



BULLETIN DES AGENTS PATHOGÈNES DES VOIES RESPIRATOIRES ÉMERGENTS

ANALYSE DE LA SITUATION MENSUELLE DES MALADIES DES VOIES RESPIRATOIRES ÉMERGENTS AFFECTANT LES HUMAINS

numéro 015 avril 2018

DANS CE BULLETIN

1. Mises à jour sur le nouveau virus de la grippe
2. Analyse approfondie : MERS-CoV

GRIPPE AVIAIRE A(H7N9)

En mars 2018, aucun nouveau cas de H7N9 n'a été signalé. Un total de 1 567 cas d'infection humaine de grippe aviaire A(H7N9), dont au moins 613 décès, ont été signalés dans le monde depuis 2013, avec 1 564 cas signalés au cours de la vague 5 et trois cas signalés au cours de la vague 6. Les trois cas signalés dans la vague actuelle (vague 6) étaient répartis à travers la Chine. Deux cas d'importation ont été signalés au Canada en janvier 2015.

GRIPPE AVIAIRE A(H5N1)

En mars 2018, aucun nouveau cas de H5N1 n'a été signalé à l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Au total, 860 cas, dont 454 décès, ont été signalés dans le monde depuis 1997. Un cas mortel de grippe A(H5N1) lié à une importation a été signalé au Canada en janvier 2014.

GRIPPE AVIAIRE A(H9N2)

En mars 2018, trois nouveaux cas de H9N2 ont été signalés, tous en provenance de Chine (province d'Anhui, province de Guangdong et Beijing). À l'échelle mondiale, 45 cas, dont 1 décès, ont été signalés depuis 1998.

GRIPPE AVIAIRE A(H5N6)

En mars 2018, aucun nouveau cas de H5N6 n'a été signalé à l'OMS. Au total, 19 cas, dont 9 décès, ont été signalés dans le monde depuis 2014, tous étant survenus en Chine.

GRIPPE AVIAIRE A(H7N4)

En mars 2018, aucun nouveau cas de H7N4 n'a été signalé à l'OMS. Le seul cas d'infection humaine signalé jusqu'à présent était en Chine en février 2018.

GRIPPE À VIRUS RÉASSORTI A(H1N2)

En mars 2018, un cas a été infecté par un nouveau virus réassorti A(H1N2) aux Pays-Bas. Le virus est constitué de 2 gènes de A(H1N1) pdm09 et de 6 gènes de A(H3N2). Il s'agit d'un enfant de 1 an et 7 mois, de sexe masculin.

MISE À JOUR SUR LES ÉVÉNEMENTS DE SANTÉ PUBLIQUE CAUSÉS PAR DES AGENTS PATHOGÈNES DES VOIES RESPIRATOIRES ÉMERGENTS CHEZ L'HUMAIN (AU 31 MARS 2018)

NOUVEAU VIRUS DE LA GRIPPE ¹	[NOMBRE CUMULATIF DE CAS ² (DÉCÈS), TAUX DE LÉTALITÉ (%) ³]
A(H7N9)	[1567 (613), 39 %]
A(H5N1)	[860 (454), 53 %]
A(H9N2)	[45 (1), 2 %]
A(H5N6)	[19 (9), 47 %]
A(H7N4)	[1 (0), 0 %]
H3N2v	[434 (1), <1 %]
H1N2v	[13 (0), 0 %]
H1N1v	[22 (0), 0 %]

MERS-CoV¹

Nombre de cas dans le monde	[2183 (760), 35 %]
Arabie saoudite	[1828 (726), 40 %]

¹Date du 1^{er} cas d'infection humaine signalé : MERS-CoV : Février 2013 (recherche rétrospective de cas en septembre 2012). A(H7N9) : Mars 2013. A(H5N1) : 1997. A(H9N2) : 1998. A(H5N6) : 2014. A(H7N4) : Février 2018 (recherche rétrospective de cas en décembre 2017). H3N2v avec le gène M de pH1N1 : 2011. H1N2v : 2005. H1N1v : 2005.

²Nombre cumulé de cas : mis à jour en utilisant les données rapportées par l'Organisation mondiale de la santé (grippe aviaire et porcine, MERS-CoV) et les Centers for Disease Control and Prevention (US CDC) des États-Unis (grippe porcine).

³Taux de létalité : la proportion de cas ayant entraîné la mort.

GRIPPES A(H3N2)V, A(H1N2)V ET A(H1N1)V D'ORIGINE PORCINE

En mars 2018, aucun nouveau cas de H3N2v n'a été signalé. Un cas d'infection locale de H3N2v a été signalé au Canada en décembre 2016.

En mars 2018, aucun nouveau cas de H1N2v n'a été signalé. Depuis 2005, il y a eu au total 13 cas confirmés de grippe H1N2v aux États-Unis, dont quatre en 2017.

En mars 2018, aucun nouveau cas de H1N1v n'a été signalé à l'OMS. Au total, 22 cas ont été signalés dans le monde depuis 2005, un seul cas ayant été signalé en 2018.



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

Canada

CORONAVIRUS DU SYNDROME RESPIRATOIRE DU MOYEN-ORIENT (MERS-CoV)

En mars 2018, 17 nouveaux cas de syndrome respiratoire du Moyen-Orient (SRMO) ont été signalés. La majorité des nouveaux cas ont été signalés en Arabie saoudite (n = 16). Au total, 2 183 cas de coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), dont au moins 760 décès, ont été signalés dans le monde depuis 2012. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la section d'*analyse approfondie* ci-dessous.

ANALYSE APPROFONDIE

MALADIE RESPIRATOIRE HUMAINE ASSOCIÉE AU CORONAVIRUS DU SYNDROME RESPIRATOIRE DU MOYEN-ORIENT (MERS-CoV)

Risque pour le Canada

L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) a effectué une [évaluation des risques](#) pour le MERS-CoV. À ce jour, aucun cas n'a été signalé au Canada et le risque que présente le MERS-CoV est considéré comme **faible** pour la santé publique des Canadiens selon les données disponibles pour le moment. On s'attend à ce que de nouveaux cas d'infection par le MERS-CoV soient signalés au Moyen-Orient et il est probable que des cas continueront d'être exportés vers d'autres pays par des personnes susceptibles d'être infectées à la suite d'une exposition à un animal (chameaux) ou à une source humaine. La transmission interhumaine du virus a été faible et limitée à seulement quelques générations d'infection, avec une amplification occasionnelle dans les milieux de soins de santé. Il est donc important que les établissements de santé, les laboratoires de recherche et les professionnels de la santé publique restent vigilants dans la mise en œuvre et le respect systématiques des mesures de prévention et de contrôle des infections (PCI).

Des documents d'orientation, y compris un [avis de santé publique](#), des [conseils de santé aux voyageurs](#), des [lignes directrices sur les mesures de PCI](#), des [avis de biosécurité](#), des [lignes directrices sur la gestion des cas et des contacts](#), et des [définitions de cas](#) sont disponibles sur le [site Web du MERS-CoV du gouvernement du Canada](#).

CONTEXTE

Le 13 juin 2012, un Saoudien âgé de 60 ans a été admis dans un hôpital privé de Jeddah, en Arabie saoudite, après s'être plaint de symptômes respiratoires (toux, expectoration, essoufflement et fièvre) (1,2). Onze jours après son admission, le 24 juin 2012, il est décédé d'une insuffisance respiratoire et rénale progressive (1). L'enquête sur l'agent étiologique responsable de sa maladie a débuté au laboratoire rattaché à l'hôpital. Après deux mois d'essais sur des isolats cliniques provenant du patient pour détecter divers virus (virus grippal A, virus grippal B, para-influenza, paramyxovirus, hantavirus, entérovirus et adénovirus), l'isolat a été testé pour le coronavirus à l'aide d'un test RT-PCR pancoronavirus (3). Le test était positif, mais s'est avéré négatif pour les amorces spécifiques du SRAS, suggérant la découverte d'un nouveau coronavirus (3). Le 20 septembre 2012, après la confirmation par un autre laboratoire (le centre médical Erasmus), la découverte d'un nouveau coronavirus a été annoncée par ProMED (3,4). Ce coronavirus, l'agent étiologique du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (SRMO), a finalement été nommé coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), la 6^e souche de coronavirus humain découverte (5).

Depuis lors, plus de 2 000 cas ont été signalés dans le monde. Des épidémies familiales et hospitalières se sont produites au Moyen-Orient et ailleurs, et les cas se sont propagés de la région vers d'autres pays [figure 1] (6). Des progrès importants ont également été réalisés dans le diagnostic en laboratoire, la caractérisation des virus, le développement de vaccins et la compréhension de l'évolution clinique de la maladie et du mécanisme de transmission [figure 1]. Cette analyse

approfondie fournit un résumé de l'épidémiologie descriptive de l'infection humaine par le MERS-CoV depuis son apparition en 2012, en mettant l'accent sur la répartition démographique, géographique et temporelle des cas signalés, ainsi qu'un examen des symptômes cliniques, des sources d'exposition et des caractéristiques du virus.

Figure 1. Épidémie du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (SRMO) : une chronologie des événements majeurs (2012-2018).



Remarque : cette chronologie n'est pas censée indiquer tous les développements concernant l'épidémie de SRMO. Les éléments sélectionnés sont plutôt destinés à démontrer les progrès importants dans la recherche et les étapes épidémiologiques majeures (4,7-23,59,84).

SOURCE D'EXPOSITION

Les cas primaires de SRMO sont associés à la transmission zoonotique provenant de chameaux. Bien que les recherches suggèrent que l'origine du MERS-CoV est les chauves-souris, plusieurs études sur son émergence et sa transmission soulignent le rôle des chameaux comme réservoir et source primaire d'infection zoonotique en raison de la forte prévalence des anticorps du MERS-CoV chez les chameaux dans la péninsule arabique et en Afrique du Nord et de l'Est (47,62-65). La détection de MERS-CoV par RT-PCR dans les sécrétions respiratoires, l'urine, les excréments et le lait de dromadaires, et la démonstration de similitudes dans la séquence génomique des virus isolés de sujets et de chameaux infectés (47,62-65) soutiennent le rôle des chameaux dans la transmission zoonotique du MERS-CoV. Ces résultats soulignent également l'importance de priorisation des mesures de prévention et de contrôle sur les chameaux. Des tests de provocation effectués sur des chameaux suggèrent que leur infection par le MERS-CoV entraîne une maladie respiratoire légère, avec peu ou pas de symptômes (19). À ce jour, malgré le nombre de cas zoonotiques signalés, seules 14 flambées de SRMO associées à des chameaux ont été signalées à l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), ce qui signifie que les épidémies dans les troupeaux de camélidés risquent de ne pas être détectées et constituent un risque permanent de transmission aux humains (66). Selon les études séro-épidémiologiques réalisées sur d'autres animaux d'élevage, les alpagas sont les seuls autres animaux chez lesquels des anticorps spécifiques de MERS-CoV ont été relevés; toutefois, aucun cas d'infection humaine avec exposition aux alpagas n'a été signalé à ce jour (23).

Bien que la voie de transmission des chameaux aux humains ne soit pas entièrement comprise, il est probable que les infections zoonotiques causées par le MERS-CoV soient le résultat d'un contact direct ou indirect avec des chameaux ou des produits dérivés de chameaux (p. ex., le lait cru) (31). Des études sérologiques comparant la présence d'anticorps du MERS-CoV chez des sujets avec et sans contact avec des dromadaires ont laissé une image contradictoire du rôle de l'exposition à des chameaux dans la transmission zoonotique du SRMO. Certaines études n'ont trouvé aucune preuve sérologique d'infections par le MERS-CoV chez les humains ayant eu différents niveaux d'exposition aux dromadaires (21,67,68). Ces résultats suggèrent que la transmission zoonotique est rare (21,67,68). Cependant, d'autres études ont trouvé une séroprévalence beaucoup plus élevée des anticorps du MERS-CoV chez les sujets exposés à des chameaux par rapport à la population générale, suggérant un plus grand risque d'infection par le MERS-CoV chez ces sujets (22,69). Les données actuellement disponibles suggèrent la nécessité de mener d'autres études afin de bien comprendre le rôle que l'interaction entre les humains et les animaux joue dans la transmission du MERS-CoV.

La transmission interhumaine du MERS-CoV a été largement associée à des flambées nosocomiales; cependant, la transmission dans un ménage a également été signalée (10,70). Les flambées nosocomiales du SRMO ont joué un rôle important dans l'accroissement de l'ampleur des cas signalés. À ce jour, des flambées en milieu hospitalier à grande échelle ont été signalées en Arabie saoudite, aux Émirats arabes unis et en Corée du Sud (42,71,72). Le manque de mesures de PCI (surpeuplement, isolement tardif des cas, manque de connaissance des définitions de cas de SRMO parmi les travailleurs de la santé, etc.) ainsi que la transmission dans les hôpitaux et entre les hôpitaux, les propagateurs extrêmement efficaces de virus et les personnes asymptomatiques sont des facteurs qui ont contribué dans le passé à ces flambées en milieu hospitalier (73). Une étude publiée en 2017 évaluant la mise en œuvre de mesures de PCI lors d'une épidémie importante dans un hôpital a montré que le respect rigoureux de ces mesures permettait la détection rapide des cas et la réduction importante du nombre de cas secondaires, ce qui pourrait expliquer la maîtrise rapide des flambées récentes en Arabie saoudite (27,28,74).

CARACTÉRISTIQUES DU VIRUS

Le MERS-CoV est un virus à ARN monocaténaire appartenant à la famille des Coronaviridae (2,75). Bien qu'il soit causé par le même genre de coronavirus que le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), le MERS-CoV se distingue par le fait qu'il appartient à la lignée C, tandis que le SRAS appartient à la lignée B. L'entrée du MERS-CoV dans les cellules hôtes est médiée par ses protéines de spicule (S), lesquelles sont liées au récepteur cellulaire hôte, soit la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) (76). DPP4 est une protéine cellulaire de surface qui est principalement exprimée dans les voies respiratoires humaines, mais qui est également largement exprimée dans les cellules épithéliales des reins, de l'intestin grêle, du foie, de la prostate et des leucocytes activés (55). Dans le cas du SRAS, de vastes mutations ont permis au virus de s'adapter au récepteur cellulaire humain, soit l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2), ce qui a permis une augmentation de la transmission interhumaine (77). Bien que des isolats viraux séquencés provenant de chameaux et d'humains aient démontré que le MERS-CoV a fait l'objet d'une recombinaison et de changements génétiques depuis son introduction dans la population humaine en 2012, aucune de ces mutations n'a permis une adaptation plus efficace au récepteur cellulaire humain DPP4 (78). En fait, l'analyse des isolats viraux de la flambée en Corée du Sud ayant une mutation dans le domaine de liaison au récepteur a démontré une affinité réduite à la DPP4 humaine (79). Étant donné l'ampleur de la flambée en Corée du Sud, ces résultats compliquent davantage le rôle que jouent la protéine S et la DPP-4 dans l'adaptation humaine de ce virus. Dans l'ensemble, les coronavirus possèdent des capacités de mutation et de recombinaison efficaces, et une propension à traverser les espèces hôtes et à s'adapter à un nouvel environnement. Ces capacités font craindre que le MERS-CoV acquière de la virulence et une capacité accrue de transmission interhumaine. Cependant, une transmission interhumaine soutenue n'a pas eu lieu dans la population générale. Les foyers potentiels de la transmission d'animal à humain et interhumaine doivent être surveillés de façon continue.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'infection humaine par le MERS-CoV présente un large éventail de tableaux cliniques, allant de l'infection asymptomatique à des cas cliniques aigus (2). Parmi les symptômes cliniques communs, on compte la fièvre, la toux et l'essoufflement, lesquels peuvent évoluer rapidement en pneumonie aiguë, en syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), en choc septique, en défaillance multiviscérale (SDMV) et entraîner le décès (2,56). Dans certains cas, des symptômes gastro-intestinaux tels que des douleurs abdominales, des vomissements et de la diarrhée se sont manifestés (2). Comparativement à des maladies chez l'humain causées par d'autres coronavirus tels que le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) (taux global de létalité de 14 %-15 %), le SRMO a un taux de létalité élevé de 35 % parmi tous les cas rapportés dans le monde et de 40 % en Arabie saoudite (6,32,57). Des études évaluant les facteurs de risque ont révélé que les problèmes de santé préexistants, l'âge avancé, le sexe (masculin) et la co-infection par d'autres agents bactériens ou viraux constituent des facteurs de risque importants de gravité de la maladie et de mortalité (56,58).

Cas pédiatriques

Selon les données disponibles, les cas pédiatriques de SRMO sont rares (34,60,61). Jusqu'à présent, environ 2 % de tous les cas sont survenus chez des enfants (18 ans ou moins) et le taux de létalité est de 2,5 %. En 2016, Al-Tawfiq et autres ont publié une étude visant à résumer les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des cas pédiatriques signalés de juin 2012 au 19 avril 2016 (n = 31) (60). Parmi les cas pour lesquels des données cliniques étaient disponibles (n = 29), 45 % étaient asymptomatiques et 7 % présentaient des symptômes respiratoires légers (60). Parmi les cas pour lesquels des données sur la source d'exposition étaient disponibles (n = 15), 68 % ont contracté l'infection par contact dans le ménage

(60). Bien que le nombre de cas pédiatriques soit faible, il est important de bien étudier les manifestations cliniques dans les documents scientifiques afin de mieux comprendre s'il est différent pour cette population de celui de la population générale.

RÉSUMÉ DE LA SITUATION : DE JANVIER À MARS 2018

Entre le 1^{er} janvier et le 31 mars 2018, 54 cas de SRMO, dont 5 décès (taux de létalité = 36 %), de sujets dont les résultats étaient connus ont été signalés à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et par le ministère de la Santé du Royaume d'Arabie saoudite (KSAMOH) (24). Le nombre de cas et les taux de létalité étaient comparables à ceux signalés au cours de la même période en 2016 et 2017, mais nettement inférieurs à ceux de 2015 et de 2014 (25). La répartition par âge et par sexe des cas est restée relativement stable par rapport aux années précédentes : la plupart des cas étaient de sexe masculin (75 %) et l'âge médian était de 59 ans (de 5 ans à 89 ans). Sur le plan géographique, les cas ont été moins dispersés que les années précédentes, seuls trois pays (Malaisie, Arabie saoudite et Oman) ayant signalé des cas à ce jour. Le cas signalé d'Oman était contracté localement, tandis que le cas signalé en Malaisie a été importé d'Arabie saoudite - le pays avec la majorité des cas signalés (26). Parmi les cas pour lesquels des données sur l'exposition étaient disponibles (n = 5), 29 % ont fait état d'une exposition à des chameaux tandis que 21 % ont été exposés à un cas positif de SRMO, donnant des proportions similaires de cas secondaires¹ et de cas primaires² signalés à l'OMS cette année jusqu'à présent. Entre le 1^{er} janvier et le 31 mars 2018, une flambée nosocomiale a été signalée dans un hôpital privé de la région d'Hafr Albatin en Arabie saoudite, alors qu'un groupe d'infections nosocomiales a été détecté dans un établissement de santé de la région de Riyad en Arabie saoudite (27,28).

ANALYSE ÉPIDÉMIOLOGIQUE GLOBALE

Depuis l'émergence du MERS-CoV en 2012, 2 183 cas d'infection humaine, dont au moins 760 décès (taux de létalité = 35 %), ont été signalés dans 27 pays (6,32). Les analyses épidémiologiques du MERS-CoV à ce jour reflètent des infections zoonotiques sporadiques, avec une transmission interhumaine amplifiée dans les milieux de soins de santé. Dans l'ensemble, les deux tiers des cas signalés (66 %) sont survenus chez des hommes dont l'âge médian était de 54 ans (de 9 mois à 109 ans). Bien que des cas de SRMO continuent d'être signalés chaque année, il y a eu une diminution du nombre de cas signalés et du taux de létalité depuis 2014 [Tableau 1] (29). Compte tenu de l'association entre la transmission interhumaine amplifiée et les épidémies dans les milieux de soins de santé, le respect strict des mesures de prévention et de contrôle des infections (PCI) est probablement le principal facteur de la réduction observée de l'incidence des cas selon l'OMS (30).

¹ Les cas secondaires sont des cas ayant des antécédents de contact avec un cas positif de SRMO

² Les cas primaires sont des cas n'ayant aucun antécédent de contact avec un cas positif de SRMO

Tableau 1. Caractéristiques épidémiologiques des cas de SRMO signalés entre janvier et décembre (de 2013 à 2017), et janvier à mars 2018.

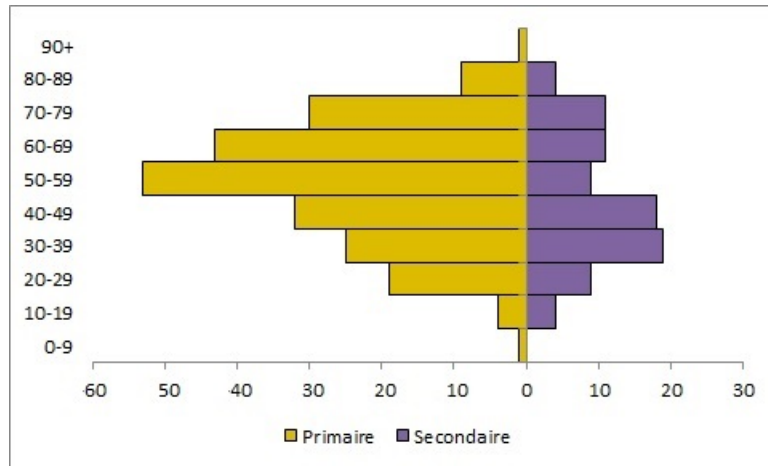
Caractéristiques	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nombre de cas signalés (taux de létalité %)	188 (53)	758 (38)	672 (33)	251 (29)	250 (29)	54 (36)
Âge médian (plage) en années	51 (2-94)	48 (4-99)	54 (9 mois-109 ans)	54 (18-94)	53 (10-88)	59 (5-89)
% hommes	65	65	65	73	72	75
Nombre de pays ayant signalé des cas	10	17	12	7	5	3
% de travailleurs du domaine de la santé	20	26	10	13	17	4

Remarque : Les données sur les caractéristiques épidémiologiques des cas de SRMO de 2013-2016 proviennent du bureau régional de l'OMS pour la Méditerranée orientale (EMRO), *Mise à jour de la situation du SRMO de janvier à février 2017*, et comparées avec les données extraites du bulletin sur les flambées épidémiques de l'OMS le 6 juillet, sur les cas de SRMO signalés de janvier à juin 2017. Les caractéristiques épidémiologiques des cas signalés de juin 2017 à mars 2018 reposaient sur des données extraites du bulletin sur les flambées épidémiques de l'OMS le 15 mars et sur des cas signalés par le ministère de la Santé du Royaume d'Arabie saoudite jusqu'à la fin de mars 2018. Les données présentées dans ce tableau peuvent changer à la suite d'enquêtes en cours et d'une nouvelle analyse (24,29,32).

RÉPARTITION PAR ÂGE ET SEXE

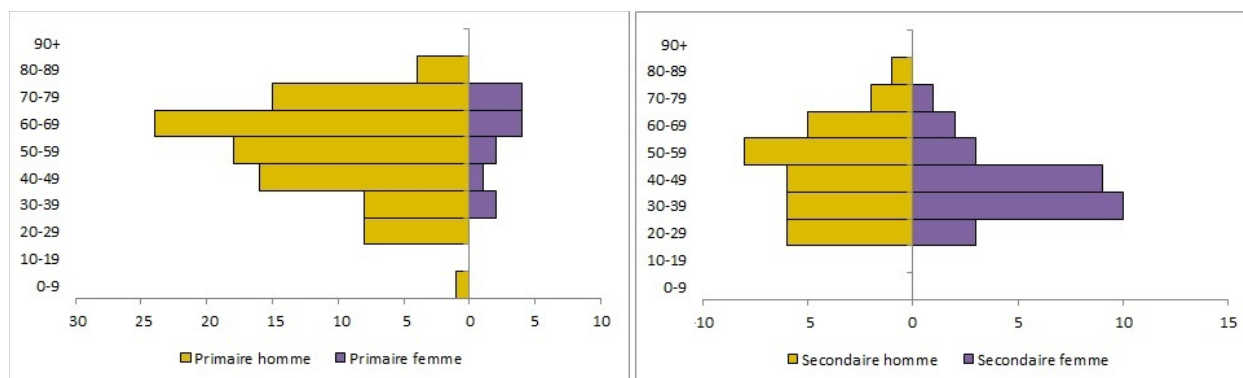
Dans l'ensemble, la répartition des cas selon l'âge et le sexe est biaisée en faveur des hommes plus âgés [figure 2]. Cependant, des recherches plus approfondies sur le type d'exposition révèlent des profils distinctifs selon l'âge et le sexe entre les cas primaires et les cas secondaires [figure 3] (31). Les données d'exposition et démographiques étaient disponibles pour 109 cas primaires et 62 cas secondaires (total = 171) signalés par le bulletin sur les flambées épidémiques de l'OMS et le ministère de la Santé de l'Arabie saoudite entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 mars 2018 (24,32). Les cas primaires étaient biaisés en faveur des hommes plus âgés : les hommes (88 %) âgés de 50 ans et plus (67 %) constituaient une proportion beaucoup plus élevée de cas primaires. En revanche, les cas secondaires avaient une répartition plus équilibrée selon l'âge et le sexe : il n'y avait pas de différence significative entre la proportion d'hommes et de femmes ou parmi les groupes d'âge (25). De plus, l'âge moyen des cas secondaires était beaucoup plus bas que celui des cas primaires (46 ans contre 56 ans). Le profil âge-sexe observé dans les cas primaires - personnes infectées par contact direct avec des chameaux - est probablement dû à des comportements socioculturels, par exemple, l'élevage de chameaux étant une activité populaire parmi les hommes d'âge moyen et à la retraite (31).

Figure 2. Comparaison de la répartition par âge des cas primaires et secondaires de SRMO signalés dans le monde entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 mars 2018.



Remarque: Préparé par le Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada, à partir de données compilées de l'OMS et du ministère de la Santé du Royaume d'Arabie saoudite (32).

Figure 3. Répartition par âge et sexe des cas primaires et secondaires de SRMO signalés dans le monde entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 mars 2018.

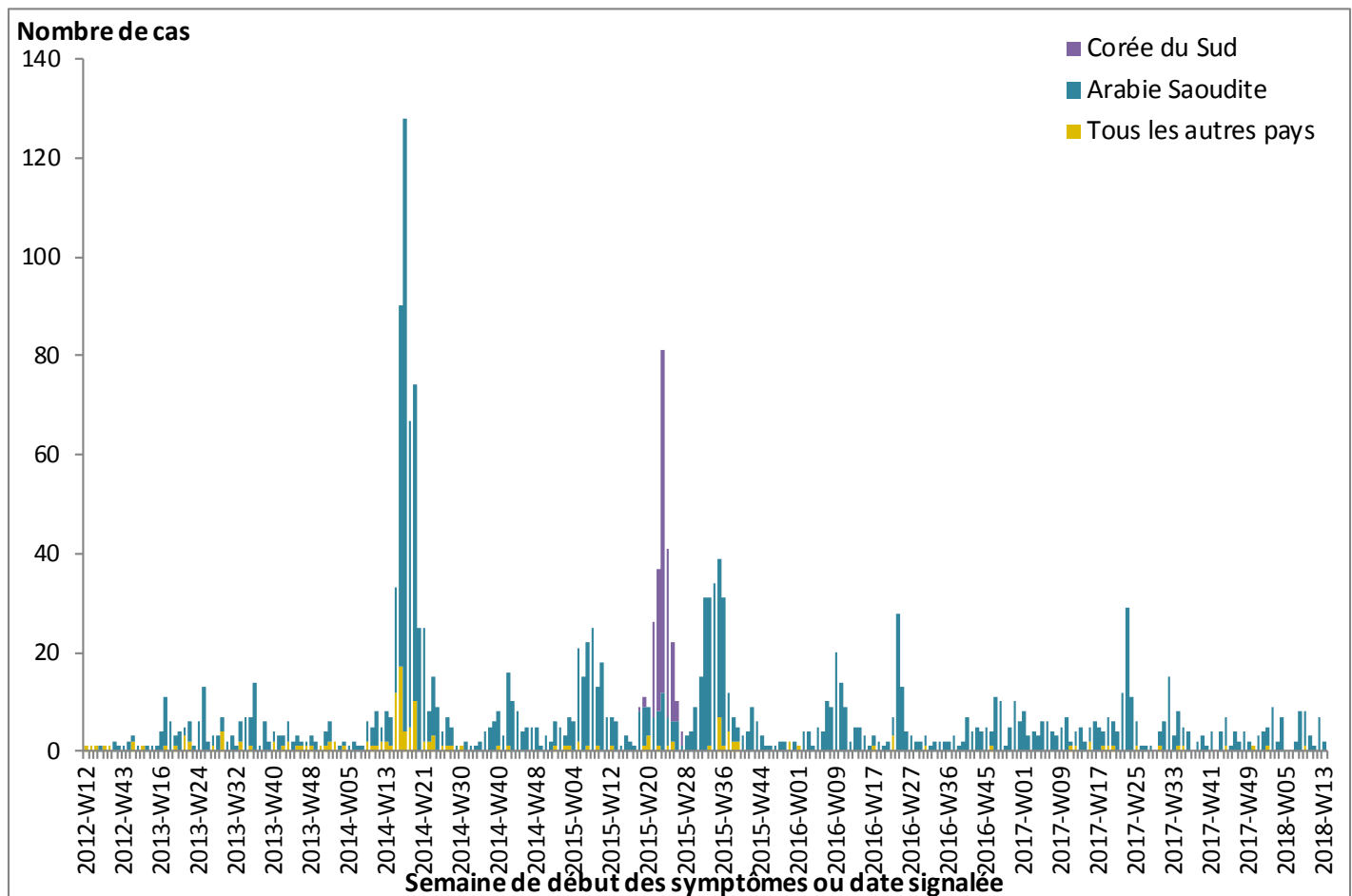


Remarque: Préparé par le Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada, à partir de données compilées de l'OMS et du ministère de la Santé du Royaume d'Arabie saoudite (32).

RÉPARTITION TEMPORELLE

La répartition temporelle globale de l'épidémie de SRMO peut être caractérisée par de multiples pics intermittents correspondant à des flambées hospitalières à grande échelle ou simultanées. Entre 2014 et juin 2016, ces pics se sont produits en moyenne toutes les 12 à 26 semaines [Figure 3]. Mais, entre 2016 et 2017, il y a eu une période de 52 semaines sans pic d'activité et aucun pic n'a été signalé en 2018 jusqu'à présent. La récente augmentation de la durée entre les pics d'activité, se traduisant en une activité faible mais continue, suggère qu'il y a eu des améliorations dans la mise en œuvre des mesures de PCI et une diminution des cas hospitalisés depuis 2015, comme indiqué par l'OMS (28, 30).

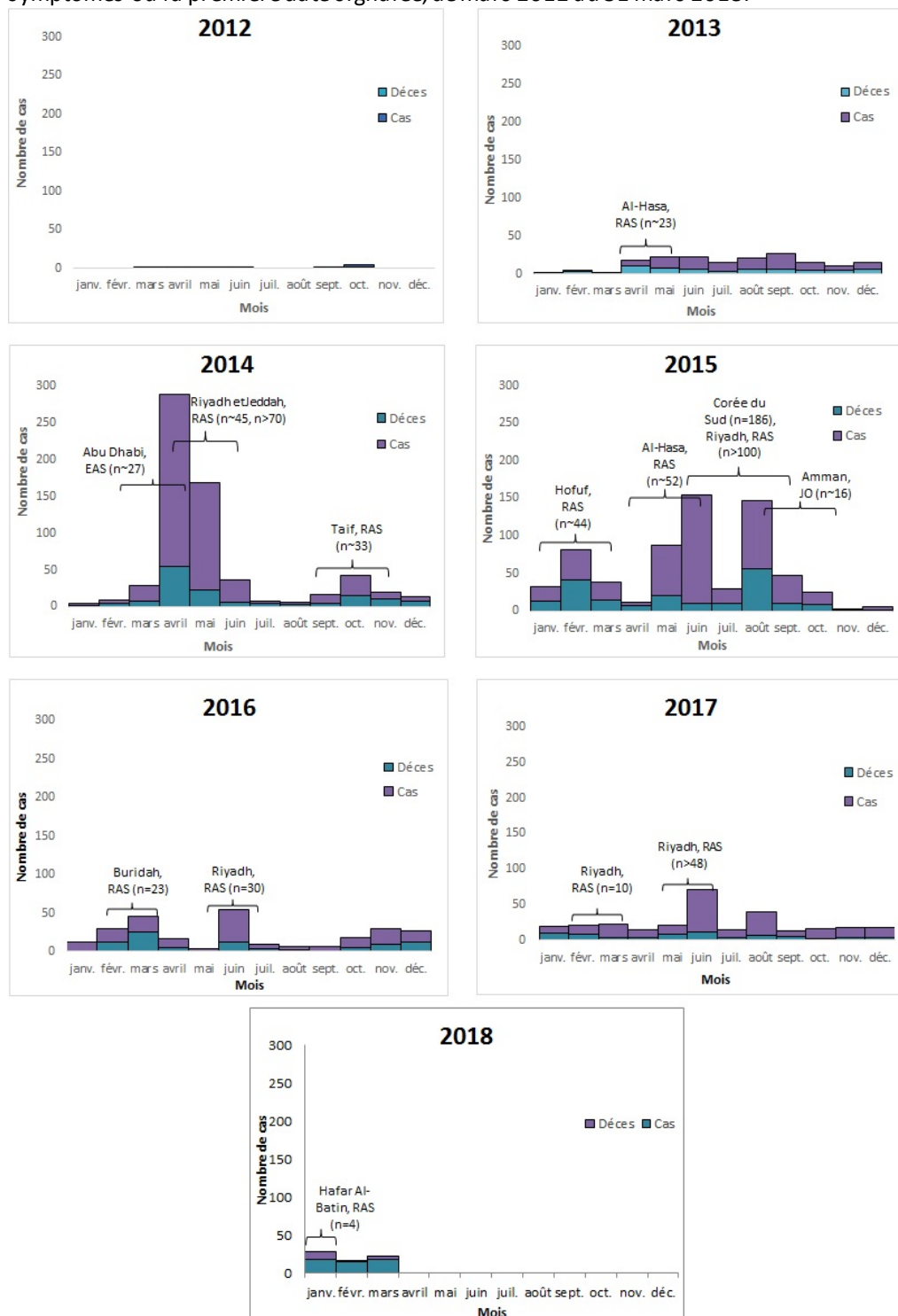
Figure 4. Nombre de cas d'infection humaine de SRMO dans le monde selon la semaine d'apparition des symptômes ou selon la première date et le premier lieu signalés, de mars 2012 au 31 mars 2018.



Préparé par le Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada, à partir de données compilées du Réseau Mondial d'Intelligence Santé Publique (RMISP), de l'OMS et du ministère de la Santé du Royaume d'Arabie saoudite.

Une première analyse de la répartition temporelle des cas de SRMO entre 2012 et 2014 a suggéré une tendance saisonnière, les cas augmentant de mars à avril de chaque année. À l'époque, cette tendance saisonnière avait été liée aux modes de vèlage et de sevrage des chameaux; mais, cette tendance n'a pas été observée depuis 2014 (33). L'analyse de la répartition temporelle des cas annuels de SRMO signalés depuis 2014 démontre que la majorité des cas (environ 61 % à 84 %) surviennent au cours des 6 premiers mois de l'année, avec des pics correspondant aux flambées hospitalières signalées impliquant plus de 20 cas [figure 5]. Une analyse plus approfondie de la répartition temporelle des cas primaires et secondaires peut aider à déterminer si le SRMO est vraiment saisonnier.

Figure 5. Répartition temporelle des cas de SRMO, des décès et des flambées nosocomiales* par mois d'apparition des symptômes ou la première date signalée, de mars 2012 au 31 mars 2018.



*Remarque : les annotations sur le graphique indiquent des flambées nosocomiales. n représente le nombre approximatif de cas associés à la flambée. L'intervalle ne reflète pas la durée réelle de l'épidémie, mais la période approximative où la majorité des cas sont survenus ou ont été signalés. KSA = Royaume d'Arabie saoudite, JO = Jordanie and UAE = Émirats arabes unis (8,27,34-46).

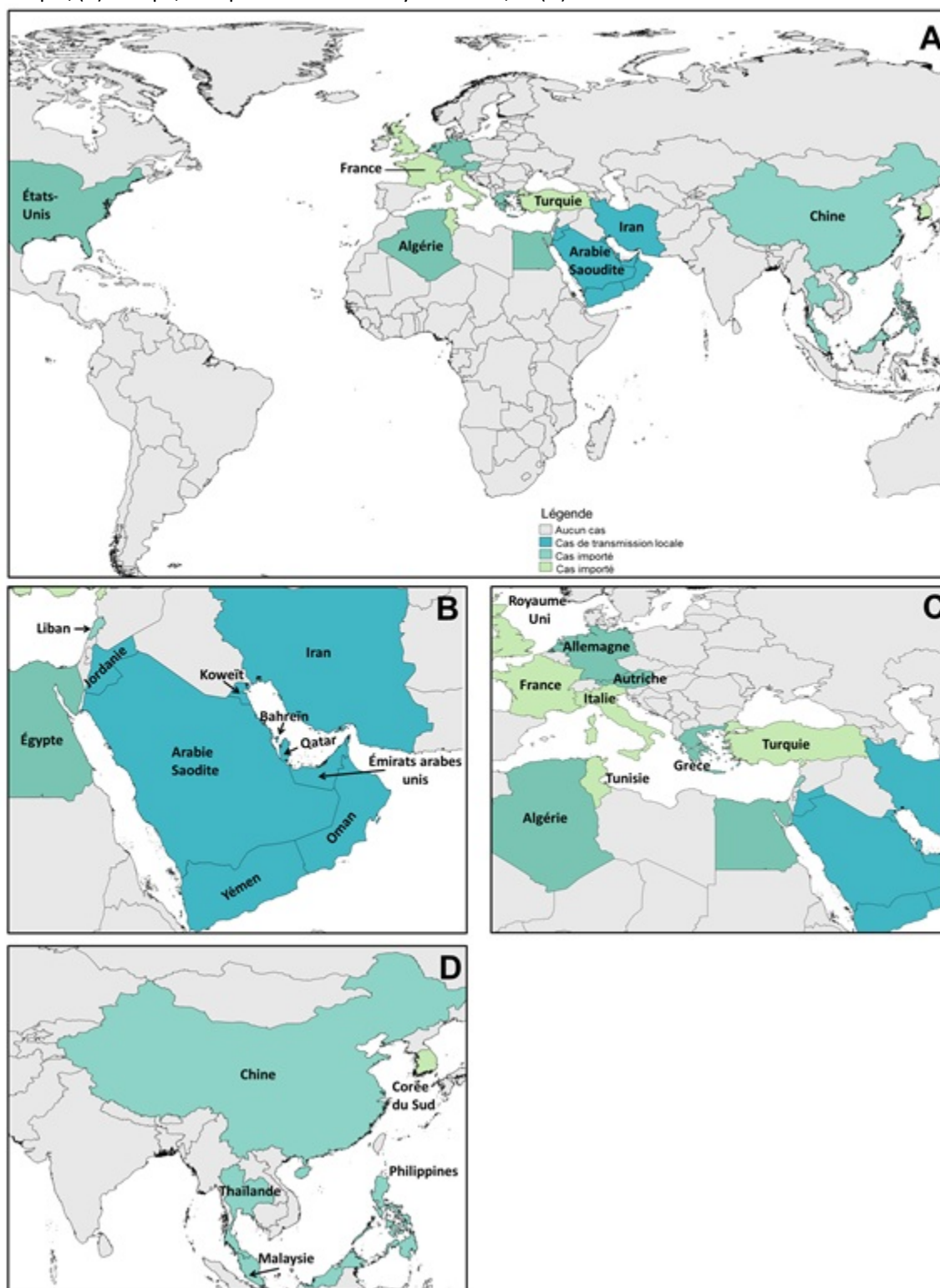
RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

À ce jour, 27 pays situés au Moyen-Orient, en Afrique du Nord, en Europe, en Amérique du Nord et en Asie ont signalé des cas de SRMO importés et acquis localement [figure 6] (6). La majorité des cas ($n = 1845$, 90 %) ont été signalés dans des pays de la péninsule arabique, 92 % de ces cas ont été signalés en Arabie saoudite. Les recherches sur les interactions entre les humains et les animaux et la circulation du MERS-CoV chez les dromadaires suggèrent qu'outre la population de dromadaires dans la péninsule arabique, les pratiques économiques, culturelles et récréatives propres à la région, comme la tendance vers l'élevage intensif de chameaux autour des zones urbaines, sont la cause de la concentration observée des cas (31,33,47-50).

Actuellement, la majorité de la population mondiale de dromadaires (>60 %) est située dans la Grande corne de l'Afrique, une région qui exporte régulièrement des chameaux vers les pays de la péninsule arabique (48). Bien que des études sérologiques menées sur des dromadaires de plusieurs pays d'Afrique (Égypte, Éthiopie, Nigéria, Somalie, Soudan) aient démontré que les chameaux dans ces régions ont une séroprévalence élevée du MERS-CoV, aucune infection zoonotique locale par le MERS-CoV n'a été signalée dans aucun pays d'Afrique. Les 6 cas signalés en Afrique ont tous été importés ou liés à un cas importé du Moyen-Orient (47). De plus, une étude sur la circulation des espèces de coronavirus en Arabie saoudite a montré que les chameaux locaux avaient des taux de portage beaucoup plus élevés que les chameaux importés (49). Des tests de lignage ont montré que le MERS-CoV trouvé chez les chameaux africains est génétiquement différent du MERS-CoV trouvé chez les chameaux et les humains au Moyen-Orient (48,83). Ces données suggèrent que les cas de SRMO zoonotiques observés en Arabie saoudite et dans d'autres pays de la péninsule arabique sont liés à des facteurs spécifiques de ces régions.

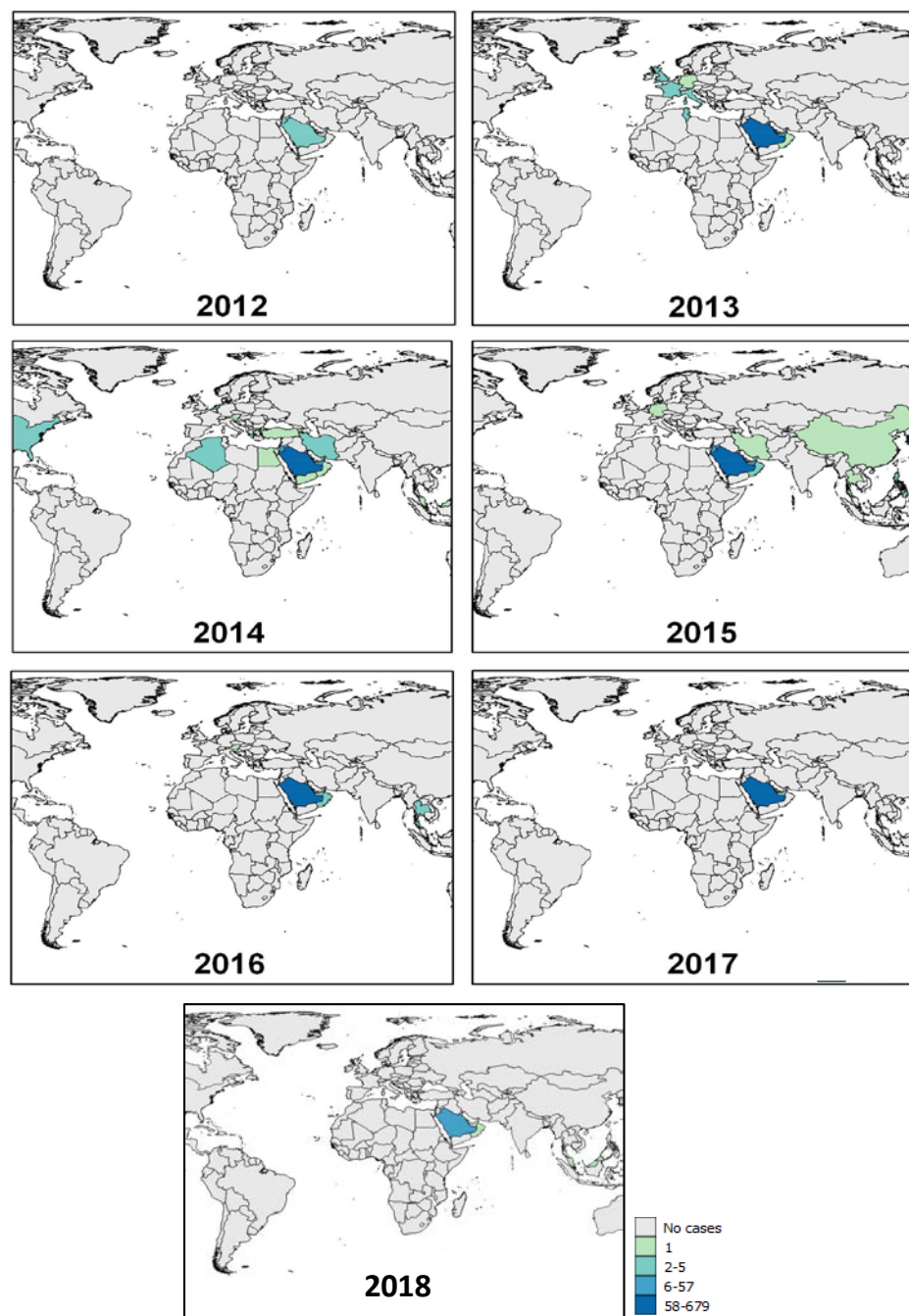
Étant donné que le MERS-CoV est endémique en Arabie saoudite depuis plus de deux décennies et que le virus est répandu dans la péninsule arabique, on peut s'attendre à ce que d'autres cas soient signalés et exportés à partir de ces régions (51). Des pays comme l'Inde et le Bangladesh, dont un grand nombre de citoyens se rendent en Arabie saoudite pour des pèlerinages religieux, ont été identifiés comme des régions potentiellement à haut risque pour l'importation du MERS-CoV (52,53). À ce jour, le plus grand nombre de cas signalés à l'extérieur du Moyen-Orient s'est produit en Corée du Sud en 2015 : la majorité des 186 cas signalés étaient associés à une flambée importante dans plusieurs hôpitaux (54). Dans l'ensemble, les cas étaient les plus dispersés géographiquement au cours de la saison 2014 (signalés par 17 pays) [figure 7].

Figure 6. Répartition géographique des cas signalés de SRMO entre mars 2012 et le 31 mars 2018. (A) Dans le monde, (B) Péninsule arabe, (C) Europe, Afrique du Nord et Moyen-Orient, et (D) Asie.



Remarque : la carte a été préparée par le Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses (CIMRI) à l'aide de données compilées par l'Organisation mondiale de la santé (24).

Figure 7. Répartition spatiale des cas d'infection humaine par le SRMO entre mars 2012 et le 31 mars 2018



Remarque : la carte a été préparée par le Centre de l'immunisation et des maladies infectieuses respiratoires (CIMRI) à l'aide des données compilées par l'Organisation mondiale de la santé et le ministère de la Santé de l'Arabie saoudite (24,32,39).

VACCINS CONTRE LE MERS-CoV

Il n'existe aucun vaccin ou traitement antiviral efficace pour le MERS-CoV. Toutefois, des recherches sont en cours, et de nombreux vaccins expérimentaux ciblant les humains sont en développement. Ces vaccins expérimentaux utilisent un large éventail de plateformes, y compris les vaccins à virus entier (vivants atténués et inactivés), les vaccins à virus vectorisés, les vaccins à ADN, et les vaccins à base de protéines. De nombreux virus ciblent la protéine S (enveloppe) ou le domaine de liaison au récepteur DPP4 (RBD) de la protéine S (80). Jusqu'à présent, un seul vaccin expérimental est passé à l'élaboration clinique : un vaccin à ADN appelé GLS-5300 ayant démontré qu'il peut générer des anticorps protecteurs contre le MERS-CoV chez les souris, les chameaux et les singes est passé à la phase 1 des essais cliniques humains en février 2016 (81). Ce vaccin expérimental a également été testé et a réduit l'excrétion du virus chez les dromadaires (81). Les vaccins à ADN destinés à provoquer des réactions anti-S confèrent également une protection aux primates non humains (80). Comme la protéine de spicule (spécifiquement S1) est très divergente entre les différents CoV, les anticorps neutralisants ne fournissent qu'une protection homotypique. En revanche, la séquence d'acides aminés de la protéine de spicule, spécifiquement du domaine S2, est conservée avec une variabilité minimale parmi les souches de MERS-CoV. Par ailleurs, les souches circulantes de MERS-CoV manquent également de variation significative de la réactivité sérologique. Comme la protéine du domaine S2 est plus conservée parmi les coronavirus, la réponse immunitaire adaptative dirigée contre la protéine S2 peut potentiellement constituer la base du développement d'un vaccin capable d'induire une protection hétérotypique contre les souches circulantes du MERS-CoV. En outre, un essai d'innocuité de phase 1 pour un vaccin constitué du virus modifié de la vaccine d'Ankara ayant réduit l'élimination du virus et ayant généré des anticorps protecteurs et une immunité dans les muqueuses est actuellement prévu (82).

LIMITES

Cette analyse approfondie du MERS-CoV comporte plusieurs limites. La majorité des données de ce rapport représentent des cas confirmés en laboratoire de MERS-CoV signalés dans le Royaume d'Arabie saoudite. Des données très limitées sont disponibles sur les manifestations cliniques, le diagnostic, les traitements et les comorbidités des cas. Il existe une possibilité de biais de sélection inconnue, car les cas primaires ne sont détectés qu'après la manifestation de la maladie. Les cas primaires asymptomatiques ou les cas avec un accès limité aux soins de santé restent non détectés. L'interprétation des facteurs de risque associés à l'acquisition du MERS-CoV reste donc difficile, en particulier en l'absence de données probantes provenant d'études épidémiologiques de cas-témoins approfondies.

CONCLUSION

En 2015, l'OMS a créé une liste des maladies prioritaires qui présentent des risques majeurs pour la santé publique et nécessitent des recherches et des développements plus poussés. La liste originale et sa version mise à jour fournies en février 2018 ont considéré le MERS-CoV comme une urgence potentielle de santé publique (59). Depuis l'émergence du SRMO en 2012, des cas d'infection humaine, principalement dans les pays de la péninsule arabique, continuent d'être signalés. Les modes de transmission de la maladie n'ont pas changé, les introductions répétées dans la population humaine se produisant par transmission zoonotique, suivie d'une transmission interhumaine amplifiée dans les milieux des soins de santé. Une meilleure compréhension de la transmission du MERS-CoV dans les milieux de soins de santé est nécessaire, en particulier des expositions qui entraînent une transmission interhumaine, du rôle potentiel des travailleurs de la santé infectés asymptomatiques et du rôle possible de la contamination de l'environnement, afin d'atténuer le risque de flambées nosocomiales. Bien que le nombre de cas signalés chaque année semble être en baisse, il est clair qu'une recherche et une surveillance continues sont nécessaires pour combler les lacunes dans les connaissances sur l'origine et les caractéristiques

du virus, la transmission de cette maladie dans la communauté, le mode exact de la transmission zoonotique, et les sources environnementales potentielles de la maladie.

RÉFÉRENCES

- (1) 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;367(19):1814-1820.
- (2) Fehr A.R., Channappanavar R., Perlman S. Middle East Respiratory Syndrome: Emergence of a Pathogenic Human Coronavirus. *Annu Rev Med* 2017 14 Jan 2017;68:387-399.
- (3) Hussein I. The story of the first MERS patient. 2014; Disponible à : <http://www.natureasia.com/en/nmiddleeast/article/10.1038/nmiddleeast.2014.134>. Page consultée June 25, 2017.
- (4) ProMED-mail. Novel coronavirus-Saudi Arabia" human isolate. Archive number 20120920.1302733. 2012; Disponible à : <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/ES/V18N02/V18N02.pdf>. Page consultée June 25, 2017.
- (5) Darling ND, Poss DE, Schoelen MP, Metcalf-Kelly M, Hill SE, Harris S. Retrospective, epidemiological cluster analysis of the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) epidemic using open source data. *Epidemiol Infect* 2017;145:3106-3114.
- (6) World Health Organization [WHO]. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). 2018; Disponible à : <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>. Page consultée April 1, 2018.
- (7) Lu X., Whitaker B., Sakthivel S.K.K., Kamili S., Rose L.E., Lowe L., et al. Real-time reverse transcription-pcr assay panel for Middle East Respiratory Syndrome coronavirus. *J Clin Microbiol* 2014 January 2014;52(1):67-75.
- (8) Hijawi B, Abdallat M, Sayaydeh A, Alqasrawi S, Haddadin A, Jaarour N, et al. Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation. *East Mediterr Health J* 2013;19 Suppl 1:S12-8.
- (9) van Boheemen S., de Graaf M., Lauber C., Bestebroer T.M., Raj V.S., Zaki A.M., et al. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with a acute respiratory distress syndrome in humans. *mBio* 2012;3(6) (pagination):ate of Pubaton: Noember/eember 2012.
- (10) Memish ZA, Zumla AI, Al-Hakeem RF, Al-Rabeeh AA, Stephens GM. Brief report: Family cluster of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus infections. *N Engl J Med* 2013 2013;369(6):587.
- (11) Health Protection Agency (HPA) UK Novel Coronavirus Investigation team. Evidence of person-to-person transmission within a family cluster of novel coronavirus infections, United Kingdom, February 2013. *Euro surveillance* 2013 March 14 2013;18(11):20427.
- (12) Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Muller MA, Dijkman R, et al. Di peptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013 Mar 14;495(7440):251-254.
- (13) World Health Organization [WHO]. First meeting of the IHR emergency committee concerning MERS-CoV. 2013; Disponible à : http://www.who.int/ihr/procedures/statements_20130709/en/. Page consultée June 20, 2017.
- (14) Reusken C.B.E.M., Haagmans B.L., Muller M.A., Gutierrez C., Godeke G.J., Meyer B., et al. Middle East Respiratory Syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: A comparative serological study. *The Lancet Infectious Diseases* 2013 October 2013;13(10):859-866.
- (15) ProMed-mail. MERS-CoV Eastern Mediterranean. 2013; Disponible à : <http://www.promedmail.org/direct.php?id=20131112.2051424>. Page consultée June 12, 2017.

- (16) Hastings D.L., Tokars J.I., Abdel Aziz I.Z.A.M., Alkhalidi K.Z., Bensadek A.T., Alraddadi B.M., et al. Outbreak of Middle East Respiratory Syndrome at tertiary care hospital, Jeddah, Saudi Arabia, 2014. *Emerging Infectious Diseases* 2016 May 2016;22(5):794-801.
- (17) Drosten C., Muth D., Corman V.M., Hussain R., Al Masri M., HajOmar W., et al. An observational, laboratory-based study of outbreaks of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus in Jeddah and Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia, 2014. *Clinical Infectious Diseases* 2015 01 Feb 2015;60(3):369-377.
- (18) Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. CDC announces first case of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus infection (MERS) in the United States. 2014; Disponible à : <https://www.cdc.gov/media/releases/2014/p0502-us-mers.html>. Page consultée June 8, 2017.
- (19) Adney D.R., van Doremalen N., Brown V.R., Bushmaker T., Scott D., de Wit E., et al. Replication and shedding of MERS-CoV in upper respiratory tract of inoculated dromedary camels. *Emerging Infectious Diseases* 2014 01 Dec 2014;20(12):1999-2005.
- (20) Chu D.K.W., Poon L.L.M., Gomaa M.M., Shehata M.M., Perera R.A.P.M., Zeid D.A., et al. MERS coronaviruses in dromedary camels, Egypt. *Emerging Infectious Diseases* 2014 June 2014;20(6):1049-1053.
- (21) Hemida M.G., Al Naeem A., Perera R.A.P.M., Chin A.W.H., Poon L.L.M., Peiris M. Lack of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus transmission from infected camels. *Emerging Infectious Diseases* 2015 2015;21(4):699-701.
- (22) Muller M.A., Meyer B., Corman V.M., 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. *The Lancet Infectious Diseases* 2015 01 May 2015;15(5):559-564.
- (23) Adney D.R., Bielefeldt Ohmann H., Hartwig A.E., Bowen RA. Infection, replication, and transmission of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus in alpacas. *Emerging Infectious Diseases* 2016 June 2016;22(6):1031-1037.
- (24) World Health Organization [WHO]. Disease outbreak news: Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) - Oman. 2018; Disponible à : <http://www.who.int/csr/don/15-march-2018-mers-oman/en/>. Page consultée April 1, 2018.
- (25) World Health Organization Regional Office for the Eastern Mediterranean [EMRO]. MERS situation update, June 2017. 2017; Disponible à : http://applications.emro.who.int/docs/EMROPub_2017_EN_19887.pdf. Page consultée July 15, 2017.
- (26) World Health Organization [WHO]. Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) Lebanon. 2017; Disponible à : <http://www.who.int/csr/don/04-july-2017-mers-lebanon/en/>. Page consultée July 4, 2017.
- (27) World Health Organization Regional Office for the Eastern Mediterranean [EMRO]. MERS situation update, January 2018. 2018; Disponible à : <http://www.emro.who.int/pandemic-epidemic-diseases/mers-cov/mers-situation-update-january-2018.html>. Page consultée April, 2018.
- (28) World Health Organization Regional Office for the Eastern Mediterranean [EMRO]. MERS situation update, February 2018. 2018; Disponible à : <http://www.emro.who.int/pandemic-epidemic-diseases/mers-cov/mers-situation-update-february-2018.html>. Page consultée April, 2018.
- (29) World Health Organization Regional Office for the Eastern Mediterranean [EMRO]. MERS situation update, January-February 2017. 2017; Disponible à : <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/news.html>. Page consultée May 15, 2017.
- (30) World Health Organization Regional Office for the Eastern Mediterranean [EMRO]. MERS situation update, April 2017. 2017; Disponible à : <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/news.html>. Page consultée May 10, 2017.

- (31) 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.
- (32) Kingdom of Saudi Arabia Ministry of Health [MOH] Command and Control Center. Statistics. 2018; Disponible à : <http://www.moh.gov.sa/en/ccp/pressreleases/pages/default.aspx>. Page consultée April 1, 2018.
- (33) Hemida MG, Elmoslemany A, Al-Hizab F, Alnaeem A, Almathen F, Faye B, et al. Dromedary Camels and the Transmission of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Transbound Emerg Dis* 2017 Apr;64(2):344-353.
- (34) Fagbo S.F., Skakni L., Chu D.K.W., Garbati M.A., Joseph M., Peiris M., et al. Molecular epidemiology of hospital outbreak of Middle East Respiratory Syndrome, Riyadh, Saudi Arabia, 2014. *Emerging Infectious Diseases* 2015 November 2015;21(11):1981-1988.
- (35) Abdullah Assiri, Abedi GR, Saeed AA, Abdalla MA, Al Masry M, Choudhry AJ, et al. Multifacility outbreak of Middle East Respiratory Syndrome in Taif, Saudi Arabia. *Emerging Infectious Diseases* 2016;22(1):32-40. 19 ref.
- (36) Cho S.Y., Kang J.M., Ha Y.E., Park G.E., Ko J.H., Lee J.Y., et al. MERS-CoV outbreak following a single patient exposure in an emergency room in South Korea: an epidemiological outbreak study. *The Lancet* 2016 03 Sep 2016;388(10048):994-1001.
- (37) Al Dorzi H.M., Aldawood A.S., Khan R., Baharoon S., Alchin J.D., Matroud A.A., et al. The critical care response to a hospital outbreak of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: an observational study. *Annals of Intensive Care* 2016;6(1) (pagination):Arte Number: 101. ate of Pubaton: 01 e 2016.
- (38) Al Abdallat M.M., Payne D.C., Alqasrawi S., Rha B., Tohme R.A., Abedi G.R., et al. Hospital-associated outbreak of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: A serologic, epidemiologic, and clinical description. *Clinical Infectious Diseases* 2014 01 Nov 2014;59(9):1225-1233.
- (39) World Health Organization [WHO]. Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV): Summary of current situation, literature update and risk assessment, 7 July 2015. 2015 July 7 2015;15.1.
- (40) European Centre for Disease Prevention and Control. Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV). 21st update, 21 October 2015. 2015 October 21 2015.
- (41) World Health Organization [WHO]. Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV): WHO MERS-CoV global summary and risk assessment, 5 December 2016. 2016 5 December 2016;16.1.
- (42) Hunter J.C., Nguyen D., Aden B., Al Bandar Z., Al Dhaheiri W., Abu Elkheir K., et al. Transmission of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus infections in healthcare settings, abu dhabi. *Emerging Infectious Diseases* 2016 April 2016;22(4):647-656.
- (43) 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):846-854.
- (44) 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 2013;369(5):407.
- (45) Balkhy H.H., Alenazi T.H., Alshamrani M.M., BaffoeBonnie H., Arabi Y., Hijazi R., et al. Description of a hospital outbreak of Middle East Respiratory Syndrome in a large tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2016 01 Oct 2016;37(10):1147-1155.

- (46) El Bushra H.E., Abdalla M.N., Al Arbash H., Alshayeb Z., AlAli S., Al Abdel Latif Z., et al. An outbreak of Middle East Respiratory Syndrome (MERS) due to coronavirus in Al-Ahssa region, Saudi Arabia, 2015. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2016 July 2016;22(7):468-475.
- (47) Omrani A.S., AlTawfiq J.A., Memish ZA. Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (Mers-coV): Animal to human interaction. *Pathogens and Global Health* 2015 December 2015;109(8):354-362.
- (48) Younan M., Bornstein S., Gluecks IV. MERS and the dromedary camel trade between Africa and the Middle East. *Trop Anim Health Prod* 2016 01 Aug 2016;48(6):1277-1282.
- (49) Sabir JS, Lam TT, Ahmed MM, Li L, Shen Y, Abo-Aba SE, et al. Co-circulation of three camel coronavirus species and recombination of MERS-CoVs in Saudi Arabia. *Science* 2016 Jan 1;351(6268):81-84.
- (50) Wernery U., Lau S.K.P., Woo PCY. Middle East Respiratory Syndrome (MERS) coronavirus and dromedaries. *Veterinary Journal* 2017 01 Feb 2017;220:75-79.
- (51) Alagaili A.N., Briese T., Mishra N., Kapoor V., Sameroff S.C., de Wit E., et al. Middle East Respiratory Syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia. *mBio* 2014;5(2) (pagination):Arte Number: e00884-14. a te of Pubaton: 25 Feb 2014.
- (52) Ma X, Lie F, Lie L, Zhang L, Lu M, Abudukadeer A, Wang L, et al. No MERS-CoV but positive influenza viruses in returning Hajj pilgrims, China, 2013-2015. *BMC Infectious Diseases* 2017; 17:715
- (53) Risk of global spread of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) via the air transport network. *J Travel Med* 2016; 23(6).
- (54) The Korean Society of Infectious Diseases, Korean Society for Healthcare-associated Infection Control and Prevention. The same Middle East Respiratory Syndrome-coronavirus (MERS-CoV) yet different outbreak patterns and public health impacts on the far east expert opinion from the rapid response team of the Republic of Korea. *Infection and Chemotherapy* 2015 2015;47(4):247-251.
- (55) Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* 2018; 23:130-137.
- (56) Alsahafi A.J., Cheng AC. The epidemiology of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus in the Kingdom of Saudi Arabia, 2012-2015. *International Journal of Infectious Diseases* 2016 April 01, 2016;45:1-4.
- (57) World Health Organization [WHO]. Update 49 : SARS case fatality ratio, incubation period. 2003; Disponible à : http://www.who.int/csr/sarsarchive/2003_05_07a/en/. Page consultée July 5, 2017.
- (58) Banik G.R., Alqahtani A.S., Booy R., Rashid H. Risk factors for severity and mortality in patients with MERS-CoV: Analysis of publicly available data from Saudi Arabia. *Virol Sin* 2016 01 Feb 2016;31(1):81-84.
- (59) World Health Organization [WHO]. 2018 Annual review of diseases prioritized under the Research and Development Blueprint. February 2018. Disponible à : <http://www.who.int/emergencies/diseases/2018prioritization-report.pdf?ua=1>. Page consultée April 1, 2018.
- (60) Al-Tawfiq JA, Kattan RF, Memish ZA. Middle East Respiratory Syndrome coronavirus disease is rare in children: An update from Saudi Arabia. *World Journal of Clinical Pediatrics* 2016 Nov 08;5(4):391-396.
- (61) Memish Z.A., AlTawfiq J.A., Assiri A., Alrabiah F.A., Hajjar S.A., Albarrak A., et al. Middle East Respiratory Syndrome coronavirus disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 2014 2014;33(9):904-906.

- (62) SharifYakan A., Kanj SS. Emergence of MERS-CoV in the Middle East: Origins, Transmission, Treatment, and Perspectives. *PLoS Pathogens* 2014;10(12) (pagination):ate of Pubaton: 01 e 2014.
- (63) Ithete NL, Stoffberg S, Corman VM, Cottontail VM, Richards LR, Schoeman MC, et al. Close relative of human Middle East Respiratory Syndrome coronavirus in bat, South Africa. *Emerg Infect Dis* 2013 Oct;19(10):1697-1699.
- (64) Memish Z.A., Mishra N., Olival K.J., Fagbo S.F., Kapoor V., Epstein J.H., et al. Middle East Respiratory Syndrome coronavirus in Bats, Saudi Arabia. *Emerging Infectious Diseases* 2013 November 2013;19(11):1819-1823.
- (65) Wang Q., Qi J., Yuan Y., Xuan Y., Han P., Wan Y., et al. Bat origins of MERS-CoV supported by bat Coronavirus HKU4 usage of human receptor CD26. *Cell Host and Microbe* 2014 10 Sep 2014;16(3):328-337.
- (66) World Organisation for Animal Health (OIE). World Animal Health Information System (WAHIS). 2017; Disponible à : http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Countryinformation/Countryreports. Page consultée July 8, 2017.
- (67) Memish Z.A., Alsahty A., Masri M.al., Heil G.L., Anderson B.D., Peiris M., et al. Sparse evidence of MERS-CoV infection among animal workers living in Southern Saudi Arabia during 2012. *Influenza and other Respiratory Viruses* 2015 01 Mar 2015;9(2):64-67.
- (68) Aburizaiza A.S., Mattes F.M., Azhar E.I., Hassan A.M., Memish Z.A., Muth D., et al. Investigation of anti-Middle East Respiratory Syndrome antibodies in blood donors and slaughterhouse workers in Jeddah and Makkah, Saudi Arabia, Fall 2012. *J Infect Dis* 2014 15 Jan 2014;209(2):243-246.
- (69) Reusken C.B.E.M., Farag E.A.B.A., Haagmans B.L., Mohran K.A., Godeke G.J., Raj V.S., et al. Occupational exposure to dromedaries and risk for MERS-CoV infection, Qatar, 2013-2014. *Emerging Infectious Diseases* 2015 23 Jul 2015;21(8):1422-1425.
- (70) Abroug F., Slim A., OuannesBesbes L., Kacem M.A.H., Dachraoui F., Ouannes I., et al. Family cluster of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus infections, Tunisia, 2013. *Emerging Infectious Diseases* 2014 September 2014;20(9):1527-1530.
- (71) Kim KyungMin, Ki MoRan, Cho SungIl, Sung MinKi, Hong JinKwan, Cheong HaeKwan, et al. Epidemiologic features of the first MERS outbreak in Korea: focus on Pyeongtaek St. Mary's Hospital. *Epidemiology and Health*; 2015.37:e2015041 2015.
- (72) 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* 2016 Feb 19;65(6):163-164.
- (73) Al-Tawfiq JA, Perl TM. Middle East Respiratory Syndrome coronavirus in healthcare settings. *Curr Opin Infect Dis* 2015 Aug;28(4):392-396.
- (74) El Bushra HE, Al Arbash HA, Mohammed M, Abdalla O, Abdallah MN, Al-Mayahi ZK, et al. Outcome of strict implementation of infection prevention control measures during an outbreak of Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Infect Control* 2017 May 1;45(5):502-507.
- (75) Arabi Y.M., Balkhy H.H., Hayden F.G., Bouchama A., Luke T., Baillie J.K., et al. Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* 2017 09 Feb 2017;376(6):584-594.
- (76) Fehr AR, Channappanavar R, Perlman S. Middle East Respiratory Syndrome: Emergence of a Pathogenic Human Coronavirus. *Annu Rev Med* 2017 Jan 14;68:387-399.
- (77) Chinese SARS Molecular Epidemiology Consortium. Molecular evolution of the SARS coronavirus during the course of the SARS epidemic in China. *Science* 2004 Mar 12;303(5664):1666-1669.

- (78) Sabir JS, Lam TT, Ahmed MM, Li L, Shen Y, Abo-Aba SE, et al. Co-circulation of three camel coronavirus species and recombination of MERS-CoVs in Saudi Arabia. *Science* 2016 Jan 1;351(6268):81-84.
- (79) Kim Y, Cheon S, Min CK, Sohn KM, Kang YJ, Cha YJ, 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):e00019-16.
- (80) Okba NM, Raj VS, Haagmans BL. Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccines: current status and novel approaches. *Curr Opin Virol* 2017 Apr 13;23:49-58.
- (81) Modjarrad K. MERS-CoV vaccine candidates in development: The current landscape. *Vaccine* 2016 Jun 3;34(26):2982-2987.
- (82) Alharbi NK. Vaccines against Middle East Respiratory Syndrome coronavirus for humans and camels. *Rev Med Virol* 2017 Mar;27(2):10.1002/rmv.1917. Epub 2016 Oct 27.
- (83) Chu DKW, Hui KPY, Perera RAPM, Miguel E, Niemeyer E, et al. MERS coronaviruses from camels in Africa exhibit region-dependent genetic diversity. *PNAS* 2018 Mar 20; 115(12):3144-3149.
- (84) Seys LJM, Widagdo W, Verhamme FM, Kleinjan A, Janssens W, et al. DPP4, the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Receptor, is Upregulated in Lungs of Smokers and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2018 Jan; 66(1): 45-63.