimés atteints de comorbidités telles que l'insuffisance rénale chronique et le diabète sucré identifiés comme des facteurs de risque, sont souvent associés à la forme sévère de l'infection par MERS-CoV(67), et ces personnes seront plus susceptibles d'être incluses dans la population cible pour vaccination par vaccin. À cet égard, un vaccin à virus vivant atténué ne peut pas être considéré comme une option de plateforme vaccinale de premier choix si l'on tient compte du principe de précaution qui prévaut actuellement pour ce type de vaccins.

En outre, ils imposent la nécessité absolue du respect de la chaîne du froid pour préserver l'intégrité du vaccin, ce qui peut en limiter l'utilisation dans certaines régions du monde.

2. Vaccin à virus entier inactivé

Un vaccin inactivé présente un répertoire presque complet de composants immunogènes. Le processus d'inactivation (par du bêta-propiolactone, du formol ou irradiation aux UV en général) entraîne des déformations structurelles rendant les particules non infectieuses de manière irréversible. Il n'y a aucun risque de retour à un état virulent ou d'infection persistante chez les patients immunodéprimés contrairement au vaccin vivant atténué (195).

Ce type de vaccin offre plusieurs avantages, notamment un coût de production relativement faible, un bon profil de sécurité et n'implique pas de manipulation génétique laborieuse. Néanmoins, sa production nécessite que le virus vivant soit cultivé dans un confinement de haut niveau, et l'immunogénicité des particules pourrait être modifiée lors de l'étape d'inactivation virale(196). Une bonne inactivation est donc essentielle pour garantir la sûreté de ce type de plateforme vaccinale.

Une approche très prudente a été appliquée dans le développement du vaccin inactivé contre le MERS-CoV compte tenu d'inquiétudes préexistantes issues de la conception de vaccin inactivé contre le SARS-CoV(199). En effet, une pathologie pulmonaire liée aux éosinophiles a été observée pour un vaccin contre le SARS-CoV doublement inactivé à la fois au formol et par irradiation aux UV(195). De même, chez une souris transgénique exprimant la DPP4 humaine, une immunisation avec un vaccin MERS-CoV inactivé par irradiation gamma et administré avec ou sans adjuvant MF59, a induit la production d'anticorps neutralisants et

conduit à une réduction de la charge virale chez les souris exposées au virus, mais a aussi induit une pathologie pulmonaire de type réaction d'hypersensibilité chez ces souris(200).

Dans une autre étude, une formulation différente de vaccin inactivé a été testée(201). Le MERS-CoV entier inactivé au formol avec un adjuvant combiné (alun + CpG) a montré des réponses significatives en IgG anti-S et en anticorps neutralisants dans un modèle de souris DPP4-transgénique humanisé. De plus, une réponse immunitaire contre les protéines structurales, les protéines d'enveloppe (E), de membrane (M) et de nucléocapside (N), a également été détectée. Plus important encore, aucune pathologie liée au vaccin à médiation par les éosinophiles n'a été observée.

En synthèse, des risques sont toujours présents avec cette plateforme de vaccin, dont la pathologie pulmonaire de type réaction d'hypersensibilité. Ces réactions immunitaires sont provoquées par la vaccination en induisant des infiltrations éosinophiles dans les poumons. Le ou les composants du vaccin qui ont conduit à l'immunopathologie n'ont pas été clairement identifiés, mais on a suspecté des composants viraux. Des perspectives d'amélioration existent comme la recherche d'autres méthodes d'inactivation ou les combinaisons avec adjuvants appropriés limitant le risque d'effets indésirables.

D) Les vaccins à base de vecteur viral

Une autre stratégie de vaccination potentielle comprend l'utilisation de vecteurs viraux. Contrairement aux vaccins sous-unitaires ou inactivés, qui fonctionnent généralement comme des antigènes extracellulaires, les vaccins à vecteurs viraux contiennent une ou plusieurs protéines immunogènes du pathogène d'intérêt dans le contexte d'un squelette viral dénué de pathogénicité(197) suivi d'une expression d'antigène intracellulaire, activant ainsi une immunité cellulaire à large spectre en plus des réponses immunitaires humorales(196).

La majorité des vaccins à base de vecteurs viraux ne nécessitent pas d'adjuvant pour une efficacité optimale. Malgré ces avantages, il existe aussi des inconvénients. Le processus de fabrication des vaccins à vecteur viral est plus compliqué que d'autres approches, y compris l'optimisation des systèmes cellulaires et l'exclusion des contaminants, qui peuvent grandement affecter l'efficacité des vecteurs viraux(187). Plus important encore, l'induction de réponses immunitaires spécifiques à l'antigène peut être affectée par l'immunité préexistante de l'organisme hôte contre certains vecteurs(179,197,202) et une réponse

immunitaire ou une inflammation indésirable ont également été signalées dans ce type de vaccin(203).

Divers types de vecteurs viraux sont actuellement en cours de développement pour une utilisation potentielle contre le MERS-CoV(179). Le virus de la vaccine Ankara modifiée (MVA), issue d'une souche très atténuée de vaccine et connue comme une plate-forme de vaccin bien établie, a été développé pour coder la protéine S complète par le centre Allemand de recherche sur les infections et testé pour son efficacité chez des souris transgéniques par voie d'injection sous-cutanée et intrapéritonéale.

Ce vaccin à base de MVA recombinant exprimant la glycoprotéine S du MERS-CoV complète a démontré l'induction d'anticorps neutralisants robustes et une réponse par des lymphocytes T avec une réduction de la réplication virale dans les voies respiratoires inférieures(195,197,199).

De plus, l'équipe de Bart L. Haagmans(204) a observé avec ce vecteur MVA-MERS-S une réduction de l'excrétion virale chez les dromadaires associée à une immunité muqueuse, suggérant qu'il pourrait s'agir d'un candidat possible de la vaccination des chameaux dromadaires. Un essai clinique humain pour ce candidat vaccin MVA-MERS-S a été conduit avec un total de 23 volontaires sains vaccinés deux fois avec un intervalle de quatre semaines entre les vaccinations(205). Le résultat de phase Ia a été prometteur de par sa bonne tolérance suggérant l'innocuité du vaccin candidat ainsi que par les réponses immunitaires qui en résultent. Les effets secondaires sont plutôt mineurs : une douleur au site d'injection, un érythème léger et une chaleur chez 69% des sujets de l'essai. Aucun effet secondaire grave n'est survenu. Après la deuxième injection de MVA-MERS-S, la production d'anticorps et une réponse des lymphocytes T s'est produite chez 87% des sujets de l'essai. Cet essai toujours en cours est rentré dans la phase 1b.

Une autre plate-forme bien connue de vecteurs viraux est l'adénovirus (ADV) et les vaccins à vecteur adénovirus ont déjà été testés dans des essais cliniques pour d'autres maladies(195).

Des vaccins à adénovirus de type 5 (Ad5) et de type 41 (Ad41) exprimant la glycoprotéine S du MERS-CoV ont été développés et évalués *in vivo* chez la souris(183). Une administration intra-gastrique d'Ad5-S ou d'Ad41-S a induit des IgG spécifiques de l'antigène et des anticorps neutralisants dans le sérum; cependant, les réponses cellulaires T spécifiques de l'antigène n'ont pas été détectées dans le sérum. Néanmoins, lors de l'administration d'une

seule dose par voie intramusculaire d'Ad5-S ou d'Ad41-S, des réponses des lymphocytes T fonctionnels spécifiques de l'antigène ont été détectées dans la rate et les lymphocytes pulmonaires des souris, qui ont persisté pendant plusieurs mois(183).

Une étude plus récente(206) a montré qu'une stratégie « prime-boost », qui consiste en une immunisation avec de la protéine S par vecteur Ad5 suivi d'un rappel avec nanoparticule de protéine S recombinante avec adjuvant d'alun, induisait des réponses à médiation cellulaire et humorale avec la détection d'IgG S-spécifique, d'anticorps neutralisants et de réponses à la fois Th1 et Th2 chez la souris. Cette stratégie conférait une protection aux souris lors d'un test d'épreuve par le MERS-CoV.

Bien que ces vecteurs ADV semblent particulièrement efficace comme plateforme vaccinale, leur efficacité peut être entravée par une immunité préexistante contre les sérotypes d'adénovirus utilisés dans ces vecteurs, ceci dépendant de la prévalence de l'infection par ces sérotypes dans les différentes populations(197). Pour contourner cet obstacle de séroprévalence des adénovirus humains en circulation, les développements récents de nouveaux vecteurs d'adénovirus pour l'administration d'antigènes vaccinaux se sont concentrés sur les sérotypes auxquels la population humaine est moins exposée comme les adénovirus d'origine animale. De ce fait, l'adénovirus de chimpanzé ChAdOx1 représente également une alternative intéressante au vecteur adénovirus humain en raison de son bon profil d'innocuité et de l'absence d'immunité préexistante dans la population humaine(196). Il a depuis été utilisé dans le développement de vaccins contre le MERS-CoV et son essai clinique de phase 1 est actuellement en cours par l'Université d'Oxford(207).

Il a été démontré que le modèle vaccinal codant pour la glycoprotéine S basé sur le vecteur ChAdOx1 induit de forts taux d'anticorps neutralisants et des réponses à médiation cellulaire chez des souris 4 semaines après l'immunisation(208). Il a également protégé contre une provocation létale chez une souris transgénique codant pour le DPP4 humain(195). En ajoutant par insertion d'un gène codant pour le peptide signal de l'activateur du plasminogène tissulaire humain (tPA) en amont du gène S du virus, l'immunogénicité de la protéine S peut aussi être améliorée dans les vecteurs ChAdOx1 et MVA(196). Cette alternative a démontré une puissance immunologique comparable au type humain lorsqu'il a été testé sur des souris et un modèle de primate non-humain(209).

Outre l'adénovirus et le MVA, le virus de la maladie de Newcastle (NDV) a également été considéré comme vecteur viral pour porter la protéine MERS-CoV S. Le candidat vaccin à base de NDV a induit des anticorps neutralisants chez les souris et les chameaux(196).

Ainsi, à ce jour, de nombreux modèles de vecteurs sont explorés et une variété de vaccins anti-MERS-CoV vectoriels sont rapportés avec une réponse immunitaire prometteuse dans des modèles animaux en démontrant son effet protecteur contre le défi MERS-CoV. Avec un essai clinique en cours « NCT03399578 » par l'Université d'Oxford nous pouvons rester optimistes quant à l'obtention future d'un vaccin anti-MERS-CoV.

E) Les vaccins à ADN

Le vaccin à ADN est un type de vaccin à ADN plasmidique qui a été génétiquement modifié pour produire un immunogène dans les cellules transfectées, induisant une réponse immunologique afin de protéger les organismes contre les maladies(203). Les deux principales voies d'administration de ce type de vaccin sont la voie intramusculaire et le bombardement cutané à l'aide d'un canon à gènes, mécanisme appelé «électroporation»(187,196,203). Le vaccin à ADN offre deux avantages distincts par rapport aux autres plateformes vaccinales: la facilité de production et le faible coût de production.

Cependant, des inquiétudes majeures concernant la sécurité ont été soulevées lorsque son concept est apparu avec leur potentiel d'intégration dans le génome de l'hôte pouvant entraîner des effets immunopathologiques indésirables et la formation d'anticorps anti-ADN entraînant une maladie auto-immune(210). Par la suite, il a été conclu que de tels risques apparaissent extrêmement rares ou inexistant(196,211).

Un autre point faible remarqué est qu'il a tendance à susciter des réponses immunitaires plutôt faibles par rapport aux autres plateformes vaccinales(197).

Cependant, les résultats récents sont plutôt prometteurs. Dans un rapport de phase I d'un essai clinique, il a été démontré qu'un vaccin à ADN contre le SARS-CoV induisait des anticorps neutralisants et des réponses cellulaires T efficaces chez les humains avec une bonne tolérance(212). Une étude sur des macaques rhésus(213) a démontré qu'un vaccin à ADN MERS-CoV optimisé codant pour la protéine S entière du MERS-CoV administré par injection intramusculaire avec électroporation induisait une réponse neutralisante spécifique

contre la protéine S ainsi que des réponses cellulaires T. L'efficacité protectrice a été démontrée chez les macaques vaccinés puisqu'ils ne développaient pas de signes cliniques ou radiographiques de pneumonie après infection, comparés au groupe contrôle.

Suite à ces résultats prometteurs chez les animaux, un seul vaccin à ADN contre MERS-CoV, nommé GLS-5300 et co-développé par Inovio, GeneOne Life Science, Inc. et le Walter Reed Army Institute of Research est entré en essai clinique en 2016. Il est devenu le premier vaccin potentiel contre le MERS-CoV à être testé sur l'homme(214).

Un essai clinique ouvert de phase 1 d'escalade de doses chez 75 volontaires sains a commencé depuis 2016 pour évaluer son innocuité et sa capacité à générer des anticorps et des réponses immunitaires cellulaires sur une période d'un an, en utilisant l'une des trois doses différentes (0,67 mg, 2 mg ou 6 mg) administrés par injection IM avec électroporation.

Des résultats prometteurs ont été rapportés à l'issue de cet essai clinique toujours en cours : le médicament étant bien toléré et démontrait des niveaux élevés et des réponses durables d'anticorps chez un grand nombre des participants tout en générant également des réponses cellulaires T à large spectre. La séroconversion était mesurable chez 59 (86%) des 69 participants et 61 (94%) des 65 participants après deux et trois vaccinations, respectivement. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez 34 (50%) des 68 participants. Les réponses des lymphocytes T ont été détectées chez 47 (71%) des 66 participants après deux vaccinations et chez 44 (76%) des 58 participants après trois vaccinations. Plus important encore, les réponses humorales et cellulaires induites par ce candidat vaccin ont été toujours détectable à la semaine 60, chez 51 (77%) des 66 participants et 42 (64%) des 66, respectivement. De plus, il n'y a eu aucun événement indésirable grave associé au vaccin. Les événements indésirables les plus fréquents étaient les réactions au site d'injection (chez 93% des participants), les sensations de malaise ou fatigue (20%) et les maux de tête (20%)(215).

Malgré de nombreux défis pour le développement, les technologies de plate-forme sur lesquelles les vaccins tels que GLS-5300 sont basés sont prometteuses contre les nouvelles menaces pathogènes en raison de la rapidité avec laquelle ils peuvent être formulés et fabriqués;

L'achèvement de l'essai de phase 1 du GLS-5300 ne représente qu'une étape, mais une avancée importante dans le développement de vaccins contre ces infections persistantes et émergentes.

Actuellement, les essais cliniques de phase II sont en cours en Corée, pour évaluer davantage l'innocuité et l'immunogénicité du GLS-5300, ainsi que son dispositif d'électroporation (CELLECTRA 2000 Electroporation)(196).

F) Perspectives des candidats vaccins en développement contre les SARS-CoV-2

Avec le MERS-CoV seul, peu d'attention a été accordée au développement de traitements anti-coronavirus et de vaccins, mais l'attention globale est maintenant tournée vers ces virus depuis que le SARS-CoV-2 a été déclaré pandémie. Des scientifiques à travers les continents se donnent la main pour trouver des solutions innovantes avec les géants pharmaceutiques et les start-ups médicales afin d'entraver la progression de cette pandémie et ceci notamment par le développement de vaccins.

Un grand nombre de candidats vaccins COVID-19 basés sur diverses plates-formes ont déjà été identifiés. Le processus de développement du vaccin est assez laborieux avec différentes étapes critiques, y compris la phase préclinique et le développement clinique en trois phases. Cependant, si des données suffisantes sont déjà disponibles, il a été recommandé de sauter quelques étapes pour accélérer la réalisation d'un vaccin plus rapidement grâce à un examen réglementaire, une approbation, une fabrication et un contrôle de qualité plus rapide(216). Ce nouveau coronavirus a donc contraint la communauté scientifique à utiliser des approches non conventionnelles pour accélérer le processus de développement de vaccins.

Summary Information on Vaccine Products in Clinical Development

1. - Number of vaccines in clinical development86

2. - Number of vaccines in pre-clinical development186

3. - Candidates in clinical phase

FilterAllSelect phase of development (default is all)

Platform		Candidate vaccines (no. and %)	
PS	Protein subunit	28	33%
VVnr	Viral Vector (non-replicating)	12	14%
DNA	DNA	10	12%
IV	Inactivated Virus	11	13%
RNA	RNA	12	14%
VVr	Viral Vector (replicating)	4	5%
VLP	Virus Like Particle	4	5%
VVr + APC	VVr + Antigen Presenting Cell	2	2%
LAV	Live Attenuated Virus	2	2%
VVnr + APC	VVnr + Antigen Presenting Cell	1	1%
		86	

Figure 16. Copie d'écran de la plateforme OMS sur l'état actuel des candidats vaccin en développement(217)

Les plateformes en cours d'étude cliniques sont similaires à ceux déjà identifiés pour MERS-CoV. Mais nous pouvons constater une nouvelle plateforme de vaccin basée sur la technologie de l'ARN messager (ARNm). Ces vaccins à ARNm constituent une plate-forme émergente, non infectieuse et non intégratrice avec pratiquement aucun risque potentiel de mutagenèse(187). Le principe est d'injecter directement l'ARNm codant pour une protéine virale, le plus souvent S protéine du coronavirus, dans la cellule de l'hôte. L'ARNm y est alors traduit dans le cytoplasme (218).

Cette plateforme a permis un programme de développement rapide de vaccins en raison de sa flexibilité et de sa capacité à imiter la synthèse et la structure de l'antigène comme on le voit au cours d'une infection naturelle(187). De ce fait, les 2 premiers vaccins approuvés contre le SARS-CoV-2 ont été des vaccins à ARNm, produits par Pfizer/BioNTech et Moderna. Ils présentent une efficacité similaire avec une immunogénicité pendant au moins 119 jours après la première vaccination(219). On peut espérer que cette technologie ouvrira des perspectives prochaines contre le MERS-CoV.

Un troisième candidat récemment approuvé par différentes agences de santé quant à lui basé sur un vecteur viral, plus précisément l'adénovirus de chimpanzé ChAdOx1(220). Ce même modèle étant en cours d'étude contre le MERS-CoV, des résultats bénéfiques peuvent également être attendus compte tenu de l'optimisme observé pour le SARS-CoV-2.

VII. Discussion

Depuis la découverte des coronavirus humains dans les années 1960, de nouveaux coronavirus n'ont cessé d'émerger et ont progressivement acquis le statut de menace sérieuse pour la santé publique mondiale. L'émergence d'un nouveau coronavirus humain a manifestement soulevé des inquiétudes avec la peur de l'expérience passée du SARS-CoV, ce qui a suscité le besoin de développer des stratégies mondiales de contrôle et de prévention de ces infections afin d'éviter toute situation d'épidémie incontrôlable.

Cependant, contrairement au potentiel épidémiologique dévastateur des deux SARS-CoV, le MERS-CoV ne semble pas avoir acquis un potentiel pandémique similaire jusqu'à présent. La plupart des cas ont été concentrés au Moyen-Orient, en particulier dans le Royaume d'Arabie saoudite. Les flambées ont été principalement liées aux établissements de santé en raison du manque de contrôle efficace des infections et seule une transmission interhumaine limitée a été signalée.

Cependant, l'épidémie sud-coréenne a entraîné une infection par le MERS-CoV chez les contacts de deuxième et troisième génération, démontrant son potentiel de mutation virale et ses capacités d'adaptation qui pourraient entraîner l'extension du spectre d'hôtes et une transmission interhumaine plus efficace. Ainsi, une menace potentielle pour la santé mondiale n'est pas complètement effacée et demeure toujours.

De plus, l'infection au MERS-CoV entraîne des taux de mortalité élevés par rapport aux autres coronavirus, principalement en raison de ses complications pulmonaires telles que le SDRA. Ce potentiel pandémique et les conséquences cliniques graves soulignent l'importance de développer des mesures thérapeutiques et prophylactiques spécifiques.

Bien que des efforts aient été déployés pour la recherche et le développement de traitements spécifiques et efficaces contre le MERS-CoV depuis sa première identification en 2012, il n'existe pas à ce jour d'options thérapeutiques spécifiques.

Il semble très difficile d'évaluer ou de comparer systématiquement différentes approches thérapeutiques lors d'une épidémie débutante. Lorsqu'aucun traitement ou vaccin spécifique n'est disponible, des interventions thérapeutiques complémentaires et non spécifiques sont souvent introduites pour prévenir une morbidité et une mortalité sévères.

C'est la situation actuelle avec le MERS-CoV et malgré les différences de récepteur viral et de tropisme cellulaire avec le SARS-CoV, le traitement actuellement utilisé pour le MERS-CoV a été principalement extrapolé à partir de ceux utilisés précédemment lors de l'épidémie de

SRAS. La réutilisation des molécules anciennes est initialement apparue comme la principale option antivirale, comme les combinaisons utilisant les interférons, la ribavirine ou le lopinavir/ritonavir. Des résultats modestes dans des modèles *in vitro* et *in vivo* ont révélé des effets bénéfiques possibles dans le traitement de l'infection par le MERS-CoV mais potentiellement limités uniquement au stade très précoce de l'infection remettant en question leur efficacité. Aucune des options thérapeutiques actuellement disponibles n'a fait l'objet d'essais cliniques bien conçus et contrôlés pour pondérer le rapport bénéfice/ risque et aucune d'entre elles n'a été officiellement approuvée pour une utilisation clinique.

À ce sujet, il convient d'évoquer ici les limites de cette thèse puisqu'un seul auteur a effectué la recherche systématique et l'extraction des données, donc la subjectivité en ce qui concerne les articles retenus et l'interprétation des articles ne peut être exclue. En raison de l'hétérogénéité des articles sélectionnés, la comparaison des données n'a pas été jugée appropriée et certains aspects importants des options thérapeutiques tels que la posologie du traitement, la fréquence, la durée et la voie d'administration n'ont pas été pris en compte.

En outre, cette revue comprend la littérature relative au SRAS en raison de la similitude avec le MERS-CoV, mais il convient de noter qu'il existe clairement des différences entre le SARS-CoV et le MERS-CoV et que les données pourraient ne pas être directement applicables aux patients infectés par MERS-CoV.

Il y a manifestement un manque de preuves cliniques concluantes de haute qualité pour étayer les recommandations pour l'utilisation des options thérapeutiques susmentionnées. L'utilisation de candidats thérapeutiques discutés nécessiterait la surveillance des paramètres biologiques pendant le traitement pour détecter et prévenir les effets indésirables associés à la thérapie. Il est clairement nécessaire de développer un protocole réaliste et faisable pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des interventions prophylactiques ou thérapeutiques pour ce nouveau coronavirus au moyen d'un essai clinique randomisé bien conçu.

Fondamentalement, une compréhension de base de la pathogenèse de l'infection est nécessaire et des interventions doivent être mises en œuvre sur la base des observations de son évolution clinique et de ses complications. Malgré des efforts continus, il existe divers défis liés au développement de traitements spécifiques au MERS-CoV. En particulier les modèles animaux sont très limités. Les essais précliniques sur des modèles animaux capables de reproduire la physiopathologie et les symptômes cliniques chez l'homme sont indispensables avant le stade clinique et la conception d'un vaccin. Pour cette raison, le choix

d'un modèle animal s'oriente généralement pour être le plus proche phylogénétiquement possible de l'humain. Par conséquent, la majorité des candidats vaccins seront évalués chez des primates non humains tels que les chimpanzés, les macaques rhésus ou les marmousets. Cependant, l'utilisation de ces modèles animaux est extrêmement coûteuse. Avant d'impliquer des primates non humains dans une évaluation de vaccin, une justification solide par des preuves constituées d'analyses *in vitro* ou plus préférablement d'études sur des animaux tels que les petits rongeurs sont souvent nécessaires. Mais l'incapacité du virus à naturellement infecter les petits rongeurs représente un énorme défi dans le développement initial des vaccins.

Bien que des modèles de souris transgéniques pour l'évaluation des vaccins MERS-CoV aient été développés avec succès, les coûts de ces animaux transgéniques ne sont pas abordables par de nombreux groupes de recherche, en particulier ceux des régions des pays en développement. Ce problème a par conséquent retardé le développement d'un vaccin efficace et son avancement en essai clinique. L'investissement financier est donc le principal moteur de tout développement de vaccin.

Un autre facteur limitant de la recherche sur le MERS-CoV est qu'ironiquement, l'incidence relativement faible de l'infection pose un problème lors de la conception d'un essai clinique. Cela pose à la fois un problème méthodologique pour construire un essai clinique robuste avec les effectifs nécessaires pour répondre à la question de l'efficacité du traitement évalué, et le problème du financement de ces études. Le financement public des essais cliniques est plutôt limité et l'industrie privée est généralement orientée vers le profit, là où la taille du marché et les bénéfices potentiels sont prioritaires. Contrairement au SARS-CoV-2 qui a diffusé mondialement très rapidement, l'incidence relativement faible du MERS est susceptible de limiter la taille du marché des vaccins, ce qui entraînera un moindre intérêt de la part des organismes de financement privés. Les financements publics sont donc capitaux et ils ont largement contribué au développement pharmaceutique rapide des candidats vaccins contre le SARS-CoV-2 y compris ceux produits par les sociétés privées. Le rôle des décideurs politiques au niveau international est donc primordial et il faut espérer que ces financements bénéficieront à l'avancée des vaccins contre le MERS-CoV et les autres virus à risque d'émergence et de pandémie.

Mais même si on exclut la contrainte financière, des contraintes de faisabilité existent également. Par exemple, comme mentionné précédemment, l'essai clinique en cours sur l'effet de la thérapie par plasma de sujets convalescents contre le MERS-CoV a été affecté par des

difficultés à trouver des donneurs de plasma disponibles en nombre suffisant et à collecter du plasma contenant des niveaux d'anticorps MERS-CoV satisfaisants.

Malgré ces défis apparents, il y a place à l'amélioration et à l'optimisme, étant donné les nombreuses options potentiellement disponibles sur le plan moléculaire. La protéine d'enveloppe S a été identifiée comme une cible cruciale pour contrer l'infection par le MERS-CoV. Des progrès plutôt prometteurs dans le développement de thérapies moléculaires spécifiques du MERS-CoV et de prophylaxie liée au ciblage de la protéine S (partielle ou complète) ont été réalisés au moyen d'anticorps monoclonaux anti-S, de peptides antiviraux et de nombreuses plateformes de vaccins.

Grâce à la recherche en cours sur SARS-CoV-2, nous allons vers un développement d'antiviraux plus spécifiques et ciblés au virus avec d'autres candidats à l'horizon comme le remdesivir et alisporivir qui pourront aussi potentiellement servir contre le MERS-CoV.

Outre les mesures thérapeutiques, compte tenu de la persistance actuelle du virus, il est essentiel de développer des mesures prophylactiques et préventives efficaces, parmi lesquelles les vaccins pourraient jouer un rôle important. Depuis l'apparition du MERS-CoV, des études axées sur l'amélioration des vaccins ciblant la protéine S ont été réalisées. Le développement d'un vaccin à protéine S entière, qui peut augmenter l'ampleur de la réponse anticorps en incluant également des épitopes neutralisants non-RBD dans des domaines plus conservés, est suggéré pour contrer l'échappement par mutation virale avec un vaccin spécifique sous-unitaire exposant seulement le RBD.

Le développement d'un adjuvant puissant et adapté est l'un des points importants car il peut être une solution possible pour remédier aux réactions immunopathologiques pulmonaires potentielles en relation avec les vaccins contre les coronavirus. Actuellement, divers adjuvants ont été testés pour les vaccins MERS-CoV tels que l'alun, le CpG et le MF59. Ces adjuvants mentionnés diminuent l'infiltration éosinophile pulmonaire tout en augmentant les réponses immunitaires, suggérant son rôle potentiellement essentiel dans le développement de vaccins pour améliorer le potentiel immunogène et la sécurité dans son utilisation.

Des recherches et le développement d'autres plateformes prometteuses telles que les vaccins à base de vecteur viral et à base d'ADN ont été réalisés. Ils deviennent des vaccins candidats de premier plan en montrant des réponses immunitaires prometteuses dans des modèles animaux démontrant souvent une protection satisfaisante contre l'infection par MERS-CoV. Un vaccin

à vecteur viral de type MVA exprimant la protéine S fait actuellement l'objet d'un essai clinique chez l'homme en Allemagne. De l'autre côté, un vaccin à base d'ADN nommé GLS-5300 co-développé par Inovio, GeneOne Life Science, Inc. et le Walter Reed Army Institute of Research est entré en essai clinique depuis 2016 avec 75 participants. Il y a encore un long chemin à parcourir, mais jusqu'à présent, le médicament serait bien toléré et démontre des niveaux globaux élevés d'anticorps et des réponses durables chez un grand nombre des sujets, tout en générant également des réponses de cellules T à large spectre.

Concernant la stratégie de vaccination, l'identification de la population cible est également un point clé à considérer pour faire face efficacement à la propagation des infections. Le virus a circulé principalement au Moyen-Orient comme son nom l'indique et s'est transmis plusieurs fois aux populations humaines à partir d'un grand réservoir zoonotique, les dromadaires.

Ainsi, un programme de vaccination ciblé axé sur l'ensemble de la péninsule arabique, où la plupart des cas d'infection ont été enregistrés, pourrait être une option compte tenu de sa large distribution et de la présence d'un réservoir zoonotique important dans la région.

Un programme de vaccination pourrait également être inclus pour les personnes voyageant au Moyen-Orient. De plus, comme l'a révélé l'épidémie en Corée, les patients et les travailleurs du même établissement de santé qu'un patient infecté couraient un risque élevé d'acquisition secondaire. L'utilisation du vaccin MERS-CoV ainsi que des pratiques strictes de contrôle des infections dans les établissements de santé pourraient être une stratégie optimale. La combinaison de ces deux mesures pourrait limiter la propagation du virus et empêcher une épidémie inattendue.

Pour prévenir l'infection virale des cas primaires, une vaccination vétérinaire peut également être envisagée. Dans les zones d'endémie, la population au contact des chameaux est exposée à un risque continu d'infection par le MERS-CoV à partir de chameaux infectés. Par conséquent, une vaccination de ces chameaux peut devenir un moyen de prévenir la transmission zoonotique du virus à la population humaine et induire une protection à long terme.

Pour conclure, nous pouvons craindre qu'il n'y ait à ce jour toujours pas de traitement spécifique pour faire face à l'infection par le MERS-CoV. En effet, avant l'apparition du SARS-CoV-2, l'intérêt pour combattre les coronavirus n'était pas aussi grande.

Depuis la crise du COVID-19, sans précédent pour notre société moderne, l'attention s'est retournée vers les coronavirus et des institutions académiques ainsi que des entreprises du

monde entier développent désormais un nombre considérable de candidats vaccins avec des calendriers d'essais cliniques très serrés.

Les connaissances précédentes sur le SARS-CoV et MERS-CoV constituaient évidemment des leçons et des bases pour le développement thérapeutique contre le SARS-CoV-2 et la COVID-19. Et en retour, nous espérons que les fruits de ces recherches et développements serviront aussi pour l'avancement des thérapies et des vaccins anti-MERS-CoV.

VIII. Références

1. SARS | Frequently Asked Questions | CDC [Internet]. 2019 [cited 2020 Jan 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/sars/about/faq.html>
2. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2015;1282:1–23.
3. Seddiq N, Al-Qahtani M, Al-Tawfiq JA, Bukamal N. First Confirmed Case of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection in the Kingdom of Bahrain: In a Saudi Gentleman after Cardiac Bypass Surgery. *Case Rep Infect Dis*. 2017;2017:1–4.
4. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1814–20.
5. van Boheemen S, de Graaf M, Lauber C, Bestebroer TM, Raj VS, Zaki AM, et al. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *mBio*. 2012 Nov 20;3(6).
6. de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, Brown CS, Drosten C, Enjuanes L, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol*. 2013 Jul;87(14):7790–2.
7. Novel coronavirus update – new virus to be called MERS-CoV [Internet]. 2013 [cited 2020 Jan 26]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/news/news/2013/05/novel-coronavirus-update-new-virus-to-be-called-mers-cov>
8. WHO EMRO | MERS outbreaks | MERS-CoV | Health topics [Internet]. [cited 2021 May 3]. Available from: <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>
9. Oh M, Park WB, Park S-W, Choe PG, Bang JH, Song K-H, et al. Middle East respiratory syndrome: what we learned from the 2015 outbreak in the Republic of Korea. *Korean J Intern Med*. 2018 Mar;33(2):233–46.
10. Wolford B. MERS Is In The Air: Virus Discovered In Saudi Camel Barn [Internet]. *Medical Daily*. 2014 [cited 2021 May 3]. Available from: <https://www.medicaldaily.com/mers-virus-discovered-saudi-camel-barn-suggests-airborne-transmission-294244>
11. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Mar;17(3):181–92.
12. Chan JFW, Lau SKP, To KKW, Cheng VCC, Woo PCY, Yuen K-Y. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Another Zoonotic Betacoronavirus Causing SARS-Like Disease. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Apr 1;28(2):465–522.
13. Coleman CM, Frieman MB. Coronaviruses: Important Emerging Human Pathogens. *J Virol*. 2014 May 15;88(10):5209–12.
14. Aasiyah Chafekar, Burtram Fielding. MERS-CoV: Understanding the Latest Human Coronavirus Threat. *Viruses*. 2018 Feb 24;10(2):93.
15. Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, Bouchama A, Luke T, Baillie JK, et al. Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(6):584–94.
16. Yang Y, Ye F, Zhu N, Wang W, Deng Y, Zhao Z, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus ORF4b protein inhibits type I interferon production through both cytoplasmic and nuclear targets. *Sci Rep*. 2015 Dec;5(1):17554.
17. Yang Y, Zhang L, Geng H, Deng Y, Huang B, Guo Y, et al. The structural and accessory proteins M, ORF 4a, ORF 4b, and ORF 5 of Middle East respiratory syndrome

- coronavirus (MERS-CoV) are potent interferon antagonists. *Protein Cell*. 2013 Dec;4(12):951–61.
18. Plemper RK. Cell entry of enveloped viruses. *Curr Opin Virol*. 2011 Aug;1(2):92–100.
 19. Durai P, Batool M, Shah M, Choi S. Middle East respiratory syndrome coronavirus: transmission, virology and therapeutic targeting to aid in outbreak control. *Exp Mol Med*. 2015 Aug;47(8):e181.
 20. Wang N, Shi X, Jiang L, Zhang S, Wang D, Tong P, et al. Structure of MERS-CoV spike receptor-binding domain complexed with human receptor DPP4. *Cell Res*. 2013 Aug;23(8):986–93.
 21. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med*. 2014 Mar 18;160(6):389–97.
 22. Al-Omari A, Rabaan AA, Salih S, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. MERS coronavirus outbreak: Implications for emerging viral infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019 Mar;93(3):265–85.
 23. Tang S, Ma W, Bai P. A Novel Dynamic Model Describing the Spread of the MERS-CoV and the Expression of Dipeptidyl Peptidase 4. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2017:e5285810
 24. Widagdo W, Raj VS, Schipper D, Kolijn K, Leenders GJLH van, Bosch BJ, et al. Differential Expression of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Receptor in the Upper Respiratory Tracts of Humans and Dromedary Camels. *J Virol*. 2016 May 1;90(9):4838–42.
 25. Rabaan AA, Alahmed SH, Bazzi AM, Alhani HM. A review of candidate therapies for Middle East respiratory syndrome from a molecular perspective. *J Med Microbiol*. 2017 Sep;66(9):1261–74.
 26. Seys LJM, Widagdo W, Verhamme FM, Kleinjan A, Janssens W, Joos GF, et al. DPP4, the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Receptor, is Upregulated in Lungs of Smokers and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018 06;66(1):45–53.
 27. Omrani AS, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): animal to human interaction. *Pathog Glob Health*. 2015 Nov 17;109(8):354–62.
 28. Song W, Wang Y, Wang N, Wang D, Guo J, Fu L, et al. Identification of residues on human receptor DPP4 critical for MERS-CoV binding and entry. *Virology*. 2014 Dec;471–473:49–53.
 29. Du L, Yang Y, Zhou Y, Lu L, Li F, Jiang S. MERS-CoV spike protein: a key target for antivirals. *Expert Opin Ther Targets*. 2017 Feb;21(2):131–43.
 30. Lu L, Liu Q, Zhu Y, Chan K-H, Qin L, Li Y, et al. Structure-based discovery of Middle East respiratory syndrome coronavirus fusion inhibitor. *Nat Commun*. 2014 Jan 28;5(1):3067.
 31. Banerjee A, Baid K, Mossman K. Molecular Pathogenesis of Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Coronavirus. *Curr Clin Microbiol Rep*. 2019 Sep 1;6(3):139–47.
 32. Shirato K, Kawase M, Matsuyama S. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection mediated by the transmembrane serine protease TMPRSS2. *J Virol*. 2013 Dec;87(23):12552–61.
 33. Millet JK, Whittaker GR. Host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus after two-step, furin-mediated activation of the spike protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Oct 21;111(42):15214–9.
 34. Kowalinski E, Louber J, Gerlier D, Cusack S. RIG-I - Un commutateur moléculaire détecteur d'ARN viral. *médecine/sciences*. 2012 Feb 1;28(2):136–8.

35. Koyama S, Ishii KJ, Coban C, Akira S. Innate immune response to viral infection. *Cytokine*. 2008 Sep 1;43(3):336–41.
36. Kok K-H, Lui P-Y, Ng M-HJ, Siu K-L, Au SWN, Jin D-Y. The double-stranded RNA-binding protein PACT functions as a cellular activator of RIG-I to facilitate innate antiviral response. *Cell Host Microbe*. 2011 Apr 21;9(4):299–309.
37. Siu K-L, Yeung ML, Kok K-H, Yuen K-S, Kew C, Lui P-Y, et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus 4a protein is a double-stranded RNA-binding protein that suppresses PACT-induced activation of RIG-I and MDA5 in the innate antiviral response. *J Virol*. 2014 May;88(9):4866–76.
38. Lokugamage KG, Narayanan K, Nakagawa K, Terasaki K, Ramirez SI, Tseng C-TK, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus nsp1 Inhibits Host Gene Expression by Selectively Targeting mRNAs Transcribed in the Nucleus while Sparing mRNAs of Cytoplasmic Origin. *J Virol*. 2015 Nov;89(21):10970–81.
39. To KKW, Hung IFN, Chan JFW, Yuen K-Y. From SARS coronavirus to novel animal and human coronaviruses. *J Thorac Dis*. 2013;5:6.
40. Banerjee A, Kulcsar K, Misra V, Frieman M, Mossman K. Bats and Coronaviruses. *Viruses*. 2019 Jan 9;11(1):41.
41. Calisher CH, Childs JE, Field HE, Holmes KV, Schountz T. Bats: Important Reservoir Hosts of Emerging Viruses. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Jul 1;19(3):531–45.
42. DBatVir - the Database of Bat-associated Viruses [Internet]. [cited 2020 Mar 7]. Available from: <http://www.mgc.ac.cn/cgi-bin/DBatVir/main.cgi?func=stat>
43. O'Shea TJ, Cryan PM, Cunningham AA, Fooks AR, Hayman DTS, Luis AD, et al. Bat Flight and Zoonotic Viruses. *Emerg Infect Dis*. 2014 May;20(5):741–5.
44. Subudhi S, Rapin N, Misra V. Immune System Modulation and Viral Persistence in Bats: Understanding Viral Spillover. *Viruses*. 2019 Feb 23;11(2):192.
45. De La Cruz-Rivera PC, Kanchwala M, Liang H, Kumar A, Wang L-F, Xing C, et al. The IFN Response in Bats Displays Distinctive IFN-Stimulated Gene Expression Kinetics with Atypical RNASEL Induction. *J Immunol*. 2018 Jan 1;200(1):209–17.
46. Zhou P, Cowled C, Todd S, Crameri G, Virtue ER, Marsh GA, et al. Type III IFNs in Pteropid Bats: Differential Expression Patterns Provide Evidence for Distinct Roles in Antiviral Immunity. *J Immunol*. 2011 Mar 1;186(5):3138–47.
47. Thomas SP, Suthers RA. The Physiology and Energetics of Bat Flight. *Journal of Experimental Biology*. 1972;57(2):317–35.
48. Xie J, Li Y, Shen X, Goh G, Zhu Y, Cui J, et al. Dampened STING-Dependent Interferon Activation in Bats. *Cell Host Microbe*. 2018 Mar;23(3):297–301.e4.
49. Olival KJ, Hosseini PR, Zambrana-Torrel C, Ross N, Bogich TL, Daszak P. Host and viral traits predict zoonotic spillover from mammals. *Nature*. 2017 Jun;546(7660):646–50.
50. Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, Kramer S, Che X, Wells H, et al. Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evolution*. 2017; 3(1):vex012
51. Wang L-F, Anderson DE. Viruses in bats and potential spillover to animals and humans. *Curr Opin Virol*. 2019 Feb;34:79–89.
52. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein. *Viruses*. 2012 Jun 20;4(6):1011–33.
53. Li W, Zhang C, Sui J, Kuhn JH, Moore MJ, Luo S, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J*. 2005 Apr 20;24(8):1634–43.
54. Plowright RK, Peel AJ, Streicker DG, Gilbert AT, McCallum H, Wood J, et al. Transmission or Within-Host Dynamics Driving Pulses of Zoonotic Viruses in Reservoir–Host Populations. Remais JV, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Aug 4;10(8):e0004796.
55. Gerow CM, Rapin N, Voordouw MJ, Elliot M, Misra V, Subudhi S. Arousal from

- hibernation and reactivation of *Eptesicus fuscus* gammaherpesvirus (EfHV) in big brown bats. *Transbound Emerg Dis*. 2019;66(2):1054–62.
56. Davy CM, Donaldson ME, Subudhi S, Rapin N, Warnecke L, Turner JM, et al. White-nose syndrome is associated with increased replication of a naturally persisting coronaviruses in bats. *Sci Rep*. 2018 Dec;8(1):15508.
 57. Mackay IM, Arden KE. Middle East respiratory syndrome: An emerging coronavirus infection tracked by the crowd. *Virus Res*. 2015 Apr 16;202:60–88.
 58. Gossner C, Danielson N, Gervelmeyer A, Berthe F, Faye B, Kaasik Aaslav K, et al. Human-Dromedary Camel Interactions and the Risk of Acquiring Zoonotic Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Zoonoses Public Health*. 2016 Feb;63(1):1–9.
 59. Dighe A, Jombart T, Van Kerkhove MD, Ferguson N. A systematic review of MERS-CoV seroprevalence and RNA prevalence in dromedary camels: Implications for animal vaccination. *Epidemics*. 2019 Dec;29:100350.
 60. Sikkema RS, Farag EABA, Islam M, Atta M, Reusken CBEM, Al-Hajri MM, et al. Global status of Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: a systematic review. *Epidemiol Infect*. 2019;147:e84.
 61. Killerby ME, Biggs HM, Midgley CM, Gerber SI, Watson JT. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Transmission. *Emerg Infect Dis*. 2020 Feb;26(2):191–8.
 62. Corman VM, Jores J, Meyer B, Younan M, Liljander A, Said MY, et al. Antibodies against MERS Coronavirus in Dromedary Camels, Kenya, 1992–2013. *Emerg Infect Dis*. 2014 Aug;20(8):1319–22.
 63. Raj VS, Osterhaus AD, Fouchier RA, Haagmans BL. MERS: emergence of a novel human coronavirus. *Curr Opin Virol*. 2014 Apr 1;5:58–62.
 64. 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 Jun 26;370(26):2499–505.
 65. Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi A, Abedi GR, Turkistani A, Sadran M, et al. Risk Factors for Primary Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Illness in Humans, Saudi Arabia, 2014. *Emerg Infect Dis*. janv 2016;22(1):49-55.
 66. Müller MA, Meyer B, Corman VM, Al-Masri M, Turkestani A, Ritz D, et al. Presence of Middle East respiratory syndrome coronavirus antibodies in Saudi Arabia: a nationwide, cross-sectional, serological study. *Lancet Infect Dis*. 2015 May;15(5):559–64.
 67. WHO | Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [Internet]. WHO. [cited 2020 Jan 26]. Available from: <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
 68. Reusken CBEM, Schilp C, Raj VS, De Bruin E, Kohl RHG, Farag EABA, et al. MERS-CoV Infection of Alpaca in a Region Where MERS-CoV is Endemic. *Emerg Infect Dis*. 2016 Jun;22(6):1129–31.
 69. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med*. 2020 Mar;20(2):124–7.
 70. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10224):565–74.
 71. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol*. 2020 Apr;30(7):1346-1351.e2.
 72. WHO EMRO | MERS outbreaks | MERS-CoV | Health topics [Internet]. [cited 2020 Oct 4]. Available from: <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>
 73. Al-Ahmadi K, Alahmadi S, Al-Zahrani A. Spatiotemporal Clustering of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) Incidence in Saudi Arabia, 2012–2019. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Jul 15;16(14):2520.
 74. Nassar MS, Bakhrebah MA, Meo SA, Alsuaibeyl MS, Zaher WA. Global seasonal

occurrence of middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(12):3913–8.

75. Sikkema RS, Farag EABA, Himatt S, Ibrahim AK, Al-Romaihi H, Al-Marri SA, et al. Risk Factors for Primary Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection in Camel Workers in Qatar During 2013–2014: A Case-Control Study. *J Infect Dis.* 2017 Jun 1;215(11):1702–5.

76. Khudhair A, Killerby ME, Al Mulla M, Abou Elkheir K, Ternanni W, Bandar Z, et al. Risk Factors for MERS-CoV Seropositivity among Animal Market and Slaughterhouse Workers, Abu Dhabi, United Arab Emirates, 2014–2017. *Emerg Infect Dis.* mai 2019;25(5):927–35.

77. Ramadan N, Shaib H. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): A review. *Germes.* 2019 Mar;9(1):35–42.

78. WHO MERS-CoV Global Summary and Assessment of Risk [Internet]. [cited 2020 May 3]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/who-mers-cov-global-summary-and-assessment-of-risk>

79. Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Al Rabeeah AA, Cummings DAT, et al. Hospital Outbreak of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *N Engl J Med.* 2013 Aug 1;369(5):407–16.

80. WHO EMRO | Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation | Volume 19, supplement 1 (Coronavirus) | EMHJ volume 19, 2013 [Internet]. [cited 2020 May 3]. Available from: <http://www.emro.who.int/emhj-vol-19-2013/s1/novel-coronavirus-infections-epidemiological-findings-from-a-retrospective-investigation.html>

81. Oboho IK, Tomczyk SM, Al-Asmari AM, Banjar AA, Al-Mugti H, Aloraini MS, et al. 2014 MERS-CoV Outbreak in Jeddah — A Link to Health Care Facilities. *N Engl J Med.* 2015 Feb 26;372(9):846–54.

82. Almekhlafi GA, Albarrak MM, Mandourah Y, Hassan S, Alwan A, Abudayah A, et al. Presentation and outcome of Middle East respiratory syndrome in Saudi intensive care unit patients. *Crit Care.* 2016 Dec;20(1):123.

83. Balkhy HH, Alenazi TH, Alshamrani MM, Baffoe-Bonnie H, Al-Abdely HM, El-Saed A, et al. Notes from the Field: Nosocomial Outbreak of Middle East Respiratory Syndrome in a Large Tertiary Care Hospital--Riyadh, Saudi Arabia, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 19 févr 2016;65(6):163–4.

84. Lee SS, Wong NS. Probable transmission chains of Middle East respiratory syndrome coronavirus and the multiple generations of secondary infection in South Korea. *Int J Infect Dis.* 2015 Sep;38:65–7.

85. Bin SY, Heo JY, Song M-S, Lee J, Kim E-H, Park S-J, et al. Environmental Contamination and Viral Shedding in MERS Patients During MERS-CoV Outbreak in South Korea. *Clin Infect Dis.* 2016 Mar 15;62(6):755–60.

86. Kang H-Y, Kim SJ, Cho W, Lee S. Consumer use of publicly released hospital performance information: assessment of the National Hospital Evaluation Program in Korea. *Health Policy Amst Neth.* 2009 Feb;89(2):174–83.

87. van Doremalen N, Bushmaker T, Munster VJ. Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) under different environmental conditions. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2013 Sep 19;18(38).

88. 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 Aug 28;371(9):828–35.

89. Park J-E, Jung S, Kim A, Park J-E. MERS transmission and risk factors: a systematic review. *BMC Public Health.* 2018 May 2;18(1):574.

90. Kim Y, Cheon S, Min C-K, Sohn KM, Kang YJ, Cha Y-J, et al. Spread of Mutant Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus with Reduced Affinity to Human CD26 during the South Korean Outbreak. *mBio*. 2016 Mar 1;7(2):e00019.
91. Senga M, Arabi YM, Fowler RA. Clinical spectrum of the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *J Infect Public Health*. 2017;10(2):191–4.
92. Corman VM, Albarrak AM, Omrani AS, Albarrak MM, Farah ME, Almasri M, et al. Viral Shedding and Antibody Response in 37 Patients With Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):477–83.
93. Widagdo W, Sooksawasdi Na Ayudhya S, Hundie GB, Haagmans BL. Host Determinants of MERS-CoV Transmission and Pathogenesis. *Viruses*. 2019;11(3).
94. Kim KH, Tandil TE, Choi JW, Moon JM, Kim MS. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) outbreak in South Korea, 2015: epidemiology, characteristics and public health implications. *J Hosp Infect*. 2017 Feb;95(2):207–13.
95. WHO | Laboratory testing for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 2020 Oct 11]. Available from: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/mers-laboratory-testing/en/
96. Corman VM, Eckerle I, Bleicker T, Zaki A, Landt O, Eschbach-Bludau M, et al. Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. *Eurosurveillance*. 2012; 17(39).
97. Yan Y, Chang L, Wang L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures. *Rev Med Virol*. 2020;30(3):e2106.
98. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids-Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016 Feb;42(1):15–31.
99. WONG CK, LAM CWK, WU AKL, IP WK, LEE NLS, CHAN IHS, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2004 Apr;136(1):95–103.
100. Yu W, Hui D, Chan-Yeung M. Antiviral agents and corticosteroids in the treatment of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax*. 2004 Aug;59(8):643–5.
101. Meduri UG, Headley SA, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of Prolonged Methylprednisolone Therapy in Unresolving Acute Respiratory Distress Syndrome: a Randomized Controlled Trial. *Surv Anesthesiol*. 1999 Jun;43(3):135–6.
102. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, et al. Immunologic and Hemodynamic Effects of “Low-Dose” Hydrocortisone in Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Feb 15;167(4):512–20.
103. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EKO, Wu A, Chiu RWK, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol*. 2004 Dec;31(4):304–9.
104. Long Y, Xu Y, Wang B, Zhang L, Jia D, Xue F, et al. Clinical recommendations from an observational study on MERS: glucocorticoids was benefit in treating SARS patients. :9.
105. Kim S-H, Hong S-B, Yun S-C, Choi W-I, Ahn J-J, Lee YJ, et al. Corticosteroid Treatment in Critically Ill Patients with Pandemic Influenza A/H1N1 2009 Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 May 1;183(9):1207–14.
106. Yang J-W, Fan L-C, Miao X-Y, Mao B, Li M-H, Lu H-W, et al. Corticosteroids for the treatment of human infection with influenza virus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Oct;21(10):956–63.
107. Zhao R, Wang H, Wang X, Feng F. Steroid therapy and the risk of osteonecrosis in SARS patients: a dose-response meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2017 Mar 1;28(3):1027–34.
108. Lee DTS, Wing YK, Leung HCM, Sung JJY, Ng YK, Yiu GC, et al. Factors associated with psychosis among patients with severe acute respiratory syndrome: a case-

- control study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2004 Oct 15;39(8):1247–9.
109. Xiao J, Ma L, Gao J, Yang Z, Xing X, Zhao H, et al. [Glucocorticoid-induced diabetes in severe acute respiratory syndrome: the impact of high dosage and duration of methylprednisolone therapy]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2004 Mar;43(3):179–82.
 110. MERS02.pdf [Internet]. [cited 2021 May 7]. Available from: <https://www.ksid.or.kr/mail/file/MERS02.pdf>
 111. Corticosteroids for COVID-19 [Internet]. [cited 2021 May 7]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
 112. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Liumbruno GM, et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? Blood Transfus. 2016 Mar;14(2):152–7.
 113. CDC. Laboratory Testing for MERS-CoV [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 [cited 2020 Oct 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/lab/lab-testing.html>
 114. MERS_outbreak_readiness_workshop.pdf [Internet]. [cited 2021 May 7]. Available from: https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_outbreak_readiness_workshop.pdf
 115. BRN_PositionPaperConvPlasmaMERSCoV_March2014.pdf [Internet]. [cited 2021 May 7]. Available from: https://www.who.int/bloodproducts/brn/BRN_PositionPaperConvPlasmaMERSCoV_March2014.pdf?ua=1
 116. Chan K-H, Chan JF-W, Tse H, Chen H, Lau CC-Y, Cai J-P, et al. Cross-reactive antibodies in convalescent SARS patients' sera against the emerging novel human coronavirus EMC (2012) by both immunofluorescent and neutralizing antibody tests. J Infect. 2013 Aug;67(2):130–40.
 117. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw F-M, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. J Infect Dis. 2015;211(1):80-90.
 118. Ko J-H, Seok H, Cho SY, Ha YE, Baek JY, Kim SH, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. Antivir Ther. 2018;23(7):617–22.
 119. Mo Y, Fisher D. A review of treatment modalities for Middle East Respiratory Syndrome. J Antimicrob Chemother. 2016;71(12):3340-50.
 120. Arabi Y, Balkhy H, Hajeer AH, Bouchama A, Hayden FG, Al-Omari A, et al. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. SpringerPlus. 19 nov 2015;4(1):709.
 121. Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Raviprakash K, Balkhy H, Johani S, et al. Feasibility of Using Convalescent Plasma Immunotherapy for MERS-CoV Infection, Saudi Arabia. Emerg Infect Dis. sept 2016;22(9):1554-61.
 122. Choe PG, Perera RAPM, Park WB, Song K-H, Bang JH, Kim ES, et al. MERS-CoV Antibody Responses 1 Year after Symptom Onset, South Korea, 2015. Emerg Infect Dis. juill 2017;23(7):1079-84.
 123. Alshukairi AN, Khalid I, Ahmed WA, Dada AM, Bayumi DT, Malic LS, et al. Antibody Response and Disease Severity in Healthcare Worker MERS Survivors. Emerg Infect Dis. juin 2016;22(6).
 124. Payne DC, Iblan I, Rha B, Alqasrawi S, Haddadin A, Al Nsour M, et al. Persistence of Antibodies against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. Emerg Infect Dis. oct 2016;22(10):1824-6.

125. Pelegrin M, Naranjo-Gomez M, Piechaczyk M. Antiviral Monoclonal Antibodies: Can They Be More Than Simple Neutralizing Agents? *Trends Microbiol.* 2015 Oct;23(10):653–65.
126. Zeitlin L, Whaley KJ, Olinger GG, Jacobs M, Gopal R, Qiu X, et al. Antibody therapeutics for Ebola virus disease. *Curr Opin Virol.* 2016 Apr;17:45–9.
127. Hofmann H, Hattermann K, Marzi A, Gramberg T, Geier M, Krumbiegel M, et al. S protein of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus mediates entry into hepatoma cell lines and is targeted by neutralizing antibodies in infected patients. *J Virol.* 2004 Jun;78(12):6134–42.
128. Subbarao K, McAuliffe J, Vogel L, Fahle G, Fischer S, Tatti K, et al. Prior infection and passive transfer of neutralizing antibody prevent replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the respiratory tract of mice. *J Virol.* 2004 Apr;78(7):3572–7.
129. Corti D, Zhao J, Pedotti M, Simonelli L, Agnihothram S, Fett C, et al. Prophylactic and postexposure efficacy of a potent human monoclonal antibody against MERS coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Aug 18;112(33):10473–8.
130. Ying T, Du L, Ju TW, Prabakaran P, Lau CCY, Lu L, et al. Exceptionally potent neutralization of Middle East respiratory syndrome coronavirus by human monoclonal antibodies. *J Virol.* 2014 Jul;88(14):7796–805.
131. Jiang L, Wang N, Zuo T, Shi X, Poon K-MV, Wu Y, et al. Potent neutralization of MERS-CoV by human neutralizing monoclonal antibodies to the viral spike glycoprotein. *Sci Transl Med.* 2014 Apr 30;6(234):234ra59.
132. Widjaja I, Wang C, van Haperen R, Gutiérrez-Álvarez J, van Dieren B, Okba NMA, et al. Towards a solution to MERS: protective human monoclonal antibodies targeting different domains and functions of the MERS-coronavirus spike glycoprotein. *Emerg Microbes Infect.* 2019;8(1):516–30.
133. Sivapalasingam S, Saviolakis GA, Kulcsar K, Nakamura A, Conrad T, Hassanein M, et al. Human Monoclonal Antibody Cocktail for the Treatment or Prophylaxis of Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *J Infect Dis.* 2021 Jan 28;
134. Commissioner O of the. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19 [Internet]. FDA. FDA; 2021 [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19-0>
135. Study: Bamlanivimab-Etesevimab Combo Treatment for High-Risk COVID-19 [Internet]. Drug Topics. [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://www.drugtopics.com/view/study-bamlanivimab-etesevimab-combo-treatment-for-high-risk-covid-19>
136. PINHO AC. EMA starts rolling review of Celltrion antibody regdanvimab for COVID-19 [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-celltrion-antibody-regdanvimab-covid-19>
137. Arabi YM, Alothman A, Balkhy HH, Al-Dawood A, AlJohani S, Al Harbi S, et al. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon- β 1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018 Jan 30;19(1):81.
138. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, Simhairi R, Shamma O, Siddiqi N, et al. IFN- α 2a or IFN- β 1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Jul;70(7):2129–32.
139. Widagdo W, Okba NMA, Stalin Raj V, Haagmans BL. MERS-coronavirus: From discovery to intervention. *One Health.* 2017 Jun;3:11–6.
140. Falzarano D, de Wit E, Martellaro C, Callison J, Munster VJ, Feldmann H. Inhibition

of novel β coronavirus replication by a combination of interferon- α 2b and ribavirin. *Sci Rep*. 2013;3:1686.

141. Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, Feldmann F, Okumura A, Scott DP, et al. Treatment with interferon- α 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med*. oct 2013;19(10):1313-7.

142. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, Al-Hameed F, Al-Omari A, Al Qasim E, et al. Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 15;70(9):1837-44.

143. Chu C, Cheng V, Hung I, Wong M, Chan K, Chan K, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004 Mar;59(3):252-6.

144. Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- β 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis*. 2015 Dec 15;212(12):1904-13.

145. Kucukoglu K, Faydalı N, Bul D. What are the drugs having potential against COVID-19? *Med Chem Res*. 2020 Nov;29(11):1935-55.

146. Commissioner O of the. FDA Approves First Treatment for COVID-19 [Internet]. FDA. FDA; 2020 [cited 2021 Jan 6]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>

147. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 6 mars 2018;9(2).

148. De Clercq E, Li G. Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Jul;29(3):695-747.

149. Redemsivir Covid et MERS.pdf.

150. Li Z, Wang X, Cao D, Sun R, Li C, Li G. Rapid review for the anti-coronavirus effect of remdesivir. :4.

151. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020 Jan 10;11(1):222.

152. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):929-36.

153. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2327-36.

154. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021 Feb 11;384(6):497-511.

155. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1827-37.

156. de Wilde AH, Falzarano D, Zevenhoven-Dobbe JC, Beugeling C, Fett C, Martellaro C, et al. Alisporivir inhibits MERS- and SARS-coronavirus replication in cell culture, but not SARS-coronavirus infection in a mouse model. *Virus Res*. 2017 Jan 15;228:7-13.

157. Spanakis N, Tsiodras S, Haagmans BL, Raj VS, Pontikis K, Koutsoukou A, et al. Virological and serological analysis of a recent Middle East respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regimen. *Int J Antimicrob Agents*. déc 2014;44(6):528-32.

158. Khalid M, Al Rabiah F, Khan B, Al Mobeireek A, Butt TS, Al Mutairy E. Ribavirin and interferon- α 2b as primary and preventive treatment for Middle East respiratory syndrome

- coronavirus: a preliminary report of two cases. *Antivir Ther.* 2015;20(1):87–91.
159. Lee JY, Kim Y-J, Chung EH, Kim D-W, Jeong I, Kim Y, et al. The clinical and virological features of the first imported case causing MERS-CoV outbreak in South Korea, 2015. *BMC Infect Dis.* 14 juill 2017;17(1):498.
 160. Kim UJ, Won E-J, Kee S-J, Jung S-I, Jang H-C. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- α for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther.* 2016;21(5):455–9.
 161. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Dib J, Memish ZA. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study. *Int J Infect Dis.* 2014 Mar;20:42–6.
 162. Khalid M, Khan B, Al Rabiah F, Alismaili R, Saleemi S, Rehan-Khaliq AM, et al. Middle Eastern Respiratory Syndrome Corona Virus (MERS CoV): case reports from a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* oct 2014;34(5):396-400.
 163. Omrani AS, Saad MM, Baig K, Bahloul A, Abdul-Matin M, Alaidaroos AY, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* nov 2014;14(11):1090-5.
 164. Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, Balkhy HH, Al Bshabshe A, Al Jeraisy M, et al. Interferon Beta-1b and Lopinavir–Ritonavir for Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med.* 2020 Oct 22;383(17):1645–56.
 165. Corman VM, Jores J, Meyer B, Younan M, Liljander A, Said MY, et al. Antibodies against MERS Coronavirus in Dromedary Camels, Kenya, 1992–2013. *Emerg Infect Dis.* 2014 Aug;20(8):1319–22.
 166. Haagmans BL, Brand JMA van den, Raj VS, Volz A, Wohlsein P, Smits SL, et al. An orthopoxvirus-based vaccine reduces virus excretion after MERS-CoV infection in dromedary camels. *Science.* 2016 Jan 1;351(6268):77–81.
 167. Al-Hazmi A, Gosadi I, Somily A, Alsubaie S, Bin Saeed A. Knowledge, attitude and practice of secondary schools and university students toward Middle East Respiratory Syndrome epidemic in Saudi Arabia: A cross-sectional study. *Saudi J Biol Sci.* mars 2018;25(3):572-7.
 168. WHO EMRO | Awareness among a Saudi Arabian university community of Middle East respiratory syndrome coronavirus following an outbreak | Volume 23, issue 5 | EMHJ volume 23, 2017 [Internet]. [cited 2021 Jan 12]. Available from: <http://www.emro.who.int/emhj-volume-23-2017/volume-23-issue-5/awareness-among-a-saudi-arabian-university-community-of-middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-following-an-outbreak.html>
 169. La tenue des soignants pour la prise en charge de cas possibles Covid-19 | [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 6]. Available from: <https://www.sf2h.net/la-tenue-des-soignants-covid19>
 170. Xiao J, Fang M, Chen Q, He B. SARS, MERS and COVID-19 among healthcare workers: A narrative review. *J Infect Public Health.* 2020 Jun;13(6):843–8.
 171. Li Y, Wong T, Chung J, Guo YP, Hu JY, Guan YT, et al. In vivo protective performance of N95 respirator and surgical facemask. *Am J Ind Med.* 2006 Dec;49(12):1056–65.
 172. Chung JS, Ling ML, Seto WH, Ang BSP, Tambyah PA. Debate on MERS-CoV respiratory precautions: surgical mask or N95 respirators? *Singapore Med J.* 2014 Jun;55(6):294–7.
 173. OMS | Cinq indications pour l'hygiène des mains [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 2021 Apr 6]. Available from: https://www.who.int/gpsc/tools/Five_moments/fr/
 174. Lotfinejad N, Peters A, Pittet D. Hand hygiene and the novel coronavirus pandemic:

- the role of healthcare workers. *J Hosp Infect.* 2020 Aug;105(4):776–7.
175. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020 Mar;104(3):246–51.
 176. Leclercq I, Batéjat C, Burguière AM, Manuguerra J. Heat inactivation of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Influenza Other Respir Viruses.* 2014 Sep;8(5):585–6.
 177. COVID-19 National Emergency Response Center, Epidemiology & Case Management Team, Korea Centers for Disease Control & Prevention. Contact Transmission of COVID-19 in South Korea: Novel Investigation Techniques for Tracing Contacts. *Osong Public Health Res Perspect.* 2020 Feb;11(1):60–3.
 178. Adaptive Immunity – Humoral and Cellular Immunity [Internet]. [cited 2021 Jan 21]. Available from: <https://www.healio.com/hematology-oncology/learn-immuno-oncology/the-immune-system/adaptive-immunity-humoral-and-cellular-immunity>
 179. Okba NM, Raj VS, Haagmans BL. Middle East respiratory syndrome coronavirus vaccines: current status and novel approaches. *Curr Opin Virol.* 2017 Apr 1;23:49–58.
 180. Min C-K, Cheon S, Ha N-Y, Sohn KM, Kim Y, Aigerim A, et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci Rep.* 2016 May 5;6(1):25359.
 181. Corman VM, Albarrak AM, Omrani AS, Albarrak MM, Farah ME, Almasri M, et al. Viral Shedding and Antibody Response in 37 Patients With Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016 Feb 15;62(4):477–83.
 182. Zhao J, Li K, Wohlford-Lenane C, Agnihothram SS, Fett C, Zhao J, et al. Rapid generation of a mouse model for Middle East respiratory syndrome. *Proc Natl Acad Sci.* 2014 Apr 1;111(13):4970–5.
 183. Guo X, Deng Y, Chen H, Lan J, Wang W, Zou X, et al. Systemic and mucosal immunity in mice elicited by a single immunization with human adenovirus type 5 or 41 vector-based vaccines carrying the spike protein of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Immunology.* 2015 Aug;145(4):476–84.
 184. Menachery VD, Gralinski LE, Mitchell HD, Dinnon KH, Leist SR, Yount BL, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Nonstructural Protein 16 Is Necessary for Interferon Resistance and Viral Pathogenesis. *mSphere.* 2017 Dec;2(6).
 185. Modjarrad K. MERS-CoV vaccine candidates in development: The current landscape. *Vaccine.* 2016 Jun;34(26):2982–7.
 186. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol.* 2009 Mar;7(3):226–36.
 187. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res.* 2020 Oct;288:198114.
 188. Wu S. Progress and Concept for COVID - 19 Vaccine Development. *Biotechnol J.* 2020 Jun;15(6):2000147.
 189. Du L, Tai W, Zhou Y, Jiang S. Vaccines for the prevention against the threat of MERS-CoV. *Expert Rev Vaccines.* 2016 Sep;15(9):1123–34.
 190. Du L, Kou Z, Ma C, Tao X, Wang L, Zhao G, et al. A truncated receptor-binding domain of MERS-CoV spike protein potently inhibits MERS-CoV infection and induces strong neutralizing antibody responses: implication for developing therapeutics and vaccines. *PloS One.* 2013;8(12):e81587.
 191. Ma C, Li Y, Wang L, Zhao G, Tao X, Tseng C-TK, et al. Intranasal vaccination with recombinant receptor-binding domain of MERS-CoV spike protein induces much stronger local mucosal immune responses than subcutaneous immunization: Implication for designing novel mucosal MERS vaccines. *Vaccine.* 2014 Apr 11;32(18):2100–8.

192. Zhang N, Channappanavar R, Ma C, Wang L, Tang J, Garron T, et al. Identification of an ideal adjuvant for receptor-binding domain-based subunit vaccines against Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Cell Mol Immunol*. 2016 Mar;13(2):180–90.
193. Tang J, Zhang N, Tao X, Zhao G, Guo Y, Tseng C-TK, et al. Optimization of antigen dose for a receptor-binding domain-based subunit vaccine against MERS coronavirus. *Hum Vaccines Immunother*. 2015;11(5):1244–50.
194. Lan J, Deng Y, Chen H, Lu G, Wang W, Guo X, et al. Tailoring subunit vaccine immunity with adjuvant combinations and delivery routes using the Middle East respiratory coronavirus (MERS-CoV) receptor-binding domain as an antigen. *PloS One*. 2014;9(11):e112602.
195. Schindewolf C, Menachery VD. Middle East Respiratory Syndrome Vaccine Candidates: Cautious Optimism. *Viruses*. 2019 Jan 17;11(1).
196. Yong CY, Ong HK, Yeap SK, Ho KL, Tan WS. Recent Advances in the Vaccine Development Against Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus. *Front Microbiol*. 2019 Aug 2;10:1781.
197. Cho H, Excler J-L, Kim JH, Yoon I-K. Development of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus vaccines – advances and challenges. *Hum Vaccin Immunother*. 29 nov 2017;14(2):304-13.
198. Menachery VD, Mitchell HD, Cockrell AS, Gralinski LE, Yount BL, Graham RL, et al. MERS-CoV Accessory ORFs Play Key Role for Infection and Pathogenesis. *mBio*. 22 août 2017;8(4).
199. Volz A, Kupke A, Song F, Jany S, Fux R, Shams-Eldin H, et al. Protective Efficacy of Recombinant Modified Vaccinia Virus Ankara Delivering Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Glycoprotein. *J Virol*. 2015 Aug;89(16):8651–6.
200. Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, Garron T, Narayanan K, Peng B-H, et al. Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus. *Hum Vaccines Immunother*. 2016 Sep;12(9):2351–6.
201. Deng Y, Lan J, Bao L, Huang B, Ye F, Chen Y, et al. Enhanced protection in mice induced by immunization with inactivated whole viruses compare to spike protein of middle east respiratory syndrome coronavirus. *Emerg Microbes Infect*. 2018 Apr 4;7(1):60.
202. Rollier CS, Reyes-Sandoval A, Cottingham MG, Ewer K, Hill AVS. Viral vectors as vaccine platforms: deployment in sight. *Curr Opin Immunol*. juin 2011;23(3):377-82.
203. Zhang N, Jiang S, Du L. Current advancements and potential strategies in the development of MERS-CoV vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2014 Apr 26;13(6):761–74.
204. Haagmans BL, van den Brand JMA, Raj VS, Volz A, Wohlsein P, Smits SL, et al. An orthopoxvirus-based vaccine reduces virus excretion after MERS-CoV infection in dromedary camels. *Science*. 2016 Jan 1;351(6268):77–81.
205. Promising MERS coronavirus vaccine trial in humans [Internet]. EurekaAlert! [cited 2021 Jan 30]. Available from: https://www.eurekaalert.org/pub_releases/2020-04/gcfi-pmc042220.php
206. Jung S-Y, Kang KW, Lee E-Y, Seo D-W, Kim H-L, Kim H, et al. Heterologous prime-boost vaccination with adenoviral vector and protein nanoparticles induces both Th1 and Th2 responses against Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Vaccine*. 2018 Jun 7;36(24):3468–76.
207. Folegatti PM, Bittaye M, Flaxman A, Lopez FR, Bellamy D, Kupke A, et al. Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 juill 2020;20(7):816-26.
208. Alharbi NK, Padron-Regalado E, Thompson CP, Kupke A, Wells D, Sloan MA, et al.

- ChAdOx1 and MVA based vaccine candidates against MERS-CoV elicit neutralising antibodies and cellular immune responses in mice. *Vaccine*. 2017 Jun 27;35(30):3780–8.
209. Capone S, D’Alise AM, Ammendola V, Colloca S, Cortese R, Nicosia A, et al. Development of chimpanzee adenoviruses as vaccine vectors: challenges and successes emerging from clinical trials. *Expert Rev Vaccines*. avr 2013;12(4):379-93.
 210. Medjitna TDE, Stadler C, Bruckner L, Griot C, Ottiger HP. DNA vaccines: safety aspect assessment and regulation. *Dev Biol*. 2006;126:261–70; discussion 327.
 211. Ledgerwood JE, Graham BS. DNA vaccines: a safe and efficient platform technology for responding to emerging infectious diseases. *Hum Vaccin*. 2009 Sep;5(9):623–6.
 212. Martin JE, Louder MK, Holman LA, Gordon IJ, Enama ME, Larkin BD, et al. A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial. *Vaccine*. 2008 Nov 25;26(50):6338–43.
 213. Muthumani K, Falzarano D, Reuschel EL, Tingey C, Flingai S, Villarreal DO, et al. A synthetic consensus anti-spike protein DNA vaccine induces protective immunity against Middle East respiratory syndrome coronavirus in nonhuman primates. *Sci Transl Med*. 19 août 2015;7(301):301ra132.
 214. Yoon I-K, Kim JH. First clinical trial of a MERS coronavirus DNA vaccine. *Lancet Infect Dis*. 2019 Sep 1;19(9):924–5.
 215. Modjarrad K, Roberts CC, Mills KT, Castellano AR, Paolino K, Muthumani K, et al. Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial. *Lancet Infect Dis*. 2019 Sep;19(9):1013–22.
 216. COVID-19 vaccines [Internet]. [cited 2021 Apr 9]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>
 217. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. [cited 2021 Apr 8]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
 218. Rawat K, Kumari P, Saha L. COVID-19 vaccine: A recent update in pipeline vaccines, their design and development strategies. *Eur J Pharmacol*. 2021 Feb 5;892:173751.
 219. Meo SA, Bukhari IA, Akram J, Meo AS, Klonoff DC. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Feb;25(3):1663–9.
 220. Status_COVID_VAX_16Feb2021.pdf [Internet]. [cited 2021 Apr 9]. Available from: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_16Feb2021.pdf

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) M. KIM Eric Gai Beck

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :

 15.06.2021

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21100589

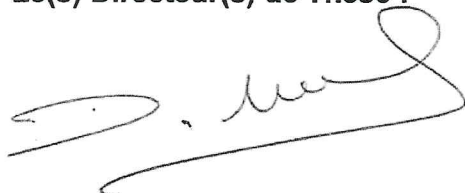
N° Thèse : 30

Nom et Prénom : KIM Eric Gai Beck

Sujet : Stratégies thérapeutiques et mesures de prévention actuelles et futures
dans l'infection par le coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV)

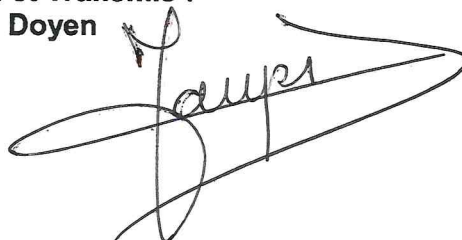
Tours, le : 22 juin 2021

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Dr Karl STEFIC
Unité de Virologie
CHRU Bretonneau - 37044 TOURS CEDEX 9
Tél. 02 47 47 78 29 - Fax. 02 47 47 36 10
email : karl.stefic@univ-tours.fr

Vu et Transmis :
Le Doyen



NOM, PRÉNOM de l'étudiant KIM Eric Gai Beck

N° 30

TITRE DE LA THÈSE

Stratégies thérapeutiques et mesures de prévention actuelles et futures dans l'infection par le coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV)

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les coronavirus humains étaient connus pour ne causer que des infections bénignes des voies respiratoires supérieures et inférieures chez l'homme. Ce paradigme a été remis en question au début du 21^e siècle, lors de l'émergence du SARS-CoV en 2002, entraînant une flambée de cas de syndromes respiratoires aigus sévères (SARS). Dix ans plus tard, un sixième coronavirus humain a été isolé chez un homme présentant une infection respiratoire mortelle en Arabie Saoudite. Ce nouveau coronavirus a donc été désigné Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). À ce jour, le MERS-CoV a été déjà identifié dans plus de 27 pays sur plusieurs continents, notamment au Moyen-Orient, en Europe, en Afrique du Nord et en Asie, ce qui témoigne de son potentiel pandémique. Depuis son apparition et de façon continue jusqu'à ce jour, 2,574 cas confirmés de MERS-CoV ont été signalés dans le monde, la majorité d'entre eux provenant de la péninsule arabique du Moyen-Orient. Il a été responsable de 885 décès soit une mortalité de 34.4%. Ces patients nécessiteraient donc une intervention thérapeutique efficace, mais il n'existe pas de thérapie spécifique de cette infection à ce jour. D'autre part, limiter la propagation du virus à partir des sources de contamination et limiter sa diffusion paraît également fondamental pour contrôler l'infection et nécessiterait la mise en place de mesures prophylactiques efficaces. Des efforts de recherche pour développer des stratégies efficaces d'interventions préventives et thérapeutiques sont actuellement en cours. Récemment, l'émergence du SARS-CoV-2, 7^{ème} coronavirus humain et responsable d'une pandémie entraînant une crise sanitaire mondiale n'ont fait que renforcer l'idée qu'il est indispensable de renforcer l'arsenal thérapeutique et vaccinal contre les coronavirus hautement pathogènes. Ce travail propose une revue des connaissances actuelles sur le MERS-CoV sur le plan virologique et clinique, plus particulièrement sur les approches thérapeutiques et les méthodes de prévention actuelles et en cours de développement.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

MERS-CoV, CoV, Coronavirus, Middle East Respiratory Syndrom, Syndrome respiratoire du Moyen Orient

JURY

PRÉSIDENT : M. Denys BRAND, PU-Praticien attaché, UFR Pharmacie, CHRU Tours (Pharmacien)

MEMBRES :

M. Karl STEFIC, Praticien attaché et chargé d'enseignement, UFR Médecine, CHRU Tours (Pharmacien)

Mme. Catherine GAUDY-GRAFFIN, PU-PH, UFR Médecine, CHRU Tours (Pharmacien)

M. Frédéric BASTIDES, Praticien hospitalier, CHRU Tours (Médecin)

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : le Jeudi 27 Mai 2021, par visio-conférence (Zoom)