

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
REPUBLIQUE ALGERRIEN DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINSTER DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



المركز الجامعي عبد الحفيظ بوالصوف ميلة

Centre Universitaire Abdel Hafid Boussouff Mila

Institut des Sciences et de la Technologie

Département des Sciences de Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologique

Option : Biochimie Appliqué

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de master

**Thème**

***La maladie COVID-19***

**Préparé par :**

**Belahlou Samira**

**Merhoum Chayma**

**Devant le jury :**

**Encadreur : Mme M. Bendjeddou**

M.C.B. Centre Universitaire de Mila.

**Président : Mme L. Kadeche**

M.C.B. Centre Universitaire de Mila

**Examinatrice : Mme W. Boudraa**

M.C.B. Centre Universitaire de Mila

**Année universitaire : 2020/2021**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

## *Dédicace*



*À la plus belle créature que Dieu a créée sur terre  
À cette source de tendresse, de patience et de générosité À  
la mémoire de mon père*

*À ma mère*

*À mon frère : Hicham et ton femme : Selma*

*À Mes sœurs : Meriem, Lamia, Khasida*

*À mon fiancé : Soufiane*

*À tous mes amis et collègues*

*À tous ceux qui me sont chers en témoignage de ma  
profonde affection.*

*BELAHLOUSAMRA*

## Dédicace



*Grâce à la volonté divine d'Allah notre Dieu le Tout Puissant et Bien  
Veillant qui nous a permis d'achever ce modeste travail que je dédie :*

*À ma mère.*

*À la source de l'amour et de l'affection, qui me soutient dans tous les moments  
de ma vie, qui fait à chaque fois de mon échec le début d'un grand succès.*

*mon père la lumière de mes yeux et le bonheur de mon existence*

*Ces sacrifices ont été pour moi l'exemple de persévérance. Que Dieu la  
protège.*

*À Mes frères Soufiane, Hamza, Saber, El-Batoul et ma grande sœur*

*Hayat « the strongwomen »*

*À mon neveu Moatassim Billaah, mon petit amour*

*À mon fiancé Najib pour ses encouragements et sa patience avec moi.*

*Tous mes ami(e)s pour leur compagnie et leur soutien.*

*À toutes les personnes, qui de loin ou de près ont m'apporter le soutien  
nécessaire à l'élaboration de ce travail.*

*À toute ma promotion de 2<sup>ème</sup> année Master Biochimie appliquée.*

*MERHOUM CHAYMA*

## **Remerciements**

*En tout premier lieu, nous remercions Allah tout puissant de nous avoir donné la force et la volonté pour pouvoir finir ce mémoire de Master.*

*Nous tiens à remercier en outre :*

*Notre encadreur Dr : M. BENDJEDDOU enseignante au centre universitaire Abdelhafid Boussouff de Mila, de nous avoir fait bénéficier de ses connaissances qui nous a permis de mener ce projet à sa fin, et surtout pour sa disponibilité et son amabilité et pour son suivi, sa patience, ces conseils, et son aide tout au long de la réalisation de ce travail.*

*Nos remerciements les plus profonds vont à, pour nous avoir guidé au cours et d'avoir accepté de Suivre ce travail.*

*Nos remercie aussi Mme. L. Kadeche, enseignante au centre universitaire Abdelhafid Boussouff de Mila, de mes avoir fait l'honneur d'être le président de notre jury de soutenance. Vous adresse mes plus vifs remerciements à Mme .W.Boudraa , enseignante au centre universitaire Abdelhafid Boussouff de Mila qui a bien voulu me faire l'honneur et le privilège d'examiner mes mémoire*

*Nos familles pour leur soutien et leur amour indéfectibles.*

*Nos plus vifs remerciements vont également les enseignants de la spécialité Biochimie appliqué*

*Nous tiens remercier aussi tous nos amis qui nous a aidé de loin ou de près dans la réalisation de ce travail.*

## Liste des Abréviations

**AAK1** : Adaptor-associated protein kinase 1

**AAV**: virus adéno-associé

**ACE2**: angiotensin converting enzyme 2

**ACTT**: Adaptive COVID-19 Treatment Trial

**ADNc** : Acide désoxyribonucléique complémentaire

**AdV** : l'adénovirus

**AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

**ARN** : acide ribonucléique

**ARNm** : acide ribonucléique messenger

**AuNP** : Nanoparticule d'or

**AZM**: Azithromycine

**COVID-19**: coronavirus 2019

**DPP4** : dipeptidyl peptidase 4

**E** : protéine d'enveloppe

**ELISA**: enzyme-linked immunosorbent assay

**FDA**: Food and Drug Administration

**HCQ**: hydroxychloroquine

**HE**: l'hémagglutinine-estérase

**HIV** : human immunodeficiency virus

**IgA**: Immunoglobuline A

**IgM** : Immunoglobuline M

**IgG** : Immunoglobuline G

**IL6** : interleukin-6

**JAK**: Janus kinases (inhibiteurs)

**Kb** : kilobases

**Lamp** : amplification isotherme médée par boucle

**LBA** : liquide bronchoalvéolaire

**M** : protéine de membrane

**MERS-CoV**: Middle Eastern respiratory syndrome

**MMLV** : Moloney Murine Leukemia Virus

**MSSS** : Ministère de la Santé et des Services sociaux

**MVA**: Modified Vaccinia Ankara

**N**: protéine de nucléocapside

**NAAT**: Nucleic Acid Amplification Tests

**NP** : Ecouvillons nasopharyngés

**ns** : non structural

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**OP**: oropharyngés

**ORF**: open reading frames

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**p. ex** : par exemple

**PG** : prostaglandines

**PGE2** : Prostaglandin E2

**PGI2** : Prostaglandin I2

**PIB** : produit intérieur brut

**qPCR** : PCR quantitative

**QTc** : corrected QT

**RBD** : receptor binding domain, domaine de liaison au récepteur

**RBM** : receptor binding motif, motif de liaison au récepteur

**RCanGéCO** : Réseau canadien de génomique COVID

**RR** : risque relatif

**RT-Lamp** : amplification isotherme médiée par boucle atranscription invers

**RT-PCR** : Retrotranscription - Polymerase Chain Reaction

**S** : glycoprotéine d'enveloppe S, spike

**SA** : sud-africain

**SDRA** : Syndrome de détresse respiratoire aigué

**SRAS-CoV** : coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère

**TDM** : tomodensitométrie

**TH2** : T helper (lymphocytes T auxiliaires)

**TMPRSS2** : protéase transmembranaire sérine 2

**UK**: United Kingdom

**USA**: United States of America

**UTR** : untranslated région, région non traduite

**VLP** : particules virus-like

**VSV** : virus vésicule de la stomatite



## Table des matières

Dédicace .....	i
Dédicace .....	ii
Remerciements .....	iii
Liste des Abréviations .....	iv
Table des matières .....	vii
Liste des figures .....	ix
Liste des Tableaux.....	x

### Chapitre I: Généralités sur coronavirus

INTRODUCTION.....	1
I.1.Historiques .....	3
I.2.Définition des coronavirus .....	4
I.3.Classification et taxonomie.....	5

### Chapitre II: la maladie COVID-19

II.1. Présentations de Covid-19 .....	7
II.1.1. L'origine .....	7
II.1.2. Définition de la maladie COVID-19 .....	8
II.2. Virologie de covid-19.....	8
II.2.1. Structure du virion .....	8
II.2.2. Génome .....	9
II.2.3. Cycle de réplication .....	10
II.3. Epidémiologie.....	12
II.3.1. La contagiosité.....	12
II.3.2. Transmission.....	13
II.3.3. Période d'incubation.....	15
II.3.4. Âge et sexe.....	15

II.3.5. Facteurs de risque .....	15
II.3.6. Le taux de létalité .....	15
II.3.7 Les Symptômes de maladies Covid-19 .....	16
II.3.8 Sévérité de la COVID6-19 .....	17
II.4. Diagnostic .....	18
II.4.1. diagnostic direct du COVID-19 .....	18
II.4.2. diagnostic indirect de l'infection à sars-cov-2 .....	21
II.4.3. Diagnostic radiologique .....	24
II.5. Prévalence.....	24
II.6. Prévention .....	26
II.7. Conséquences de la pandémie à Coronavirus COVID 19 .....	27
II.7.1. Economique .....	28
II.7.2. Socio-psychologique.....	30
II.8. Traitement.....	31
II.9. Vaccin .....	36
II.9.1. Types de vaccins anti-COVID .....	36
II.9.2. Efficacité de vaccins anti SARS CoV-2 .....	40
II.10. Des nouveaux variantes .....	42
II.10.1. Définition de Variant .....	42
II.10.2. Définition de Mutation.....	42
II.10.3. Définition Lignée .....	43
Conclusion.....	44
Résumé	
Références bibliographiques	

## Liste des figures

### Chapitre I : Généralités sur coronavirus

<b>Figure I.01:</b> Physionomie d'un coronavirus .....	4
<b>Figure I.02 :</b> Structure d'un coronavirus .....	5
<b>Figure I.03:</b> Représentation schématique de la taxonomie des Coronaviridae .....	6

### Chapitre II : La maladie Covid-19

<b>Figure II.01:</b> Structure schématisée du SARS-CoV-2 .....	9
<b>Figure II.02:</b> Structure schématisée du génome du SARS-CoV-2 (29903 nucléotides). .....	9
<b>Figure II.03 :</b> Le cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2.....	11
<b>Figure II.04:</b> Réalisation d'un écouvillonnage naso-pharyngé .....	20
<b>Figure II.05:</b> Dosages ELISA détectant les anticorps (A) ou les antigènes (B) . .....	22
<b>Figure II.06:</b> Illustration schématique de l'immunochromatographie en flux latéral.....	23
<b>Figure II.07:</b> Nombre de cas infectés et de décès liés à la covid-19 dans le monde.....	25
<b>Figure II. 08 :</b> Comparaison de l'effet récessif de deux grandes crises mondiales vécues au cours de notre vie (2009 et 2020), PIB Réel (%) . .....	29
<b>Figure II.9 :</b> Perturbation de la stabilité financière dans le monde, (Prêts bancaire, Billion, Usd) .....	29

## Liste des Tableaux

<b>Tableau II.01:</b> Symptômes courants de la COVID-19 .....	17
<b>Tableau II.02:</b> classification des patients Covid-19 .....	17
<b>Tableau II.03:</b> résultat de la détection du virus par RT-PCR dans les différents types des prélèvements .....	19
<b>Tableau II.04 :</b> Taux de croissance du PIB réel(%) 2020.....	28
<b>Tableau II.05:</b> Efficacité de vaccins anti SARS CoV-2 .....	41

# **INTRODUCTION**

## INTRODUCTION

---

### INTRODUCTION

Tout au long de son histoire, l'humanité a été confrontée à de nombreuses pandémies. Tandis qu'une épidémie désigne la propagation rapide d'une maladie dans une population ou une région géographique délimitée, une pandémie est « une épidémie survenant dans le monde entier ou sur une zone très large, traversant des frontières internationales et affectant généralement un grand nombre de personnes » [1]. Ainsi L'histoire de l'homme est jalonnée par des maladies épidémiques. En plus de la peste et du choléra, s'ajoutent la variole, le typhus, la fièvre jaune, la grippe espagnole de 1918 et plus près de nous, le virus Zika, la fièvre Ebola, le SRAS, sans oublier le VIH3/SIDA4 et maintenant le Covid-19[2].

Les coronavirus sont des virus reconnus pour causer des infections respiratoires généralement bénignes chez les humains et les animaux. Certaines souches peuvent être plus virulentes, telles celles du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS).

En décembre 2019, L'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère à coronavirus 2 (SARS-CoV-2) apparue à Wuhan dans la province de Hubei en Chine est rapidement devenue une pandémie mondiale majeure avec une forte morbidité [3].

En février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) attribua le nom de COVID-19 pour désigner la maladie causée par ce virus, initialement appelé nCoV-2019, puis SARS-CoV-2 par le comité international de taxonomie des virus [4].

La maladie s'est rapidement propagée en une pandémie (Covid-19) entraînant plus de 900 000 décès dans le monde au 11 septembre 2020[5]. À cause d'une transmission importante d'humain à humain et en raison de l'absence de traitement et de vaccination pour contrer cette nouvelle maladie, les diverses autorités ont émis des directives pour diminuer sa propagation en appliquant des mesures d'hygiène et de distanciation sociale [6]. Cette épidémie incontrôlée a conduit à une récession économique en 2020 et a continué à mettre en faillite des milliers d'entreprises à travers le monde [7].

L'infection de la maladie à coronavirus-19 se traduit par de nombreux symptômes. En effet, il semble difficile de reconnaître cette maladie en raison des symptômes non spécifiques qui y sont reliés. Dans le but de diagnostiquer la COVID-19 chez les personnes symptomatiques et asymptomatiques, différents tests et examens sont possibles [6].

## INTRODUCTION

---

L'une des raisons les plus importantes de la terrible propagation de la maladie est l'absence d'un traitement antiviral direct efficace n'a été identifié même si la recherche thérapeutique se poursuit. La recherche, à l'échelle mondiale pour la mise au point d'un vaccin anti COVID-19 est particulièrement active. Il existe un besoin mondial urgent de vaccins efficaces et sans danger. De ce fait, les différentes étapes du développement clinique permettant d'évaluer l'innocuité et l'efficacité des vaccins, se sont très rapidement succédé, voire chevauchées [8].

Covid-19 est la première pandémie grave du 21ème siècle, les mutations du virus pourraient être responsables de la différence évolutive entre les différents pays mais aussi la rapidité d'action des pays en faveur de l'éducation de la population, la préparation des structures de santé et les mesures d'action contre SARS-CoV-2[9].

# **Chapitre I**

## **Généralités sur coronavirus**



## I.1. Historiques

Depuis au moins des centaines de millions d'années, probablement existent les coronavirus, mais du point de vue de l'épidémiologie et de l'histoire médicale, en tant que zoonose, c'est au 21<sup>ème</sup> siècle qu'ils ont pris de l'importance : cinq des sept coronavirus humains ont été isolés au cours de ce siècle. C'est en 1930 aux États-Unis que la première maladie due à un coronavirus est observée, chez des volailles. En 1946, un autre coronavirus est identifié chez le porc, et en 1949 à New-York et 1951 à Londres, deux équipes découvrent le virus de l'hépatite murine chez une souris paralysée [10]. Les coronavirus humains ont été caractérisés pour la première fois dans les années 1960 à partir des infections des voies respiratoires [11]. En 1965 le premier coronavirus infectant l'être humain (la souche B814) est découvert. Et rapidement, d'autres suivent : 229E en 1966 et OC43 en 1967 qui tous sont la cause de rhumes plus ou moins graves selon les personnes [10]. Le nombre de coronavirus identifiés a continué d'augmenter de manière significative pour inclure des virus de plusieurs espèces animales supplémentaires telles que les veaux, les chiens, les chats, les chauves-souris, les moineaux, les lapins et les dindes [12]. L'année suivante, leur observation au microscope électronique met en évidence leur structure en couronne. La relation est faite entre tous ces virus, et le terme de « coronavirus » est pour la première fois utilisé dans la revue Nature en 1968 [10]. Dans les deux dernières décennies, trois virus de la famille des coronavirus ont été responsables d'épidémies majeures causant de nombreux décès au niveau mondial [13].

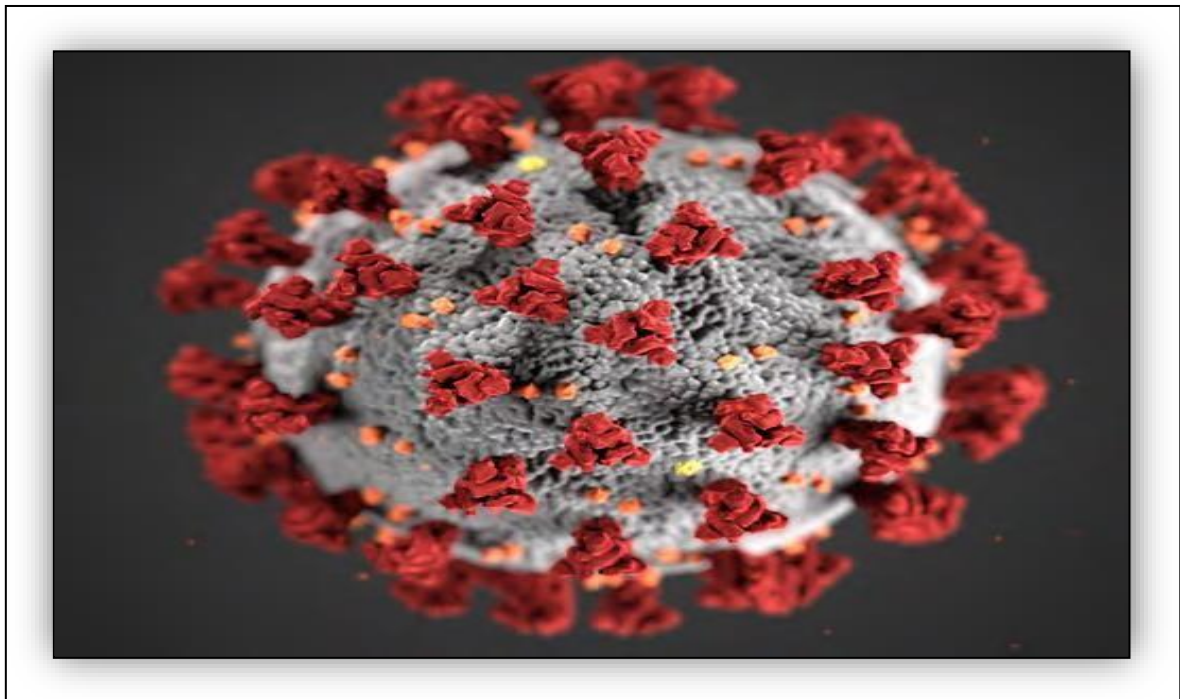
Le SRAS-CoV a provoqué une flambée de maladie avec des décès dans 29 pays, la plupart des cas étaient en Chine et à Hong Kong, en 2002–2003. Le nombre total de cas signalés était de 8096, dont 774 sont décédés, correspondant à un taux de mortalité de 9,6% [14], avant que la maladie ne s'éteigne en partie en raison d'une quarantaine stricte protocoles. Sur la base de la séquence du génome, le SRAS-CoV semble être très étroitement lié à un autre virus des civettes de palmiers de l'Himalaya, dont il pourrait être issu [15]. Plus tard, les civettes ont été considérées un hôte intermédiaire pour le SRAS-CoV, avec des chauves-souris comme hôte naturel [16]. Dix ans plus tard, le MERS-CoV est apparu dans les pays du Moyen-Orient où le virus a été transmis aux humains des chameaux dromadaires [17]. En janvier 2020, le MERS-CoV a abouti à 2519 cas confirmés en laboratoire et 866 décès (taux de mortalité de 34,3%), avec plus de 80% des cas signalé par l'Arabie saoudite [18]. Les souches de MERS-CoV humaine et chameau se partagent plus de 99% identité avec des variations (substitutions) localisées dans les gènes S, ORF3 et ORF4b [19]. Phylogénétiquement, Le MERS-CoV est très proche des coronavirus de chauve-souris HKU4 et HKU5 [20]. Une analyse complète des

relations évolutives a indiqué que le MERS-CoV pouvait provenir de chauves-souris à la suite d'événements de recombinaison dans les gènes ORF1ab et S [21], [22]. Pour accéder à la cellule, le MERS-CoV utilise le récepteur humain de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) [23]. C'est également le cas pour les CoV liés au MERS isolés de chauves-souris en Chine, dont les protéines de pointe sont capables de se lier au même [24].

L'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère à coronavirus 2 (SARS-CoV-2) une pandémie mondiale majeure avec une forte morbidité En décembre 2019 apparue à Wuhan dans la province de Hubei en Chine est rapidement devenue [25], [26] Les premières études ont rapporté qu'il peut avoir évolué à partir de chauves-souris, comme le révèle l'analyse phylogénétique [27]. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) nommera la nouvelle maladie COVID-19 [28]. Cette pandémie a été déclarée urgence de santé publique de portée internationale par l'OMS le 30 janvier 2020 [29].

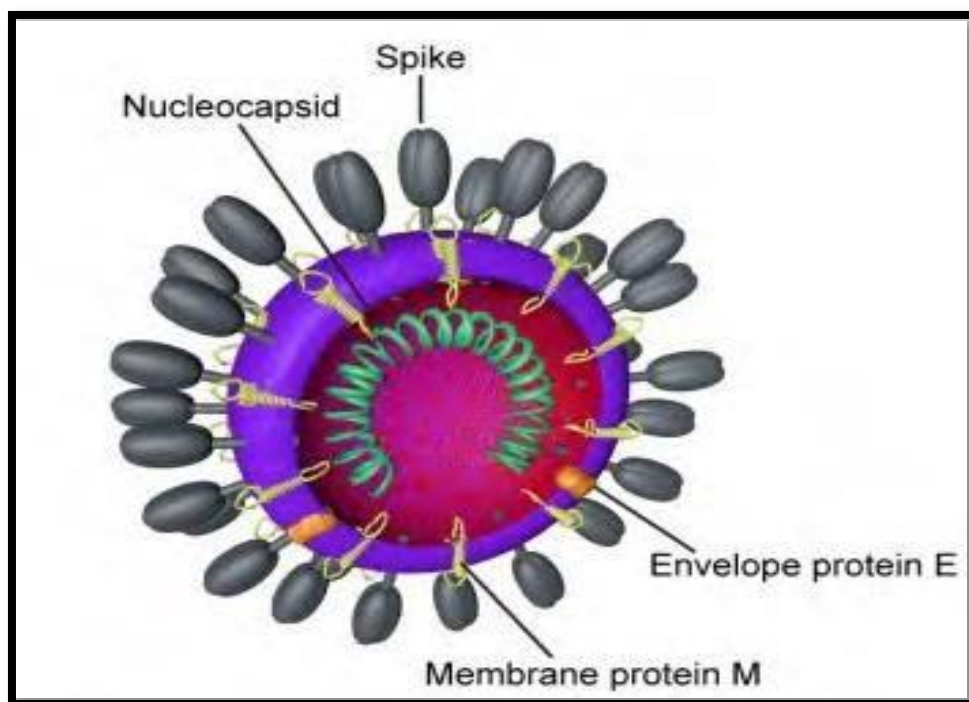
## I.2. Définition des coronavirus

Les coronavirus (communément appelés CoV), Leur nom Coronavirus, qui signifie « virus à couronne », est dû à l'apparence des virions qui, au microscope électronique, apparaissent comme des boules avec une frange de grandes protubérances qui entourent l'enveloppe, prenant la forme d'une couronne solaire (**Figure I.01**). virus à un seul brin d'ARN extrêmement long (plusieurs milliers de nucléotides).



**Figure I.01:** Physionomie d'un coronavirus [10].

Les coronavirus (**Figure I.02**) sont munis d'une enveloppe virale de nature membranaire (bicouche lipidique qui est facilement désorganisée par des agents tensioactifs tels que le savon, les détergents, l'alcool), portant des protéines en forme de pic (Spike) et entourant une coque protéique ou capsid dans laquelle se situe l'ARN (Nucléocapsid), particulièrement grosse pour un virus à ARN. Enveloppe, pics, capsid et ARN contribuent à la structure d'ensemble de tous les coronavirus. Comme tout virus de type ARN à un seul brin, ils sont sujets à des mutations et recombinaisons fréquentes. Cas particulier chez les virus, les coronavirus font traduire leur ARN en protéines par les ribosomes de la cellule [et non en s'insérant dans le génome de leur hôte – d'où leur plus grande facilité à muter ? [10].



**Figure I.02** : Structure d'un coronavirus [10].

### I.3. Classification et taxonomie

Les CoV sont classés selon le Comité international de taxonomie des virus, sous l'ordre des Nidovirales, une famille de Coronaviridae et une sous-famille de Coronavirinae [30]. Basé sur preuves sérologiques antérieures et génomiques récentes, la famille des Coronaviridae comprend deux sous-familles: sous-famille Orthocoronavirinae et sous-famille Torovirinae [31], [32]. Tandis que les Orthocoronaviridae sont en outre classés sur la base de l'analyse phylogénétique et de la structure du génome en quatre genres: Alphacoronavirus (CoV), Betacoronavirus (CoV), Gammacoronavirus (CoV), et Deltacoronavirus (CoV) [33].

Le bêtacoronavirus peut être divisé en quatre lignées A, B, C et D. Le récemment du

syndrome respiratoire aigu sévère identifié Le coronavirus 2 (SRAS-CoV-2) est désormais classé en sous- genre Sarbecovirus de la lignée de genre B Betacoronavirus [34], [35].

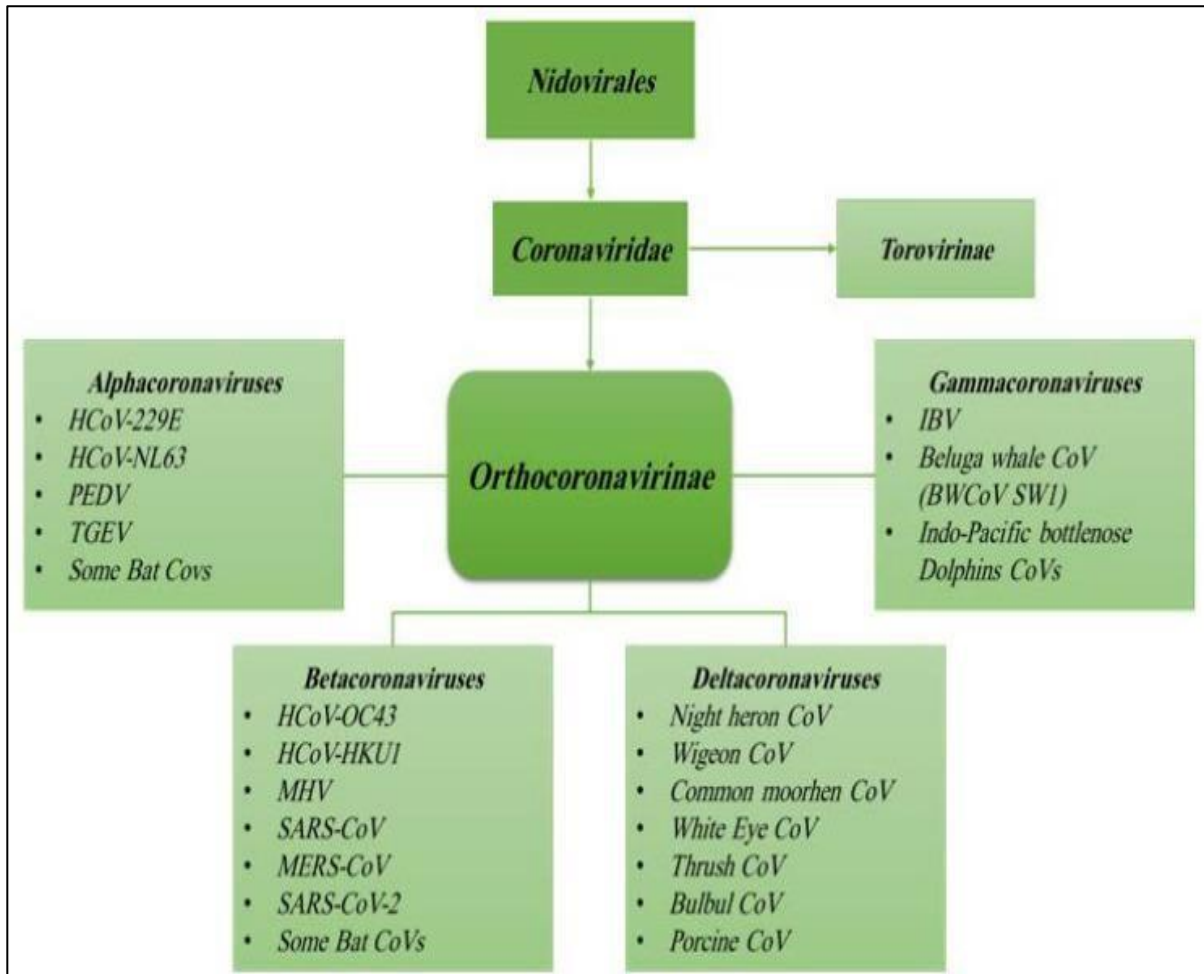


Figure I.03: Représentation schématique de la taxonomie des Coronaviridae [36].

## **Chapitre II**

# **La maladie covid-19**

## II.1. Présentations de Covid-19

### II.1.1. L'origine

En décembre 2019, L'épidémie de SARS-CoV-2 aurait pris naissance dans le grand marché aux animaux de Wuhan, dans la province chinoise de Hubei. Mais d'où viennent ces nouveaux virus ? [37]

Un virus infecte un hôte, il peut mélanger son patrimoine génétique avec celui d'autres virus présents dans l'hôte (comme les virus de la grippe) ou muter rapidement. Puis il se reproduit aux dépens de la cellule qu'il infecte et abandonne l'hôte, mais avec une constitution génétique différente, ce qui lui permet parfois d'infecter de nouvelles espèces. En analysant l'ADN ou l'ARN d'un virus, il est possible de retracer son passage à travers différentes espèces. Nous ne savons toujours pas quelles espèces animales ont pu servir d'hôtes intermédiaires dans le cas du SARS-CoV-2, car le marché de Wuhan abat sur place et vend de nombreuses espèces d'oiseaux et de mammifères sauvages et domestiques. Des études récentes [34] soulignent les similitudes entre le SARS-CoV-2 et les coronavirus trouvés dans certaines espèces de chauves-souris appartenant au genre *Rhinolophus*, qui pourraient avoir constitué le réservoir naturel du virus. Ces chauves-souris sont nombreuses, et largement présentes dans le sud de la Chine et dans toute l'Asie, le Moyen-Orient, l'Afrique et l'Europe. Les chauves-souris sont porteuses de nombreux virus avec lesquels elles ont co-évolué au cours de plusieurs dizaines de millions d'années, et qu'elles propagent et contractent facilement grâce à leur capacité à voler sur de longues distances et à leurs grands regroupements (par exemple jusqu'à un million d'individus sur un site) [37].

Il y a des preuves pour pointer vers le pangolin malais (*Manis javanica*) comme origine probable du SRAS-CoV-2, responsable de l'épidémie de COVID-19. À travers le analyse d'échantillons pulmonaires de deux pangolins malais morts avec un liquide mousseux dans les poumons et une fibrose pulmonaire découvert près du moment où l'épidémie de COVID-19 s'est produite, un Pangolin-CoV a été identifié, avec une parenté potentielle du SRAS-CoV-2 (91,02% de similitude génomique et 90,55% similitude génomique avec BatCoV RATG13, un Cov of Bats), étant le coronavirus le plus étroitement lié au SARSCoV- 2 déjà décrit. Compte tenu de la généralisation de SARSr-CoV dans les réservoirs naturels, tels que les chauves-souris, les chameaux, et les pangolins, ces résultats sont significatifs pour les tentatives pour bloquer la transmission virale interspécifique [38]. L'étroite relation phylogénétique avec BatCoV RaTG13 fournit la preuve que le SRAS-CoV-2 peut avoir originaire de chauves-souris [39]. De cette façon, similaire à ce qui s'est passé en 2002 [40],

les civettes peuvent être les hôtes intermédiaires de la transmission du SRAS-CoV aux humains.

### II.1.2. Définition de la maladie COVID-19

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une infection des voies respiratoires causée par un coronavirus nouvellement apparu, qui a été identifié pour la première fois en décembre 2019 à Wuhan (Chine). Le séquençage génétique de ce virus suggère qu'il s'agit d'un bêta-coronavirus étroitement lié au virus du SRAS [41]. Se transmet par contact rapproché avec des personnes infectées Elle pouvant être mortelle chez les patients fragilisés par l'âge ou une autre maladie chronique [42]. La majeure partie des patients ont des symptômes bénins et n'ont pas besoin d'être hospitalisés, mais jusqu'à 20 % présentent une forme grave de la maladie et nécessitent une hospitalisation, habituellement en raison d'une hypoxie secondaire à une pneumonie [43]. Des études montrent aussi que la COVID-19 est associée à diverses complications non respiratoires, notamment inflammatoires, neurologiques, endothéliales, thrombotiques, cardiaques et autres [44]-[49].

## II.2. Virologie de covid-19

### II.2.1. Structure du virion

Le virion de SARS-CoV-2 comporte de l'intérieur de la particule vers l'extérieur : le génome constitué d'une molécule d'ARN simple brin de polarité positive, directement traduisible en protéines, entouré d'une capsidie de type hélicoïdale formée de protéine N, une matrice formée de protéine M puis une enveloppe lipidique dans laquelle sont enchâssées la glycoprotéine S (spike), la petite protéine d'enveloppe (E) et l'hémagglutinine-estérase (HE) (**Figure II.01**) [50]. La protéine S contient deux sous-unités, S1 et S2. Dans la sous-unité S1, se trouve le domaine de liaison au récepteur (RBD, receptor binding domain) contenant le motif de liaison au récepteur (RBM, receptor-binding motif). La sous-unité S2 contient notamment le peptide de fusion. Cette protéine S induit la production d'anticorps neutralisants par le sujet infecté [51].

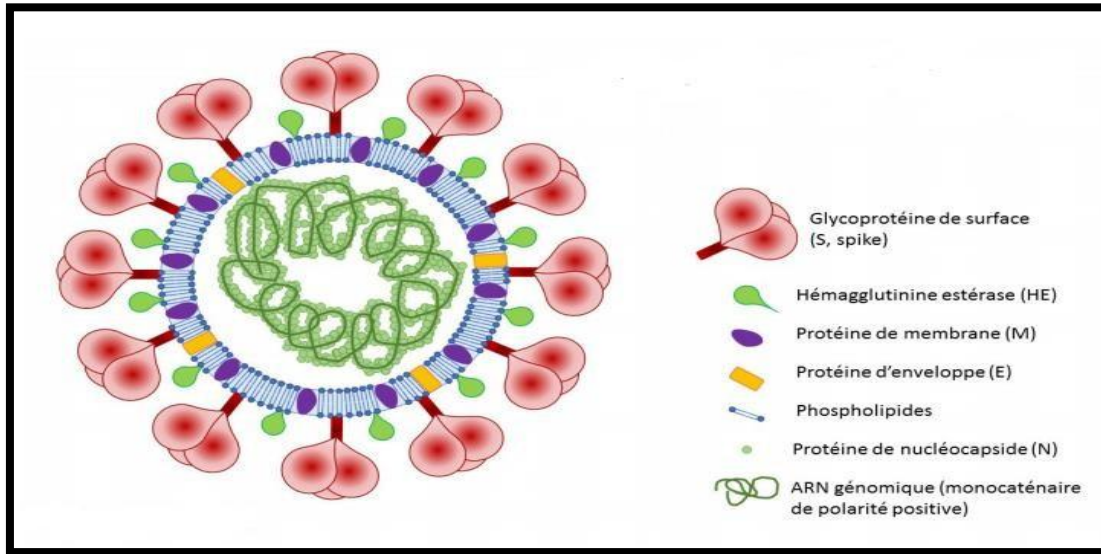


Figure II. 01: Structure schématisée du SARS-CoV-2 [51].

II.2.2. Génome

Le génome comporte 10 cadres de lecture ouverts (open reading frames, ORF), code environ 30 protéines et d'une longueur d'environ 29,8 à 29,9 kb (kilobases) [52]. Dans sa partie 5', se trouve une séquence non codante puis l'ORF1ab codant une polyprotéine non structurale (21 290 nucléotides), scindée en 16 protéines non structurales, dont l'ARN polymérase ARN dépendantes, les gènes codant les protéines de structure S (S1 et S2)(1273aa), E, M puis N. L'ORF1a code les protéines 1 à 11 et l'ORF1b celles de 12 à 16 [53], [54]. Six gènes codant des protéines accessoires sont présents entre les gènes des protéines de structure (Figure II.02) [52].

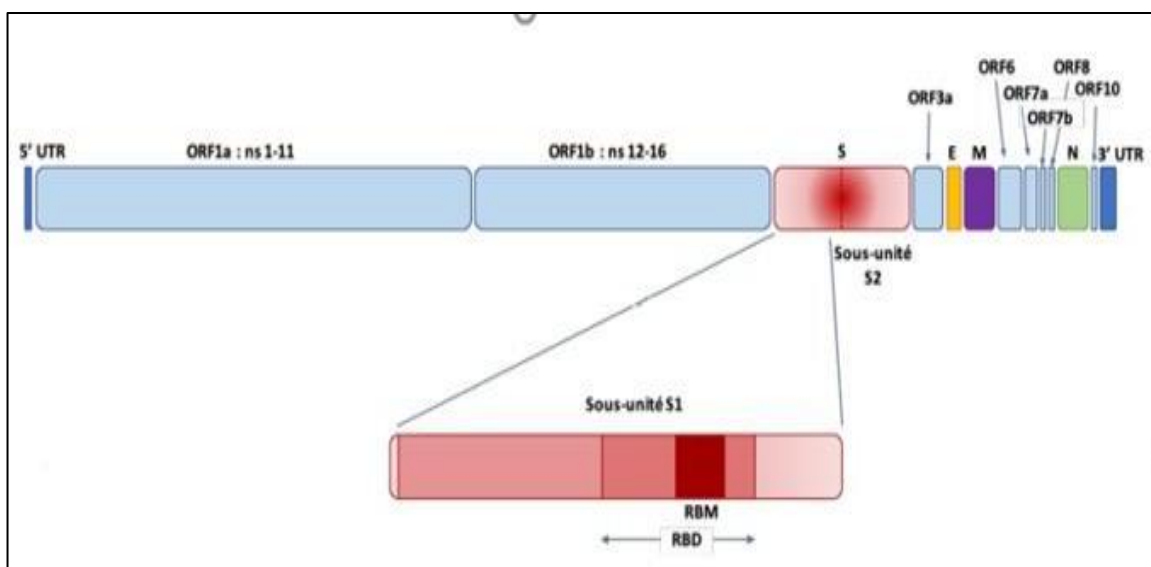


Figure II.02: Structure schématisée du génome du SARS-CoV-2 (29903 nucléotides) [51].



**UTR** : untranslated région, région non traduite

**ORF**: open reading frame, cadre de lecture ouvert

**ns** : non structural

**S**: glycoprotéine d'enveloppe S, spike

**E**: protéine d'enveloppe

**M** : protéine de membrane

**N**: protéine de nucléocapside

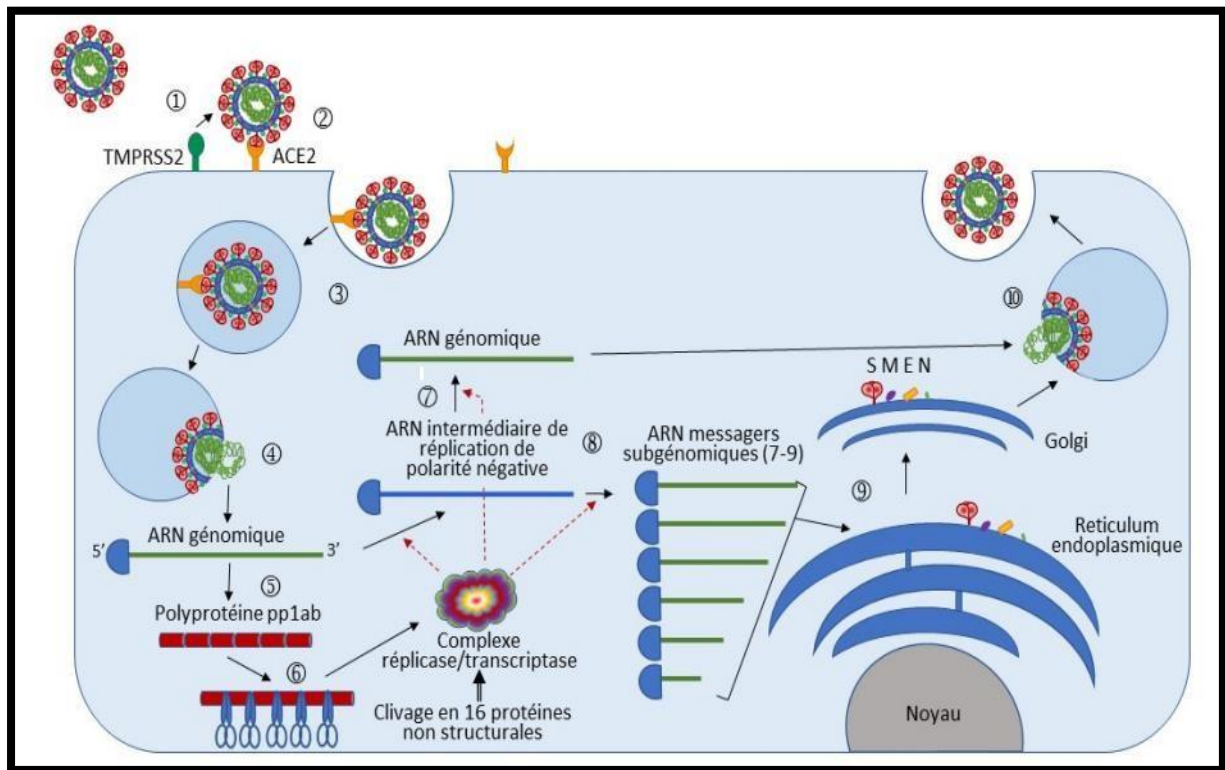
**RBD** : receptor binding domain, domaine de liaison au récepteur

**RBM** : receptor binding motif, motif de liaison au récepteur

### **II.2.3. Cycle de réplication**

L'ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) est le principal récepteur du SARS-CoV-2 qui est très largement exprimé à la surface de différentes cellules de l'organisme humain. Il se trouve en effet à la surface des cellules de l'épithélium du nez, de la trachée, des bronches, des glandes séreuses bronchiques, des alvéoles pulmonaires, des cellules endothéliales et des myocytes des vaisseaux sanguins, des monocytes et macrophages alvéolaires, des entérocytes de l'intestin grêle, des cellules épithéliales des tubules rénaux et des neurones. Le cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2 est analogue à celui décrit pour le SARS-CoV-1 (**Figure II.03**) [53]. Après activation de la protéine S par clivage par la protéase transmembranaire sérine 2 (TMPRSS2) cellulaire en sous-unités S1 et S2, S1 se fixe sur le récepteur ACE2 via le domaine de liaison au récepteur (RBD, receptor binding domain) et, plus particulièrement, le motif de liaison au récepteur (RBM, receptor binding motif). S2 permet la fusion entre la membrane plasmique et l'enveloppe virale. La particule virale entre dans la cellule par endocytose. Après fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la vésicule d'endocytose, la nucléocapside est relarguée dans le cytoplasme et l'ARN viral est libéré par décapsidation. Les ORF1a et ORF1ab sont traduites en polyprotéines 1a et 1ab qui vont être clivées par des protéases issues de l'ORF1a pour former le complexe ARN réplicase-transcriptase, constitué de 16 protéines non structurales (ORF1a : NSP1 à 11, ORF1b : NSP12 à 16). Ce complexe permet la synthèse d'ARN de polarité négative servant de matrice pour la synthèse de nouveaux ARN génomiques de polarité positive et d'ARN subgénomiques messagers. Ainsi, au cours de la transcription, 7 à 9 ARN subgénomiques sont produits, incluant ceux des protéines structurales. Les nucléocapsides sont assemblées à partir des nouveaux génomes et de la protéine N de capsid. Les protéines de l'enveloppe virale viennent se fixer dans les membranes de l'appareil de Golgi. Les nouveaux virions

bourgeonnent à partir de la lumière de l'appareil de Golgi et sont ensuite dirigés vers la surface cellulaire où ils sont relargués dans le milieu extracellulaire par exocytose, fusion de la vésicule d'endocytose avec la membrane plasmique [51].



**Figure II.03 :** Le cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2 [51].

**Légende :**

**1-** Activation de la protéine S par clivage par la protéase sérique transmembranaire TMPRSS2 cellulaire en sous-unités S1 et S2. **2-** Fixation de S1 sur le récepteur ACE2 via la région RBD (receptor binding domain). S2 facilite la fusion entre la membrane plasmique et l'enveloppe virale. **3-** Entrée du virion par endocytose. **4-** Fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la vésicule d'endocytose. Décapsidation et libération de l'ARN génomique. **5-** Traduction des ORF1a et 1b en polyprotéine pp1ab. **6-** clivage de la pp1ab en 16 protéines non structurales NSP1 à NSP16 par une protéase virale et formation de la complexe réplicase / transcriptase. **7-** Réplication de l'ARN génomique viral de polarité positive grâce à l'ARN polymérase ARN dépendante avec passage par un ARN intermédiaire de réplication de polarité négative. **8-** Synthèse des ARN subgénomiques messagers à partir de l'ARN intermédiaire de réplication. **9-** Traduction des ARN subgénomiques messagers en protéines de structure. **10-** Maturation et assemblage des nouveaux virions à partir des génomes et des

protéines néoformées dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi.

Sortie des nouveaux virions de la cellule par exocytose.

### **II.3. Epidémiologie**

#### **II.3.1. La contagiosité**

- ✓ La contagiosité chez une personne contaminée est la capacité du virus à déclencher une maladie. Elle est estimée par une formule mathématique appelé  $R_0$ .
  - ✓ Le  $R_0$  ou taux de reproduction du virus, permet de connaître le nombre moyen de personnes qu'une personne contagieuse pourrait infecter.
  - ✓ Le  $R_0$  est un outil clé en épidémiologie pour prévenir la propagation d'un virus émergent. Selon la valeur du  $R_0$ , il est possible de savoir si une maladie pourra provoquer une épidémie et quelle en sera la gravité.
  - ❖ Pour un  $R_0 < 1$ , une personne infectée infectera une personne au plus. Dans ce cas, la présence de la maladie dans la population déclinera rapidement.
  - ❖ Pour un  $R_0 > 1$ , une personne infectée infectera plus d'une nouvelle personne. La maladie va se propager pour devenir épidémique.
  - ❖ Pour un  $R_0 = 1$ , une personne infectée infectera une personne. Dans ce cas, le nombre de nouveaux cas augmentera de manière régulière sans causer d'épidémie.
  - ✓ Ce taux se calcule à partir d'une population qui est entièrement susceptible d'être infectée, c'est-à-dire qui n'est ni vaccinée ni immunisée contre l'agent infectieux.
- C'est dire l'importance de disposer en permanence de cet indicateur pour guider la conduite à tenir face à une situation épidémique.

#### **Calcul du $R_0$**

Le  $R_0$  se calcule sur la base de trois facteurs : «  $R_0 =$  transmissibilité x le nombre de contacts sociaux x durée de la période contagieuse ».

#### **Transmissibilité**

Ce facteur est étroitement dépendant du niveau d'hygiène d'une population : les mesures dites « barrières » (lavage des mains, port du masque, distanciation physique) diminuent la transmissibilité du virus. Elles n'influent pas sur les autres facteurs de propagation du virus. et C'est la probabilité de transmission d'une maladie.

#### **Le nombre de contacts sociaux**

Il s'agit du nombre de contacts directs qu'ont les gens entre eux (regroupements de toutes sortes), En cas d'épidémie, le taux de contact direct est contrôlé en prenant des mesures

telles que la fermeture des lieux publics, l'interdiction de célébrations sociales ou familiales et le placement en quarantaine des personnes infectées.

### **La durée de la période contagieuse**

La période de contagiosité dépend elle-même de la période d'incubation du virus qui est de 1 à 14 jours pour le SARS-COV-2. Nous savons que le virus, essentiellement transmis par voie respiratoire (toux, éternuements), commence à essaimer jusqu'à 2 jours avant l'apparition des symptômes cliniques (toux, anosmie, agueusie...). Plus cette période est longue, plus la probabilité de contaminer de nouvelles personnes est grande. La période de contagion peut commencer 1 à 2 jours avant l'apparition des premiers symptômes mais les personnes infectées par le virus sont beaucoup plus contagieuses pendant la période symptomatique même lorsque ces symptômes sont bénins ou peu spécifiques. Cette période de contagion pré-symptomatique joue un rôle important dans la transmission de la maladie.

La période de contagion est maintenant estimée à 7 à 12 jours dans les cas modérés, jusqu'à une moyenne de 2 semaines pour les cas sévères [55].

### **Estimation de R<sub>0</sub> de covid-19**

Au début de l'épidémie, soit à la fin février 2020, l'OMS a mentionné que le R<sub>0</sub> du SRAS-CoV-2 se situait entre 2,0 et 2,5 [56]. Les estimations de l'épidémie de SRAS-CoV en 2003 ont rapporté un R<sub>0</sub> de 3, ce qui signifie que le SRAS-CoV-2 a une capacité de propagation similaire à celle du SRAS-CoV [57].

Il est cependant important de prendre en considération que le R<sub>0</sub> va se moduler en fonction des comportements adoptés et de l'immunité de la population. Ainsi, en pratiquant la distanciation sociale et par le biais de l'immunité acquise par la vaccination et par le rétablissement de la maladie, et ce nombre va tendre à diminuer ce nombre peut fluctuer entre les pays et entre certains sous-groupes en raison des contacts potentiels qui sont variables entre les diverses populations [58], [56].

## **II.3.2. Transmission**

### **II.3.2.1 Transmission par contact et gouttelettes**

Le contact direct et indirect peut se transmettre le SARS-CoV-2 par ou étroit avec une personne contaminée par le biais de sécrétions infectées telles que la salive et les sécrétions respiratoires ou par des gouttelettes respiratoires, qui sont expulsées lorsqu'une personne infectée tousse, éternue, parle ou chante [59], [60]. Les gouttelettes respiratoires ont un diamètre >5-10 µm tandis que les gouttelettes dont le diamètre est <5µm sont appelées noyaux de gouttelettes ou aérosols [61]. La transmission des gouttelettes respiratoires peut se

produire lorsqu'une personne est en contact étroit (moins d'1 mètre) avec une personne infectée qui présente des symptômes respiratoires (par exemple toux ou éternuements) ou qui parle ou chante ; dans ces circonstances, il est possible que des gouttelettes respiratoires contenant le virus atteignent la bouche, le nez ou les yeux d'une personne sensible et entraînent une infection [62]. Un rapport de l'OMS publié en février 2020 démontre que 78 à 85% des infections du SRAS-CoV-2 se sont produites à l'intérieur de la cellule familiale chez la population chinoise, laissant présager qu'un contact étroit et prolongé avec une personne infectée est favorable à la propagation du virus [57].

### **II.3.2.2. Transmission par voie aérienne**

Se définit comme la propagation d'un agent infectieux due à la dissémination de noyaux de gouttelettes (aérosols) qui restent infectieux lorsqu'ils sont suspendus dans l'air sur de longues distances et pendant longtemps [61]. La transmission aérienne du SARS-CoV-2 peut se produire au cours d'interventions médicales qui génèrent des aérosols (« actes générant des aérosols ») [63]. L'OMS discute activement avec la communauté scientifique pour déterminer si le SARS-CoV-2 peut également se propager par voie aérienne en l'absence d'actes générant des aérosols, en particulier dans les milieux fermés mal ventilés [62].

### **II.3.2.3. Transmission par matières contaminées (surfaces, objets, aliments)**

Les surfaces et les objets peuvent contaminer par Les sécrétions respiratoires ou les gouttelettes expulsées par des personnes infectées. Le virus viable du SARS-CoV-2 et/ou l'ARN détecté par RT-PCR peuvent être trouvés sur ces surfaces pendant des périodes allant de quelques heures à quelques jours, en fonction du milieu ambiant (y compris la température et l'humidité) et du type de surface, en particulier à forte concentration dans les établissements de soins de santé où les patients de COVID-19 sont traités ([64], [65],[66],[67],[68],[69]-[71],[72],[73] ). Par conséquent, la transmission peut également se produire indirectement en touchant des surfaces dans l'environnement immédiat ou des objets contaminés par le virus d'une personne infectée (p. ex. stéthoscope ou thermomètre), puis en se touchant la bouche, du nez ou les yeux [62].

### **II.3.2.4. Autres voies de transmission**

✓ Une récente étude a démontré la présence du virus dans les échantillons biologiques des patients infectés, tels que dans l'urine, les matières fécales et le sérum sanguin [74]. L'OMS souligne toutefois qu'aucun rapport n'a été publié à ce jour concernant la transmission possible du virus par le biais d'échantillons biologiques [75]. Davantage d'études sont nécessaires pour conclure sur la transmissibilité du virus par les matières

biologiques.

- ✓ Actuellement, aucune étude n'a montré une transmission de la COVID-19 de la mère à l'enfant par le lait maternel. Des chercheurs ont détecté l'ARN du SRAS-CoV-2 dans le lait maternel, mais il n'a pas été prouvé qu'il pouvait contenir le virus vivant. Dans aucun cas on n'a avancé que le lait maternel était le mode de transmission [76].
- ✓ La transmission par voie sexuelle peut se produire par contact direct et par gouttelettes respiratoires. Le risque de transmission par le sperme ou les sécrétions vaginales est faible, et peu de données appuient une transmission par le sperme ou les sécrétions vaginales [76].

### **II.3.3. Période d'incubation**

La majorité des patients présenterait une période d'incubation pouvant aller de 1 à 14 jours et La durée d'incubation est le temps écoulé entre l'infection par le virus et l'apparition des premiers symptômes. [77].et varie en moyenne de 5 à 6 jours. Exceptionnellement, pour un peu plus de 1 % des cas, le temps d'incubation dépasse 14 jours et très rarement pourrait durer jusqu'à 24 jours [78].

### **II.3.4. Âge et sexe**

Les études menées à Wuhan ont montré que la majorité des patients atteints de Covid-19 sont des hommes adultes, leurs moyennes d'âge étaient de 55,5 ans, 49 ans et 56 ans [79], [80], [81]. Les sujets âgés ne représentaient que 10,1 %, 14,6 % et 15,1 % des malades [82], [83]. L'atteinte des enfants est moins fréquente et moins grave, néanmoins des auteurs ont décrit l'atteinte des nourrissons moins d'un mois [84], [85].

### **II.3.5. Facteurs de risque**

Différents facteurs de risque sont décrits dont : L'âge supérieur à 50 ans apparaissait comme fortement associé à la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) et l'âge supérieur à 65 était associé à la mortalité [86], le sexe (homme supérieur à la femme), Le taux de mortalité est plus élevé chez les hommes (2,8 %) que chez les femmes (1,7 %) [87], [88], les facteurs des comorbidités telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'hypertension artérielle, les cancers, les maladies respiratoires chroniques (essentiellement la BPCO), L'immunodépression ou encore l'obésité [89], [90].

### **II.3.6. Le taux de létalité**

Le taux de létalité d'une infection représente la probabilité de mourir pour une personne infectée, qu'elle aille ou non à l'hôpital. Le taux de létalité des cas (sous-entendu cliniques)

concerne quant à lui la probabilité de mourir pour une personne infectée qui est suffisamment malade pour se présenter dans un hôpital ou une clinique. Ce taux est donc plus élevé que le taux de létalité de l'infection, car les personnes qui se présentent à l'hôpital sont généralement plus gravement malades. Il est plus adapté de l'utiliser dans le cadre d'un dépistage de masse, tandis qu'il sera plus important en cas de diagnostic ciblé chez les malades présentant des symptômes et des facteurs de risque[91]. Le 30 mars 2020, une modélisation réalisée à partir de 44 672 cas confirmés à travers le monde dont 1 023 décès estimait un taux de létalité ajusté de 1,4 %, atteignant 6,4 % dans la population âgée de plus de soixante ans [92]. Le taux de létalité des cas confirmés à l'échelle mondiale, communiqué par l'OMS le 3 mars 2020, est de 3,4 % [93].

### II.3.7 Les Symptômes de maladies Covid-19

Les manifestations classiques de la maladie sont celles d'une virose respiratoire [94], L'installation des symptômes de la Covid-19 se fait progressivement sur plusieurs jours, contrairement à la grippe qui débute brutalement [95], allant d'une atteinte respiratoire haute bénigne à une pneumonie sévère [94]. Une proportion importante de personnes infectées, notamment les enfants, ne présentent que de légers ou pas de symptômes, mais, peuvent néanmoins être vecteurs de la maladie. Il existe un taux important de formes asymptomatiques. Pour les cas symptomatiques, en consultation, les médecins rapportent que les signes les plus fréquents sont : la fièvre, la toux sèche, de la fatigue, des myalgies (maux de tête) des crachats, des courbatures, des céphalées, la diarrhée, des vomissements, et des douleurs abdominales. Plus rarement, ils constatent aussi une dyspnée (gêne respiratoire), des maux de gorge, une conjonctivite et une perte d'appétit, et, surtout chez le sujet âgé, des troubles de la conscience et du comportement [95]. Enfin, un des signes les plus évocateurs est la survenue de troubles du goût (dysgueusie) et de l'odorat (anosmie, hyposmie), réversibles la plupart du temps dans les trente jours. Ils pourraient être en lien avec une atteinte du rhinencéphale [94].

Les principaux symptômes associés à la COVID-19 selon le Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) sont résumés dans le (Tableau II.01) [96].

**Tableau II.01:** Symptômes courants de la COVID-19 [96].

Symptômes généraux	Symptômes respiratoires	Symptômes gastro-intestinaux
Fièvre	Toux (nouvelle ou aggravation)	Nausée
Anosmie (perte soudaine de l'odorat) avec ou sans agueusie (perte de goût)	Dyspnée (essoufflement)	Vomissement
Grande fatigue	Maux de gorge	Diarrhée
Perte d'appétit importante	Écoulement nasal	Maux de ventre
Courbatures	Congestion nasale	

### II.3.8 Sévérité de la COVID-19

Parmi les malades (symptomatiques), il est difficile de prédire la sévérité de l'infection. On estime que 80% des malades ont une présentation modérée, 15% une sévère, et 5% sont définis comme critiques (avec insuffisance respiratoire, choc ou défaillance multisystémique) (Tableau II.02) [97].

**Tableau II.02:** classification des patients Covid-19 [97] .

Classifications des cas	Définitions
<b>Asymptomatique</b>	RT-PCR positive et aucune plainte
<b>Légères</b>	Symptômes d'infection aigue des voies respiratoires supérieures (fièvre, fatigue, myalgie, toux, gorge, écoulements) ou symptômes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée)
<b>Modérés</b>	Pneumonie (fièvre fréquente, toux) sans hypoxémie évidente , avec des lésions au CT-scan
<b>Sévères</b>	Pneumonie (fièvre fréquente, toux ) avec hypoxémie évidente (saturation ( 93%)
<b>Critiques</b>	Syndrome de détresse respiratoire aigué (SDRA), peut avoir un choc, une encéphalopathie, une lésion myocardique, une insuffisance cardiaque, un dysfonctionnement de la coagulation et une lésion rénale aigue.



## II.4. Diagnostic

Le SARS-CoV-2 repose sur Le diagnostic virologique de l'infection, comme pour toute infection virale, sur la combinaison de deux types d'approches :

- **l'une, directe**, qui vise à déceler le virus ou ses composants (ARN et protéines) dans différents échantillons biologiques : dans le cas du SARS-CoV-2, ce sont les techniques de RT-PCR (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*) en temps réel qui ont d'abord été utilisées pour identifier la présence du génome viral, notamment dans les sécrétions respiratoires, mais aussi dans le sang et les selles ; plus récemment, se sont adjoints d'autres tests directs détectant le génome (tests moléculaires) ou les protéines (tests antigéniques) du virus.
- **l'autre, indirecte**, qui repose sur la mise en évidence d'une réponse immunitaire humorale (anticorps) générée par l'hôte au cours de la Covid-19 [98].

### II.4.1. diagnostic direct du COVID-19

#### II.4.1.1. Diagnostic moléculaire du COVID-19

Le diagnostic moléculaire du COVID-19 repose sur des tests d'amplification des acides nucléiques (Nucleic Acid Amplification Tests ou NAAT), dont la technique de RT-PCR (Retrotranscription - Polymerase Chain Reaction) en temps réel ou RT-qPCR est recommandée (gold standard) [99], [100]. En dépit de sa grande sensibilité et spécificité, cette technique n'est pas épargnée des résultats faussement négatifs. Les principaux facteurs à l'origine de ces faux négatifs au diagnostic sont [101] :

- Le délai entre le début des symptômes et la réalisation du test.
- Le type de prélèvement.
- La technique de réalisation du prélèvement.
- Les conditions de transport du prélèvement.
- La limite de détection des tests (LOD).

#### a. Etapes pré-analytiques

##### Prélèvement

Les principaux prélèvements effectués à visée diagnostique sont issus des voies respiratoires supérieures : Ecouvillons nasopharyngés (NP), oropharyngés (OP), aspiration nasale,... ou inférieures comme les crachats, le liquide bronchoalvéolaire (LBA), l'aspiration endotrachéale et la biopsie bronchique. Le recours à d'autres types de prélèvements comme les selles est envisageable [102].

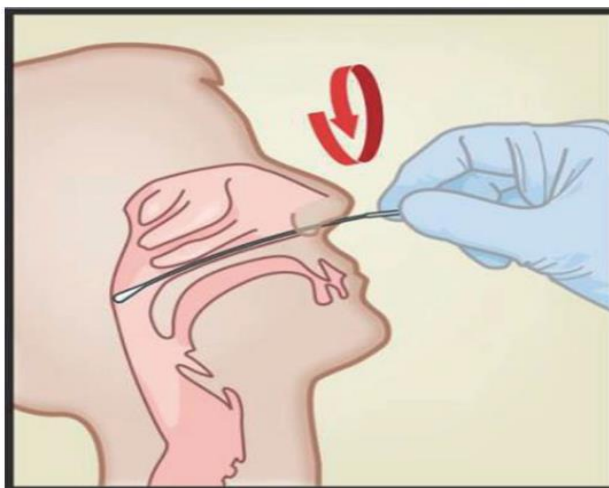
Le choix du type de prélèvement dépend de sa sensibilité à détecter le virus, et du délai par rapport au début des symptômes cliniques [102]. *Wang et al.* ont rapporté les résultats de la détection du virus dans différents types de prélèvements (**Tableau II.03**). Par ailleurs, ces données ont pour limite de ne pas avoir été corrélées aux symptômes cliniques et à la durée d'évolution de la maladie [103].

**Tableau II.03:** résultat de la détection du virus par RT-PCR dans les différents types des prélèvements [103].

Echantillon	Résultat positif (%)
LBA ( n=15)	14 (93)
Biopsie bronchique ( n=15)	6 (46)
Crachats ( n=13)	75 (72)
Ec NP ( n=8)	5 (63)
Ec OP ( n=398)	126 (32)
Selles ( n=153)	44 (29)
Sang ( n=307)	3 (1)
Urines ( n=72)	0

Les écouvillons NP et/ou OP sont le plus souvent recommandés pour le screening ou le diagnostic d'une infection récente [104]. Etant donné sa meilleure tolérance par le patient et sa plus grande innocuité pour le préleveur, le prélèvement NP est préférable. De plus, ce type de prélèvement atteint préférentiellement la zone correcte à tester ce qui explique sa meilleure sensibilité (63%) en comparaison avec les prélèvements OP (32%) [103].

La technique de réalisation du prélèvement NP est d'une importance capitale (**Figure II. 04**). L'écouvillon doit être introduit en profondeur dans la cavité nasale et doit susciter un larmolement. Le fléchissement des patients indiquera que l'écouvillon a atteint la cible. Les prélèvements OP doivent susciter un réflexe nauséux, mais une grande variabilité de réponse existe entre les patients. Les écouvillons doivent être maintenus en place pendant 10 secondes en les faisant pivoter trois fois. Les écouvillons doivent être constitués de fibres synthétiques floquées non toxiques comme le polyester, favorisant la collecte et le déchargement du matériel cellulaire, et d'une tige en plastique ou en aluminium [105]. Les écouvillons contenant de l'alginate de calcium, du bois ou du coton doivent être évités car ils peuvent contenir des substances inhibant la réaction de PCR [105].



**Figure II. 04:** Réalisation d'un écouvillonnage naso-pharyngé [106].

### **b. Etapes analytiques**

#### **II.4.1.1.1. RT-PCR**

La détection de l'ARN viral par RT-PCR en temps réel se fait en plusieurs étapes : une étape d'extraction du matériel génétique du virus (ARN viral) manuelle ou automatisée, une étape de rétro transcription de cet ARN en ADN complémentaire (RT-PCR) en utilisant une rétrotranscriptase comme la MMLV (Moloney Murine Leukemia Virus), et enfin une amplification en temps réel de cet ADNc en plusieurs copies permettant sa détection (PCR en temps réel ou PCR quantitative = qPCR). Les étapes de RT-PCR et PCR en temps réel se font le plus souvent en une seule étape (One step).

La détection utilise le plus souvent la technologie des sondes d'hydrolyse (TaqMan®) basée sur l'utilisation d'une sonde spécifique de la cible recherchée, marquée à un fluorochrome. Ainsi, on aura autant de fluorochromes que de cibles recherchées si les cibles sont détectées simultanément dans le même puits (Multiplexage). Cette technique est qualitative, elle ne pourra que renseigner sur la présence ou l'absence de l'ARN viral dans l'échantillon analysé [107].

#### **II.4.1.1.2. RT-LAMP**

L'amplification isotherme médiée par boucle (Lamp) est une technique développée par Notomi et al. en 2000 [108]. C'est une méthode d'amplification visuelle rapide, sensible et efficace des acides nucléiques. Dernièrement, cette méthode a été largement utilisée pour l'isolement du virus de la grippe, du syndrome respiratoire du Moyen-Orient-CoV, du virus du Nil occidental, du virus Ebola, du virus Zika, du virus de la fièvre jaune et d'une variété d'autres agents pathogènes [109], [110]. Yan et al. ont développé un test Lamp à transcription invers (RT-Lamp) pour détecter le Sras-CoV-2 chez les personnes atteintes de Covid-19 [111].

Dans une étude qui avait pour but de comparer l'efficacité de la RT-PCR et RT-Lamp a révélé que la sensibilité des deux tests est identique, mais la spécificité de cette technique est Supérieure à la sérologie [112].

#### III.4.1.2. Tests antigéniques

Les tests antigéniques recherchent non pas le matériel génétique du virus, mais un antigène (la protéine de surface spike pour le Sars-CoV-2). Ils se réalisent de préférence sur prélèvement nasopharyngé et le résultat est obtenu en quinze minutes après chargement [113]. Des tests immunologiques ont été développés afin de permettre une détection rapide des antigènes du SARS CoV2 qui sont le plus souvent des tests immunochromatographiques. Théoriquement, ces tests ont pour avantage de fournir un résultat rapide avec un plus faible coût mais manquent de sensibilité, comme c'était le cas avec les virus influenza [114], [115]. Des anticorps monoclonaux spécifiques du SARS CoV2 (Glycoprotéine spike « S » ou protéine de la nucléocapside « N ») ont été produits et différents tests rapides antigéniques ont été développés [116], [117], [118]. Vu la variabilité de la charge virale d'un patient à l'autre, de faux négatifs peuvent être obtenus avec ces tests en fonction de la charge virale du patient et de l'échantillon prélevé [116], [117].

La pratique des tests rapides antigéniques par les pharmaciens d'officine a été autorisée en octobre 2020 [119], [120].

### II.4.2. diagnostic indirect de l'infection à sars-cov-2

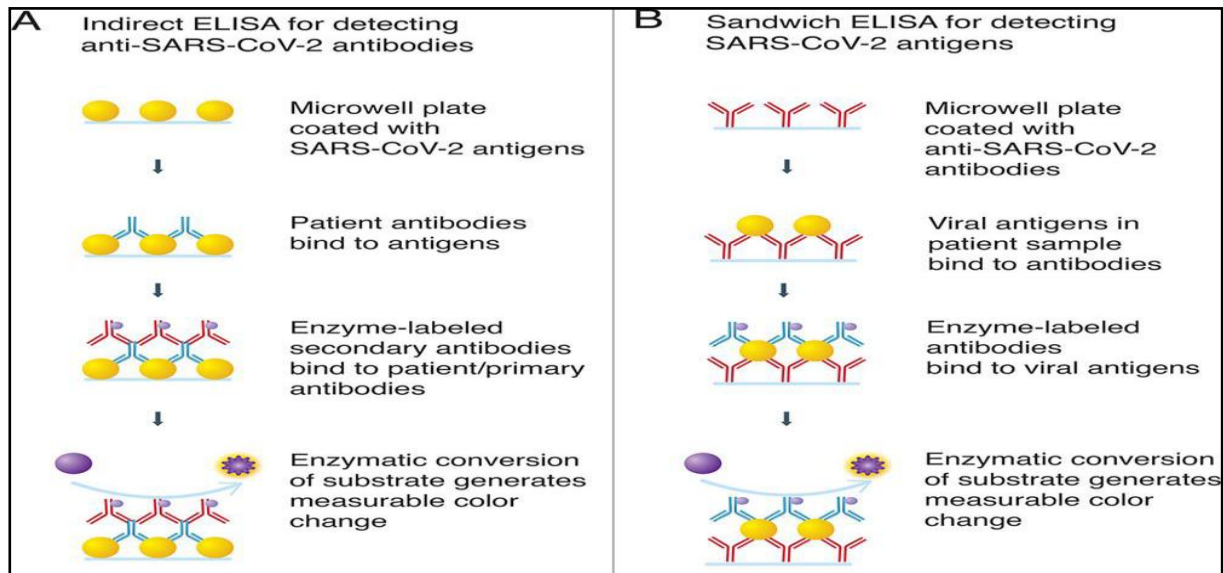
#### II.4.2.1. Tests sérologiques

Les tests sérologiques sont définis comme une analyse du sérum ou du plasma sanguin et ont été étendus sur d'autres fluides biologiques pour la détection de la présence d'anticorps IgM, IgA et IgG [121]. Ils pourraient utiliser pour identifier les patients ayant développé une immunité vis-à-vis du Sars-CoV-2 qu'ils aient été symptomatiques ou pas [122]. De nombreux tests permettent la détection des anticorps produits au cours de l'infection par le Sars-CoV-2. Certains de ces tests sont quantitatifs et automatisés (tests Elisa), d'autres sont qualitatifs et de diagnostic rapide (tests immunochromatographiques) [123].

##### II.4.2.1.1. Test immunoenzymatique (ELISA)

L'ELISA est une technique de micropuits sur plaque conçue pour détecter et quantifier des substances telles que des peptides, des protéines, des anticorps et des hormones. Le test peut être qualitatif ou quantitatif, et le délai d'obtention des résultats est généralement de 1 à 5 heures. Dans le cas du SRAS-CoV-2 comme le montre (**Figure II. 05**), les puits de plaque sont généralement recouverts d'une protéine virale. S'ils sont présents, les anticorps antiviraux

dans les échantillons de patients se lieront spécifiquement, et le complexe anticorps-antigène lié peut être détecté avec un anticorps conjugué supplémentaire pour produire une lecture colorimétrique. Le test ELISA est rapide et a la capacité de tester plusieurs échantillons et est adaptable à l'automatisation pour un débit accru, mais peut être variable en sensibilité [118].

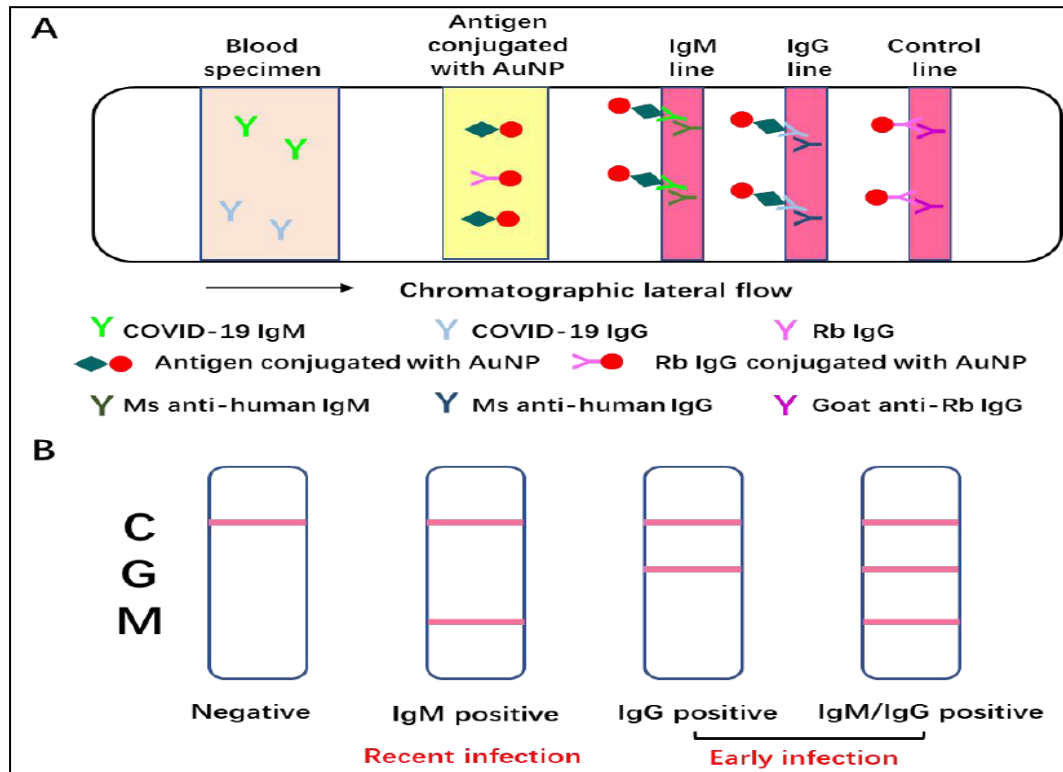


**Figure II. 05:** Dosages ELISA détectant les anticorps (A) ou les antigènes (B) [121].

#### II.4.2.1.2. Test immunochromatographique en flux latéral (test rapide)

Une fois entré dans les cellules hôtes, le SRAS-CoV-2 provoque le système immunitaire adaptatif dans le corps de l'hôte. 3 à 6 jours après l'infection, les anticorps IgM seront produits, tandis que les anticorps IgG seront générés 8 jours après l'infection. Ainsi, ces anticorps contre le SRAS-CoV-2 peuvent être détectés dans le sang du patient. De plus, les IgM tendent à être des indicateurs de l'exposition récente au virus, tandis que les IgG indiquent une infection virale plus précoce. Les IgM et les IgG peuvent être déterminées sur la base d'interactions anticorps-antigène très spécifiques. En bref, ajoutez 10 à 15  $\mu\text{l}$  de sang, de sérum ou de plasma et 70  $\mu\text{l}$  de tampon de dilution d'échantillon. Lorsque l'échantillon de sang s'écoule à travers l'antigène recombinant SARS-CoV-2 (domaine de liaison aux récepteurs de la protéine spike) marqué par des colloïdes de nanoparticules d'or (AuNP) à 40 nm via un flux latéral chromatographique, un complexe d'antigène IgM-AuNP/IgG-antigène-AuNP se formera. Ensuite, ce complexe continue de se déplacer et passe à travers l'anticorps anti-IgM/G humain enduit de souris à la ligne de revêtement M/G, ils formeront un complexe d'or colloïdal sandwich à double anticorps, montrant une bande de couleur à la ligne de revêtement (rouge/violet). Le liquide en excès continue de circuler à travers la ligne de contrôle, l'AuP conjugué IgG de lapin interagira avec l'IgG anti-lapin de chèvre, présentant

une bande de couleur au niveau de la ligne de contrôle [124]. Ce test d'écoulement latéral au point d'intervention utilise un or colloïdal comme indicateur pour déterminer les IgM / G contre le SRAS-CoV-2, qui est un indice fiable et visuel pour le dépistage rapide des porteurs du SRAS-CoV-2 [107] (Figure II.06).



**Figure II.06:** Illustration schématique de l'immunochromatographie en flux latéral [124].

A : Diagramme schématique du dispositif rapide de détection d'anticorps combinés IgM-IgG SARS-CoV-2.

B : Une illustration des différents résultats des tests. C : ligne de détection d'anticorps combinés IgM-IgG SARS-CoV-2.

**- Avantages**

- Facile à utiliser et à utiliser à grande échelle.
- Aucune exigence d'équipement supplémentaire.
- Bonne sensibilité (88,66%) et spécificité (90,63%).
- Coût faible et rapide (moins de 15 minutes) [107].

**- Inconvénients**

Longue période de fenêtre. Il est difficile de détecter les infections précoces, car les anticorps IgM ne peuvent être détectés que dans le sang du patient 3 à 6 jours après l'infection, tandis que les IgG peuvent être détectés 8 jours après l'infection [107].

**II.4.3. Diagnostic radiologique**

La radiographie thoracique peut être normale ou montrer des images alvéolo-interstitielles périphériques ou encore des images de pneumopathie en bande. Elle est peu sensible et n'élimine pas le diagnostic. La TDM thoracique est un examen sensible (97%) mais peu spécifique (25%). Les images ne sont pas toujours corrélées à la clinique. Les images sont sous-pleurales, périphériques, bilatérales, basales au début puis généralisées, diffuses dans les formes graves. Elles sont interstitielles donnant un aspect en verre dépoli localisé ou extensif, ou de condensation alvéolaire secondairement. Les micronodules bronchiolaires, les adénopathies médiastinales et les épanchements pleuraux sont rares. Dans les formes plus graves, on peut observer un aspect en «crazy-paving», des condensations linéaires et un épaississement des septums interlobulaires [125],[126],[127],[128].

**II.5. Prévalence****II.5.1. La propagation de la COVID-19 à travers le monde**

Avec le début de l'année 2020, le monde a connu une large propagation de la maladie à coronavirus (Covid-19) qui se propage dans différents pays (riches comme pauvres) ou continents (Chine, Japon, Viêt-Nam, Etats-Unis, Allemagne, France, Italie, Australie, Corée du Sud, Iran, Nigeria, Afrique du sud, etc.), tue de milliers de personnes et devient de fait une urgence sanitaire mondiale tel que décrétée par l'Organisation Mondiale de la Santé/OMS le 30 Janvier 2020.

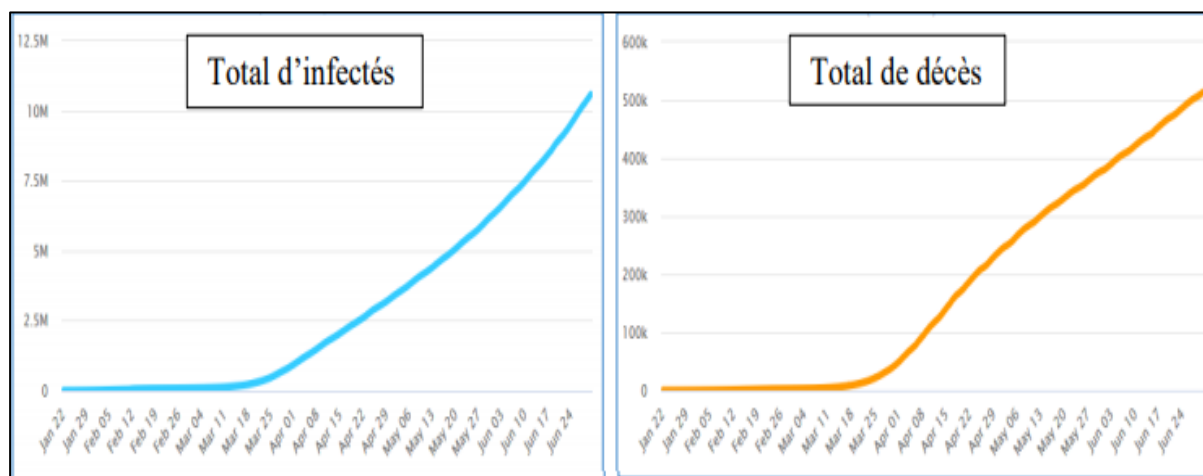
Parmi les raisons de la propagation rapide de la maladie à coronavirus dans le monde, on évoque souvent le retard (soit 1 mois) du gouvernement chinois dans l'alerte à la communauté internationale sur l'apparition de la maladie à Wuhan et dans la mise en place des mesures de riposte (la ville de Wuhan fut placée en quarantaine le 23 janvier 2020). Ce retard aurait favorisé les déplacements dans le monde de plusieurs individus en provenance de Wuhan et, donc, la propagation de la pandémie. En date du 25 février 2020, on comptait déjà plus de 25 pays atteints par la Covid-19.

581 cas avaient été confirmés En date du 23 janvier 2020. Ils étaient tous localisés en Asie ou aux États-Unis. Dans l'ensemble, 17 personnes étaient décédées à cause du virus. Les autorités chinoises avaient émis des restrictions de déplacement à Wuhan, notamment en annulant des vols, des trains et en suspendant les autobus, les métros et les traversiers.

Le 15 février 2020, un rapport de l'OMS rapportait que la barre des 50 000 cas de COVID-19 avaient été franchie en Chine. Plus de 500 cas d'infection avaient été rapportées en dehors du pays, quelques jours après que les premiers morts hors Chine aient été constatées.

Le 11 mars 2020, avec plus de 121 000 cas rapportés, l'OMS a officiellement déclaré que l'épidémie de la COVID-19 était maintenant considérée comme une pandémie mondiale.

Cette pandémie est évoluée de façon exponentielle dans le monde, au regard du nombre de cas infectés qui est passé, en l'espace d'environ deux mois pour illustrer, de 4.132.373 infectés au 10 mai 2020 à 10.632.219 infectés en date du 01 juillet 2020. On enregistre également des décès qui progressent, 515.026 décès de la Covid-19 contre un effectif de 281.061 décès au 10 mai 2020. Toutefois, il y a lieu de signaler que, comparativement au nombre d'infectés et de décès, l'évolution du nombre de guéris porte espoir : on est passé de 1.455.174 individus guéris de la Covid-19 au 10 mai 2020 à 5.837.063 guéris en date du 01 juillet 2020, ce qui porte le nombre de patients actifs ou actuellement infectés de Covid-19 dans le monde à 4.280.130 en date du 01 juillet 2020, contre 2.396.138 patients actifs au 10 mai 2020. Les graphiques ci-dessous illustrent nos propos [129].



**Figure II.07:** Nombre de cas infectés et de décès liés à la covid-19 dans le monde [130].

L'évolution exponentielle du nombre de cas infectés à la Covid-19 dans le monde, tel que l'atteste (Figure II.07) ci-dessus, traduit simplement l'absence d'un traitement efficace du virus au cours de cette période [129].

En Algérie, le premier cas de Covid-19 a été déclaré le 25 février 2020, il s'agit d'un ressortissant italien, travaillant dans un champ pétrolier à Ouargla (région sud), venant de la Lombardie, une des régions d'Italie les plus touchées par la pandémie.

Plus tard la contamination au coronavirus est apparue le 1<sup>er</sup> mars, dans la wilaya de Blida, région centre, suite à l'accueil de deux ressortissants algériens, résidant en France, un des pays les plus touchés par la pandémie. Cette contamination s'est produite lors d'une fête de mariage à laquelle ont participé ces deux personnes. A cette occasion, seize membres de la



même famille ont été contaminés et ont propagé l'infection à travers plusieurs wilayas. Blida est devenue, depuis, l'épicentre de l'épidémie en Algérie, Les premiers cas déclarés provenaient soit de ressortissants algériens ayant effectué un séjour dans un pays d'endémie ou de personnes proches du cas index. Rapidement, la contamination est devenue autochtone et le 22 mars, l'entrée en phase 3 de l'épidémie était proclamée [131].

## **II.6. Prévention**

Le but principal du Plan stratégique de préparation et de riposte pour la COVID-19 [132] est de lutter contre la COVID-19 en enravant la transmission du virus et en empêchant les maladies et décès associés [133]. Sans médicaments ou vaccins efficaces contre les agents infectieux [134], social les stratégies de distanciation telles que l'isolement, la quarantaine et le confinement communautaire sont les plus moyen efficace de contrôler une épidémie de coronavirus à potentiel épidémique [135].

L'OMS recommande un ensemble complet de mesures, Pour prévenir la transmission, notamment :

- Identifier et mettre en quarantaine tous les contacts étroits des personnes infectées et tester les personnes qui développent des symptômes afin qu'elles puissent être isolées si elles sont infectées et doivent être soignées.
- Identifier les cas suspects le plus rapidement possible, tester et isoler tous les cas (personnes infectées) dans des structures appropriées.
- Utiliser des masques en tissu dans des situations spécifiques, par exemple dans les lieux publics où il y a une transmission communautaire et où d'autres mesures de prévention, telles que la distanciation physique, ne sont pas possibles.
- Les agents de santé doivent prendre des précautions contre le contact et les gouttelettes lorsqu'ils prennent en charge des cas de COVID-19 suspects ou confirmés et des précautions aériennes lorsqu'ils réalisent des actes générant des aérosols.
- Les agents de santé et les soignants travaillant dans tous les domaines cliniques doivent porter un masque médical en permanence, pendant toutes les activités de routine et tout au long de leur journée de travail.
- À tout moment, lavage fréquent des mains, distanciation physique avec les autres lorsque c'est possible, et hygiène respiratoire ; éviter les endroits bondés, les lieux où les contacts sont rapprochés ainsi que les espaces clos et confinés avec une mauvaise ventilation ; porter des masques en tissu dans les espaces clos et surpeuplés pour protéger les autres ; et

assurer une bonne ventilation dans tous les lieux clos ainsi qu'un nettoyage et une désinfection de l'environnement appropriés [133].

On divise les principes pour la prévention de la transmission de la COVID-19 en trois catégories : 1) les mesures de protection personnelle ; 2) les mesures de protection de l'environnement et ; 3) les mesures de distanciation physique [136].

### **II.6.1. Les mesures de protection personnelle**

Pour prévenir la transmission de la COVID-19, les mesures d'hygiène de base sont recommandées. En effet, il importe de se laver fréquemment les mains avec de l'eau et du savon pendant au moins 20 secondes et de toujours couvrir sa bouche et son nez avec le bras ou un mouchoir lorsque l'on tousse afin de réduire la propagation. Actuellement, le port du masque est recommandé uniquement pour les personnes présentant des symptômes de la COVID-19, spécialement la toux, ou pour les personnes prenant soin de personnes possiblement infectées par la COVID-19 [137].

### **II.6.2. Les mesures de protection de l'environnement**

Quant à l'environnement, il est important de nettoyer et de désinfecter fréquemment tous les objets et toutes les surfaces qui risquent d'être contaminés, comme les poignées de porte, la robinetterie, les cellulaires et les claviers et souris d'ordinateur. Les désinfectants domestiques habituels peuvent être employés ou une combinaison de neuf parts d'eau froide pour une part d'eau de javel [138]. De plus, il est recommandé de minimiser le partage des objets, si possible [139].

### **II.6.3. Les mesures de distanciation physique**

La distanciation physique consiste à limiter le nombre de contacts étroits auprès d'autres personnes. Il est donc nécessaire d'éviter tous les déplacements non essentiels dans la communauté et d'éviter de se rassembler, peu importe l'occasion. Lors des déplacements essentiels, il est important de maintenir une distance d'au moins deux mètres par rapport aux autres. De plus, si une personne présente des symptômes apparentés à la COVID-19 (tels qu'énumérés précédemment) ou qu'elle revient de voyage de l'étranger (avec ou sans symptômes), celle-ci doit s'isoler et rester à la maison au moins 14 jours afin d'éviter d'infecter d'autres personnes [139].

## **II.7. Conséquences de la pandémie à Coronavirus COVID 19**

La pandémie de la COVID 19 a des conséquences sur tous les secteurs de la société

### II.7.1. Economique

Les économies avancées sont plus frappé par la pandémie. En date du 2 mars 2020, six grands pays faisaient partie de ceux qui affichaient le plus de cas d'infectés, à savoir : Chine, Corée, Italie, USA, Allemagne et Japon. Ces pays représentent : 60% de la production manufacturière mondiale, 55% de la production et demande mondiales, et 50% d'exportations mondiales des produits manufacturiers [140].

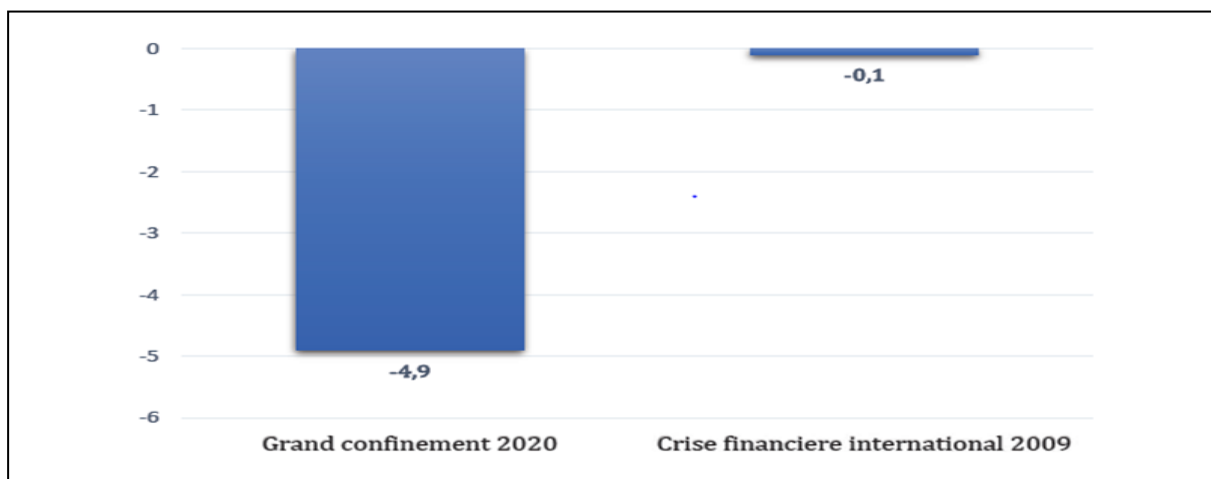
En effet, le monde est entré dans une récession sans précédent, le **Tableau II.04** illustre l'effet Spillover de la COVID-19 sur l'économie mondiale et toutes ses régions, c'est la grande crise économique, appelée le Grand confinement. L'incertitude croissante autour de la pandémie a entraîné une contraction de l'économie mondiale de 4,9%. Pour la première fois depuis la Grande Dépression, tant les pays avancés que les pays émergents et les pays en développement sont en récession, ce Grand Confinement est donc la pire récession et est beaucoup plus grave que la crise financière internationale (**Figure II.08**). En plus, de nombreux pays sont aujourd'hui confrontés à de multiples crises dont les interactions sont complexes : crise financière, crise sanitaire et effondrement des cours de produits de base. Les décideurs politiques prennent des mesures sans précédent pour aider les ménages, les entreprises et les marchés financiers, et bien que cela soit fondamental pour favoriser une reprise vigoureuse, il existe une grande incertitude quant à la manière dont le paysage économique aura évolué hors de ce confinement [141].

**Tableau II.04** : Taux de croissance du PIB réel (%) 2020 [142].

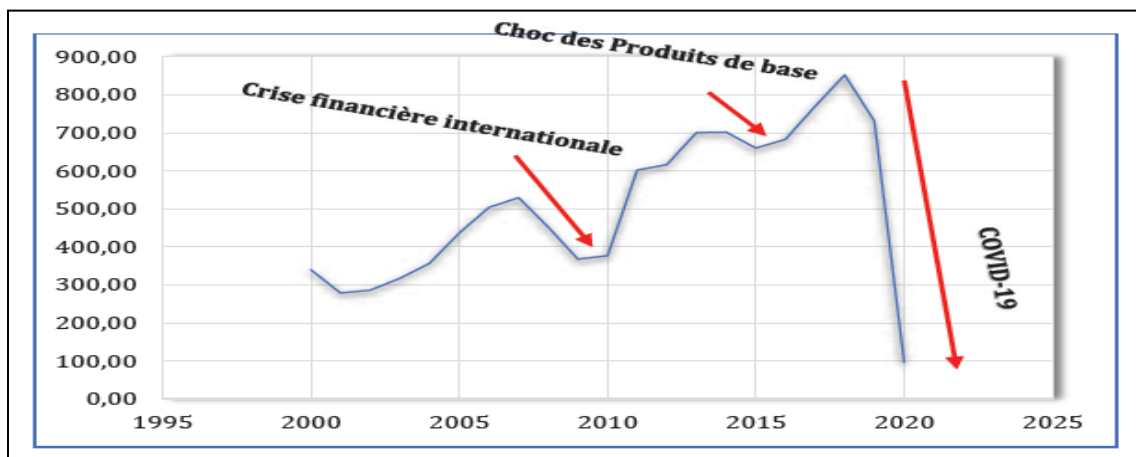
Taux de croissance du PIB réel (%) 2020	
Production mondiale	-4,9
Economies avancées	-8,0
Pays émergents et économies en développement	-3,0
Asie émergente et en développement	-0,8
Europe émergente	-5,8
Amérique latine et caraïbes	-9,4
Moyen -orient et Asie centrale	-4,7

L'épidémie de coronavirus a provoqué des chocs à la fois sur l'offre que sur la demande. Le ralentissement de l'activité réduit la production, entraînant des chocs d'offre agrégée<sup>12</sup>. En plus, la réticence des consommateurs et des entreprises à dépenser réduit la demande agrégée<sup>13</sup>. Certes, le Confinement a sauvé des vies, mais il a également saisi les économies

derrière une récession souhaitée, ce que nous appelons le Gâchis du confinement — l’effet selon lequel le confinement réduit les facteurs d’accumulation de la production et accélère considérablement une récession auto-infligée. Cet effet, qui a des conséquences — perte de revenus et exacerbation de l’incertitude — est en soi un coût assez important pour la vie quotidienne et pour les populations les plus pauvres. Dans le même temps, la pandémie a entraîné une forte augmentation de l’aversion au risque, le système financier de plusieurs pays a subi un impact considérable à la suite de fortes réductions des flux de capitaux. Ces incidents de la crise du coronavirus ont perturbé la stabilité financière mondiale. La **Figure II.09** montre comment la crise de la COVID-19 a perturbé le système financier mondial et, en outre, ce choc de COVID-19 est quatre fois plus grande que celui de la crise financière internationale de 2008-2009 [143].



**Figure II.08:** Comparaison de l’effet récessif de deux grandes crises mondiales vécues au cours de notre vie (2009 et 2020), PIB Réel (%) [143].



**Figure II.9 :** Perturbation de la stabilité financière dans le monde, (Prêts bancaire, Billion,Usd) [144].

**II.7.2. Socio-psychologique**

Les restrictions de mouvement dues à la pandémie entraînent des tensions au sein des ménages et par conséquent les risques de violences domestiques pour les femmes et les filles, surtout pour les femmes réfugiées et apatrides. Au niveau communautaire, la distanciation physique et sociale, la méfiance, la détérioration des relations sociales, la stigmatisation des malades et le rejet de leur famille sont les conséquences évoquées. Pour ce qui est des services sociaux de base, les conséquences négatives sur l'offre de service et sur le personnel de santé le manque d'équipements de protection pour le personnel de santé dans certains établissements sanitaires, le manque de personnel de santé et de police, la réaffectation du personnel de santé et des ressources, les perturbations au niveau des chaînes d'approvisionnement et des marchés agroalimentaires sont mis en exergue. Toute chose qui a entraîné un déficit d'accès à ces services chez les populations.

Le contexte COVID a induit des réactions émotionnelles au niveau psychologique et favorisé la résurgence des violences verbales et physiques au sein desdits ménages. Au niveau Communautaire, on constate une fragilisation des liens sociaux marquée par la réduction des interactions sociales entre les membres de groupes d'appartenances (famille, religion, association, etc.) et la stigmatisation des personnes infectées.

Des travaux font mention des effets néfastes sur la santé mentale des populations en général des jeunes, du personnel soignant, et des enfants, ainsi que les personnes présentant un trouble de santé mentale. Les effets fréquemment rapportés sont la peur, l'anxiété d'être infecté ou de mourir, l'insomnie, la colère, l'angoisse, l'inquiétude excessive, les inquiétudes financières.

Des établissements scolaires et universitaires sont fermés, la limitation des possibilités d'apprentissage, l'accès limité aux formes d'apprentissage alternatives, l'augmentation de la vulnérabilité des filles au mariage, au travail des enfants et à la violence sexuelle pour les adolescentes sont relevés. Toute chose qui risque de renforcer ou de créer dans le domaine de l'éducation des inégalités entre les sexes.

En plus, les travaux révèlent que la COVID-19 expose les enfants les femmes enceintes et les plus vulnérables à un risque de propagation de maladies (polio ou le tétanos), limite l'accès aux dispositifs médicaux de santé sexuelle chez les jeunes et adolescents et favorise la pratique de l'automédication et le renoncement au suivi des autres pathologies [145].

## II.8. Traitement

À travers le monde Nombreux chercheurs et spécialistes travaillent à la proposition de traitements pharmacologiques, de nouvelles informations sur l'efficacité de ceux-ci sont publiées quotidiennement. Mais, la grande majorité de ces études sont de faible qualité, souvent exemptes de groupes contrôles, et dont la méthode et les résultats n'ont pas été publiés et n'ont pas fait l'objet d'une évaluation scientifique externe [146]. Plusieurs études avec répartition aléatoire présentement en cours visent à évaluer l'efficacité de différents traitements pharmacologiques et permettront certainement d'apporter des données scientifiques claires pour le traitement de la COVID-19 [147].

Le COVID-19, comme le SRAS, induit une réponse inflammatoire exubérante qui se traduit par une détresse respiratoire dans les formes sévères (SDRA). Cette réponse inflammatoire et la sévérité des symptômes ne sont pas corrélées à la charge virale.

Le traitement comprend des mesures de réanimation, essentiellement une oxygénothérapie, un traitement antiviral et l'utilisation de traitements antiinflammatoires, depuis les corticoïdes jusqu'à des biothérapies (notamment les inhibiteurs de l'IL-6) pour traiter l'orage cytokinique. Parmi les antiviraux, le remdésivir paraît être le plus actif [148]. D'autres stratégies thérapeutiques ont été suggérées ou proposées, dans l'espoir de limiter la diffusion ou la réplication du virus. Parmi ces traitements, on peut citer la chloroquine et l'hydroxychloroquine [149]. D'autres molécules d'intérêt pourraient être les inhibiteurs de JAK. L'endocytose qui permet d'intégrer les particules virales dans les cellules fait intervenir des régulateurs de kinase, AAK1 et GAK. Le *screening* de potentiels inhibiteurs de ces molécules par un logiciel d'intelligence artificielle a permis de retenir trois molécules d'intérêt : le baricitinib, le febratinib et le ruxolitinib [150]. Le meilleur inhibiteur semble être le baricitinib, qui aurait de plus l'intérêt d'avoir une action anti-inflammatoire puissante susceptible de participer au contrôle du SRAS. Là encore, nous manquons d'études cliniques pour confirmer l'intérêt de ces molécules en pratique. D'autres stratégies sont à l'étude : des vaccins bien sûr [151], mais également l'utilisation d'inhibiteurs de l'ACE2 ou d'ACE2 soluble pour prévenir la fixation du virus sur son récepteur [152].

### II.8.1. L'oxygénothérapie

Le traitement de support respiratoire du patient avec une pneumonie à COVID-19 a fait l'objet d'une stratégie thérapeutique. Plusieurs interfaces d'administration sont disponibles et adaptées régulièrement aux besoins en oxygène du patient. En cas d'échec des mesures d'oxygénation mise en place en unité COVID, le patient est admis aux soins intensifs pour

d'autres types d'oxygénation ou de ventilation nécessitant un monitoring rapproché (OptiFlow, ventilation invasive) [153].

### II.8.2. La chloroquine-l'hydroxychloroquine

Ces deux molécules utilisées respectivement dans le traitement du paludisme et des maladies inflammatoires ont montré leur activité *in vitro* sur le virus, en bloquant son entrée dans la cellule et son endocytose par différents mécanismes [154], [155]. C'est de Chine que sont parvenues les premières informations d'efficacité clinique potentielle de la chloroquine avec amélioration radiographique, amélioration de la clairance virale et diminution de la progression de la maladie sur base de données préliminaires de 100 patients [156]. Par la suite, plusieurs études successives du groupe du Pr. Raoult [157], [158] sont venues étayer la thèse d'un effet sur la clairance virale et d'une efficacité clinique. Toutefois, ces résultats n'ont pas pu être reproduits à grande échelle et ces études ont été fortement critiquées pour leur méthodologie. Très récemment, une étude observationnelle de 1376 patients, n'a pas mis en évidence ni une efficacité de l'hydroxychloroquine (HCQ) ni un effet plus délétère sur un outcome composite (intubation ou décès toute cause) [159]. Il convient de rappeler que ces médicaments ont un risque faible de toxicité cardiaque et sont contre-indiqués en cas d'allongement de l'espace QTc [160].

### II.8.3. L'azithromycine

L'azithromycine (AZM) est un antibiotique connu pour ses propriétés anti-inflammatoires. C'est à nouveau l'équipe marseillaise de Didier Raoult qui est à l'origine de données sur une petite série sans bras comparateur suggérant une efficacité clinique et virologique (diminution de la charge virale) grâce à l'association de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine [158]. Par ailleurs, il s'agit d'une molécule qui allonge également l'espace QT chez des patients à risque (âge, antécédents cardiaques,...).

### II.8.4. Le remdesevir

Le remdesevir est un nouvel analogue nucléosidique ayant une activité *in vitro* contre le SARS-CoV-2 [154]. Il a, au départ, été utilisé pour traiter le virus Ebola mais sans succès. Ce traitement a été approuvé par la FDA début mai 2020 aux États-Unis pour des cas de pneumonie à COVID-19 sévères. Hors étude clinique, les données sur son efficacité restent contradictoires et parcellaires, à ce jour. Des premières données lors d'un usage compassionnel chez des patients atteints de formes sévères de COVID-19, ont montré une amélioration clinique chez 36 des 53 patients (68%) [161]. Selon les résultats préliminaires de l'analyse intermédiaire d'un essai international randomisé contrôlé sur 1063 malades

(*Adaptive COVID-19 Treatment Trial*, or ACTT), publiées récemment par le *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* aux Etats-Unis (non peer-review), le remdesivir en comparaison au placebo aurait un effet favorable sur le temps de récupération (sortie de l'hôpital ou fin de l'oxygéno-requérance) avec une médiane significative de 4 jours en moins [162]. A noter également une tendance, mais non significative à ce stade, à une baisse de la mortalité de 3%. Par contre, dans un essai randomisé en double aveugle en Chine portant sur 237 patients atteints de COVID-19 sévère, le délai d'amélioration clinique n'était pas statistiquement différent avec le remdesivir par rapport au placebo [163]. La mortalité à 28 jours et le temps de clairance virale étaient similaires également dans les deux groupes. Par ailleurs, le remdesivir a été arrêté précocement en raison d'événements indésirables (notamment des symptômes gastro-intestinaux, des élévations des enzymes hépatiques ou de la bilirubine et une aggravation de l'état cardio-pulmonaire) dans 12% des cas (contre 5% dans le groupe placebo). Plusieurs limites à cette étude : celle-ci a été arrêtée précocement par manque de recrutement, des thérapies concomitantes (lopinavir-ritonavir, interféron alpha-2b et / ou corticostéroïdes) ont été utilisées chez de nombreux patients de l'étude, et les groupes n'étaient pas correctement matchés avec plus de comorbidités dans le groupe remdesivir (hypertension, diabète sucré et maladie coronarienne).

#### II.8.5. Le lopinavir-ritonavir

Cet inhibiteur de protéase possède une activité *in vitro* contre le Sars-CoV [164]. Il n'a malheureusement pas fait la preuve de son efficacité contre le COVID-19, puisque dans une étude randomisée sur 199 patients, comparé au traitement standard, le temps de résolution clinique, ni la clairance virale ni la mortalité n'ont été diminuées [165]. Il faut signaler que des vastes études internationales (Discovery, Recovery, Solidarity) sont en cours dans lesquelles ces différentes molécules (Remdesivir, lopinavir/ritonavir, Hydroxychloroquine) sont évaluées.

#### II.8.6. Les anti-interleukines

Etant donné que le COVID-19 provoque une tempête cytokinique (élévations de cytokines inflammatoires comme l'IL6, des marqueurs inflammatoires comme la ferritine, la CRP ou les D-Dimères), l'idée de bloquer la cascade inflammatoire est évidemment une piste très intéressante chez les patients présentant ces signes de tempête. Le tocilizumab est un inhibiteur du récepteur de l'IL-6 utilisé dans le traitement de maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Horton, ou la maladie de Still. Dans une petite étude observationnelle (21 patients) en Chine, l'administration d'une dose unique intraveineuse de



tocilizumab s'est traduite par une amélioration clinique chez 91% des patients [166]. Une étude réalisée par l'assistance publique des hôpitaux parisiens semble promotteuse et les résultats sont attendus sous peu. Le sarilumab et le siltuximab sont d'autres anti-IL-6 en cours d'évaluation dans plusieurs études internationales.

### II.8.7. Corticostéroïdes

Une méta-analyse incluant 11 études (5 249 sujets) sur l'impact de la corticothérapie sur les résultats des personnes infectées par le SRAS-CoV-2, le SRAS-CoV ou le MERS-CoV vient récemment d'être publiée [167]. Parmi ces études, deux portaient principalement sur de l'association des corticostéroïdes et la clairance virale et 10 ont exploré l'impact des corticostéroïdes sur la mortalité, la durée d'hospitalisation, l'utilisation de la ventilation mécanique et un critère d'évaluation composite. L'utilisation de corticostéroïdes a été associée à une clairance retardée du virus avec une différence moyenne de 3,78 jours, une durée d'hospitalisation prolongée et une augmentation de l'utilisation de la ventilation mécanique. Il n'y a pas eu de réduction significative des décès avec un rapport de risque relatif (RR) = 1,07 (IC 90% = 0,81; 1,42; I2 = 80%). Cette analyse conclut donc que l'utilisation de corticostéroïdes chez les sujets infectés par le SRAS-CoV-2, le SRAS-CoV et le MERS-CoV n'est pas bénéfique, mais s'agissant (excepte pour une étude dans le SRAS-CoV) d'études observationnelles il est difficile d'exclure que la prescription de corticoïdes par les médecins ne soit en fait qu'une conséquence de la sévérité de la maladie. Wang *et al.*, quant à eux, ont démontré que chez les patients atteints de pneumonie sévère au COVID-19, de faibles doses de corticostéroïdes administrées précocement et brièvement (1- 2mg/kg/j durant 5-7 jours) étaient associées à une amélioration plus rapide des symptômes cliniques et à une amélioration scanographique des images pulmonaires [168]. Cependant, il s'agissait d'une recherche observationnelle rétrospective monocentrique avec un petit nombre de patients (n=46 dont 26 traités par corticoïdes). Aux CUSL, en plus du traitement standard par hydroxychloroquine, des corticostéroïdes (methylprednisolone 0,5 mg / kg pendant 3 à 5 jours) étaient parfois ajoutés après évaluation clinique chez les patients pour lesquels il y avait une contre-indication à l'azithromycine ou chez les patients présentant une aggravation des symptômes respiratoires et un besoin accru d'oxygène malgré le traitement initial par hydroxychloroquine. Il faut aussi mentionner que les corticoïdes inhalés, largement utilisés pour le traitement de l'asthme et d'autres maladies pulmonaires obstructives, pourraient avoir un impact bénéfique en réduisant l'expression de l'ACE2 dans les cellules bronchiques probablement en limitant la production des interférons [169].

**II.8.8. Le plasma de convalescent**

L'utilisation de plasma de patient convalescent dans le COVID-19 a été décrite dans quelques séries de cas. Une étude décrit cinq malades avec un COVID-19 sévère, sous ventilation mécanique, avec charge virale élevée, chez qui l'administration de plasma convalescent a permis de diminuer la charge virale nasopharyngée, le score de sévérité, et améliore l'oxygénation 12 jours après la perfusion [170]. Dans une autre série de six malades, qui ont reçu le plasma plus tardivement, cinq sont décédés malgré une clairance virale dans les trois jours de traitement [171].

**II.8.9. Autres médicaments****II.8.9.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

La problématique de l'usage des Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) a été médiatisée par le ministre français de la santé qui a affirmé sur Twitter que l'utilisation des AINS était responsable de l'aggravation du COVID-19. Cependant, aucune preuve scientifique n'indique que la consommation d'AINS place les patients qui ont une infection légère ou asymptomatique à risque de développer un syndrome respiratoire aigu sévère. Les personnes qui prennent des AINS pour d'autres raisons ne devraient pas cesser de le faire de peur d'augmenter leur risque de complications liées au COVID-19 [167].

Nous ne savons pas avec certitude si les AINS peuvent entraîner une aggravation des symptômes COVID-19, et les prostaglandines (PG), telles que la PGE2, la PGD2 et la prostacycline (PGI2) peuvent à la fois favoriser et limiter l'inflammation. Dans le même ordre d'idée, les patients atteints d'infections à SARS-CoV-2 cliniquement compliquées devraient-ils recevoir des AINS comme traitement ? Non. Il n'y a aucune preuve de bénéfice. Si un tel patient devait également avoir une mauvaise fonction rénale, le maintien du débit sanguin rénal devient extrêmement dépendant des PG vasodilatateurs, tels que la PGE2 et la PGI2. Une telle situation pourrait également prédisposer le patient aux complications gastro-intestinales et cardiovasculaires des AINS [172], [173].

**II.8.9.2. Suivi ambulatoire**

En principe, tous les patients non gériatriques COVID-19 seront revus en consultation 6 semaines après leur sortie de l'hôpital. Un suivi est prévu en fonction de l'évolution clinique. En cas d'hospitalisation de longue durée pour COVID-19 (post-USI), les patients pourront bénéficier d'un programme de rééducation adapté. Quels examens doivent être effectués ou sont nécessaires pour un suivi standard ? Certainement une spirométrie avec mesure de la capacité de diffusion et des volumes pulmonaires, force de serrage à la main (par manomètre),

test de marche de 6 minutes, et un CT-scan thoracique. Les anomalies biologiques sanguines et urinaires constatées durant l'hospitalisation seront contrôlées également lors de la consultation. Un suivi diététique et/ou psychologique doit être envisagé au cas par cas [153].

## **II.9. Vaccin**

Le processus de vaccination est l'approche médicale la plus efficace pour la prévention et le contrôle des maladies. Le développement et l'utilisation réussie de vaccins ont non seulement prouvé leur efficacité mais ont aussi sauvé des millions de vies chaque année et limité de grandes pertes financières notamment en matière de santé publique [174], [175]. Dans un avenir proche, les vaccins pourraient être utilisés non seulement contre les maladies infectieuses, mais aussi contre le cancer en prophylaxie et traitement, ainsi que pour l'élimination des allergènes ou de certaines maladies auto-immunes [176], [177].

Après la propagation massive de la pandémie de COVID-19, les scientifiques du monde entier ont réalisé des avancées rapides dans la mise au point de vaccins sûrs et efficaces qui contribueront à réduire les maladies, les hospitalisations et les décès associés à la COVID-19. Ces vaccins devraient contribuer de manière significative à la protection et à la promotion équitables du bien-être humain, et permettre un retour progressif aux activités sociales, économiques, professionnelles et familiales [178].

Les vaccins anti-COVID-19 ont globalement été développés en un temps record. Néanmoins, Il est évident que cette situation sanitaire a été une formidable opportunité pour lancer ces nouveaux vaccins à grande échelle [179].

### **II.9.1. Types de vaccins anti-COVID**

#### **II.9.1.1. Vaccins à base du virus entier vivant atténué**

Les vaccins vivants atténués sont préparés à partir des virus ayant perdu une partie de leur virulence, et sont capables d'induire une réponse immunitaire. L'agent infectieux est affaibli en utilisant des conditions de multiplication non appropriées. Comme le passage successifs en culture cellulaire [180], [181] ou bien par modification génique [182]. Étant donné que ces souches vaccinales sont répliquatives, elles miment parfaitement une infection virale chez le sujet vacciné, ce qui leur confère une excellente immunogénicité, en induisant une réponse immunitaire cellulaire et humorale robuste et durable nécessitant pas l'utilisation des adjuvants [181]. De plus, pour les virus respiratoires, ils peuvent être administrés par voie Intranasale ce qui permet d'induire une réponse immunitaire dans les muqueuses [182]. En revanche, ces vaccins peuvent induire des pathologies vaccinales semblables à la pathologie contre laquelle ils sont censés protéger chez les sujets immunodéprimés [181]. Il existe

actuellement deux vaccins vivants atténués au cours des essais cliniques [183]. Un vaccin vivant baptisé COVI-VAC a été développé par le seruminstitute of India en collaboration avec Codagenix (phase I d'essais cliniques). Ce vaccin est administré par voie intranasale à raison d'une dose unique [184].

#### **II.9.1.2. Vaccins à base du virus entier inactivé**

Les vaccins inactivés sont produits suite à une multiplication du virus dans une culture cellulaire (comme les cellules de Véro), par la suite les virus sont inactivés par des méthodes physiques comme la chaleur ou bien chimique en utilisant le formaldéhyde ou bien le bêta-propiolactone [185]. Ils ont donc perdu tout pouvoir répliatif, et ils sont moins immunogènes que les vaccins vivants. Ces vaccins stimulent fortement une réponse immunitaire humorale, [181] mais ils nécessitent l'utilisation des adjuvants et des rappels [185]. En revanche la structure virale peut être altérée lors de la procédure d'inactivation ce qui peut induire une stimulation de la réponse TH2 [182],[186].

#### **II.9.1.3. Vaccins protéiques sous-unitaires :**

Les vaccins protéiques sous unitaires du virus SARS CoV-2 sont formés de la protéine RBD, de la protéine S1 ou de la protéine S2, et qui sont produits par génie génétique. Ce type de vaccin induit le plus souvent la génération d'une réponse immunitaire humorale. [187] et il a une immunogénicité limitée nécessitant le recours aux adjuvants afin d'induire une réponse immunitaire plus intense puis la synthèse des anticorps neutralisants. [185]À l'heure actuelle, de nombreux vaccins anti COVID-19 protéiques sous-unitaires sont au cours des essais cliniques [182], [188].

#### **II.9.1.4. Vaccins à particules virus-like**

Les vaccins à particules virus-like (VLP « viruslikeparticle » en anglais) sont des particules vaccinales formées de protéines recombinantes sous-unitaires [189], et qui sont produits in vitro par génie génétique, dans des systèmes cellulaires qui permettent de créer des complexes protéiques de taille et de structure comparables aux particules virales, mais qui sont dépourvus de génome [181]. Le vaccin VPL du virus SARS CoV-2 exprime la protéine S à sa surface permettant la fusion de ces particules à la cellule hôte via son récepteur ACE2. Les VPL ont une structure identique au virus SARS CoV-2 mais ne contiennent pas le génome viral et ils sont non infectieux. De plus, ils sont très stables et plus sûrs [185]. Ils n'ont aucun pouvoir répliatif. En revanche, ils ont une meilleure immunogénicité que les vaccins protéiques sous unitaires classiques [181], notamment ils induisent une réponse immunitaire humorale et cellulaire [190]. De plus les vaccins VPL activent directement les

lymphocytes B [191]. Leur immunogénicité reste inférieure aux vaccins vivants et ce qui impose des injections initiales multiples [181].

#### **II.9.1.5. Les vaccins à acides nucléiques (ARNm, ADN)**

Les vaccins à base d'acides nucléiques (ARNm, ADN) ont suscité un vif intérêt au cours des dernières décennies en raison de leur développement rapide dans le contexte d'une pandémie ainsi que leur faible coût [192]. Contrairement aux vaccins à ADN, les vaccins à ARN ne s'intègrent pas au génome de la cellule hôte immunisée et expriment directement l'antigène correspondant dans le cytoplasme. A l'heure actuelle, il existe 6 vaccins à base d'ARNm et 5 vaccins à base d'ADN dans les essais cliniques au cours d'évaluation dans l'infection Covid-19 [193].

#### **II.9.1.6. Vaccins ARN messenger (ARNm)**

BNT162 à ARNm est un ARN messenger simple brin hautement purifié et produit par transcription *in vitro* sans cellule à partir des modèles d'ADN. Il est encapsulé dans une nanoparticule lipidique de 80 nm (fabriquée par BioNTech, Pfizer et Fosun Pharma) pour le protéger de la dégradation et favoriser sa pénétration dans la cellule. L'ARN sera directement traduit pour la protéine d'intérêt dans le cytosol après absorption dans les cellules au site de l'injection sans nécessité donc d'entrer dans le noyau. Ainsi, ce type de vaccin entraînera la production de protéines natives et repliées, conduisant à une présentation antigénique efficace et à l'activation des lymphocytes B, responsable d'une réponse immunitaire humorale et cellulaire à la fois. Les essais cliniques de phase 3 ont montré une efficacité de 95%. Il existe 4 vaccins répertoriés dans le cadre de cet essai (BNT162a1, BNT162b1, BNT162b2, et BNT162c2). Chacun présente un format et un ARNm différents. Le BNT162b2 est un ARNm à N1-méthyl-pseudouridine modifié au niveau de la N1- méthyl-pseudouridine pour diminuer l'induction d'une réponse interféron et qui code pour la protéine Spike entière du SARS-CoV2, mutée pour la conserver dans sa configuration préfusionnelle. Le grand inconvénient de ce vaccin est la nécessité de conditions particulières de transport et de conservation (moins de -80°C si flacon non ouvert). Une fois sorti du congélateur, le vaccin non ouvert peut être conservé jusqu'à 5 jours entre 2 °C et 8 °C [194]. ARNm-1273, un nouveau vaccin à base d'ARNm encapsulé dans une nanoparticule lipidique, code pour la protéine S complète et stabilisée. Deux sous unités de proline ont été incluses au sommet de l'hélice centrale de la sous unité S2. Ce vaccin a été mis au point par le laboratoire Moderna (Massachusetts, USA), qui dans un rapport récent affirmait avoir atteint une efficacité de 94,5 % dans les essais cliniques de phase 3 et a reçu l'approbation d'urgence de la FDA aux États-Unis. Les

principaux inconvénients de ce vaccin sont sa demi-vie courte, sa faible stabilité et son taux de transfection qui est 10 fois inférieur à celui des vecteurs viraux. [195] Autres vaccins à ARN : LV-SMENP-DC et CVnCoV sont en cours d'évaluation.

#### **II.9.1.7. Vaccins ADN**

Les vaccins à ADN codent pour l'antigène et pour l'adjuvant, ce qui induit une réponse immunitaire adaptative chez l'hôte. Ils sont plus stables que les vaccins à ARNm et ont également une plus grande demi-vie et une meilleure immunogénicité. -INO-4800 est un vaccin à base d'ADN plasmidique basé sur la séquence génétique du SARS-CoV-2. Il est conçu par le laboratoire Inovio Pharmaceuticals (Pennsylvania, USA) pour délivrer directement des plasmides optimisés dans les cellules par voie intramusculaire ou intradermique à l'aide d'un dispositif intelligent portable appelé Celectra. L'INO-4800 sera par la suite traduit en protéines qui induisent une réponse immunitaire à l'intérieur de l'hôte. Il fait actuellement l'objet d'essais cliniques de phase 2/3 aux États-Unis pour évaluer son innocuité, sa tolérance et son immunogénicité. Les résultats préliminaires de la phase 1 ont montré une efficacité de 94%, la production d'anticorps neutralisants et une bonne réponse immunitaire cellulaire sans effets indésirables graves [196], [197] -GX-19, un vaccin à ADN conçu par BiotechcompanyGenexine South Korean, a démontré son efficacité et sa résistance à l'infection Covid-19 chez les primates. Il fait actuellement l'objet d'essai clinique de phase 2 chez l'être humain. [198]

#### **II.9.1.8. Vaccins utilisant un vecteur**

Le vecteur est un virus recombinant [199] sans danger [200], souvent atténué afin de réduire sa pathogénicité, il est cloné par le gène codant de l'antigène viral [199]. Après son administration, il induit une réponse immunitaire dirigée contre l'antigène viral. Il existe deux types de vaccins à vecteur viral : réplicatifs et non réplicatifs. Les vecteurs qui sont utilisés sont les suivants : adénovirus, alphavirus, et herpèsvirus (pour les vaccins à vecteur non réplicatifs), virus de la rougeole, virus vésicule de la stomatite (VSV) (pour les vaccins à vecteur viral réplicatifs) [201].

#### **II.9.1.9. Vaccins à vecteur viral réplicatifs**

Ces vaccins peuvent produire dans la cellule hôte de nouveaux virions, qui vont infecter par la suite d'autres cellules hôtes induisant la production davantage d'antigènes viraux [199]. Cette approche permet une stimulation plus forte du système immunitaire [202], [203], de plus certains de ces vecteurs peuvent être administrés par voie Intranasal, ce qui pourrait déclencher une réponse immunitaire dans les muqueuses [204].

**II.9.1.10. Vaccins à vecteur viral non réplicatifs**

Le vecteur viral pénètre à l'intérieur de cellules hôtes, en produisant l'antigène vaccinal, en revanche, il n'induit pas la génération de nouveaux virions [200]. Les protéines Spike S sont synthétisées par suite et vont stimuler une réponse immunitaire dirigée contre le virus du SARS CoV-2. Cependant les réponses immunitaires vaccinales peuvent être affecté par l'immunité préexistante contre les vecteurs suite à une préexposition naturelle induisant la neutralisation de ces derniers, l'utilisation des souches rares chez l'homme ou des virus animales ou bien des virus moins immunigènes (comme le virus adéno-associé (ou AAV)) permet de résoudre ce problème. Les vecteurs qui sont utilisés au cours de cette approche sont : l'adénovirus (AdV), le virus atténué de poxvirus (Modified Vaccinia Ankara (MVA)), le virus humain parainfluenza, le virus influenza, et le virus adéno-associé (ou AAV). Ces vaccins sont administrés le plus souvent par voie intramusculaire [203].

**II.9.2. Efficacité de vaccins anti SARS CoV-2****II.9.2.1. Le vaccin Spoutnik V, Gam-COVID-Vac**

Du laboratoire russe Gamaleya, est un vaccin vecteur non réplicatif utilise comme vecteur adénovirus de type rAd26 et rAd5 dont le gène de la protéine Spike S est inséré dans le génome de l'adénovirus [204]. Une étude randomisée à double aveugle en phase 3 d'essai clinique, a été réalisée par Denis Y Logunov et al pour évaluer l'efficacité du Spoutnik V. Les résultats de cette étude montrent une efficacité de 91,4% pour prévenir l'infection par le SARS-CoV-2 [205].

**II.9.2.2. Le vaccin Moderna MRNA-1273**

Est un vaccin à ARNm qui code pour la protéine Spike S du virus SARS CoV-2 (entouré par des nanoparticules lipidiques). Une étude randomisée d'essai clinique de phase 3 a été réalisée par L.R. Baden et al a montré que le vaccin Moderna avait une efficacité de 94,1% pour prévenir les symptômes de COVID -19 et une efficacité de 100% pour prévenir les formes graves [204], [206].

**II.9.2.3. Le vaccin Pfizer/BioNtech BNT162b2**

Un vaccin à ARNm qui code pour la protéine Spike S du virus SARS CoV-2 (entouré par des nanoparticules lipidiques) [204]. Une étude randomisée d'essai clinique de phase 3 a été réalisée par Fernando P. Polack et al a montré une efficacité de 95 % contre l'infection par le SARS-CoV-2 [204], [207].

**II.9.2.4. Le vaccin à ADN AstraZeneca/Oxford**

Ou Le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) a été développé par l'Université

d'Oxford. C'est un vaccin vecteur non répliquatif utilisant un adénovirus atténué du Chimpanzé, le génome est constitué d'une séquence codante pour la protéine de spike S du virus SARS-CoV-2. Une étude randomisée a été réalisée par MerynVoysey et al a montré une efficacité de 70,4% contre l'infection par le SARS-CoV-2[204], [208].

**Tableau II.05** : Efficacité de vaccins anti SARS CoV-2

<b>Nom du vaccin</b>	<b>Type du vaccin</b>	<b>Développeur</b>	<b>Efficacité</b>
Comirnaty, BNT162b2	Vaccin à base d'ARNm	Pfizer, BioNTech ; Fosun Pharma	95% [207]
Moderna mRNA-1273	Vaccin à base d'ARNm	Moderna, U.S. Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA), National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	94.5% [206]
CoronaVac	Vaccin inactivé	Sinovac	49.6% [209]
BBIBP-CorV	Vaccin inactivé	Beijing Institute of Biological Products; China National Pharmaceutical Group (Sinopharm)	80.7% [210]
Covaxin	Vaccin inactivé	Bharat Biotech, Indian Council of Medical Research (ICMR)	81% [211]



AstraZeneca, AZD1222	Vaccin vecteur non répliatif (adénovirus)	AstraZeneca, University of Oxford	70,4% [208]
Sputnik V, Gam-COVID-Vac	Vaccin vecteur non répliatif (adénovirus Ad5 et Ad26)	Gamaleya Research Institute, Contract Research and Development Acellena Drug	91,4% [205]
Janssen 78436735	Vaccin vecteur non répliatif (adénovirus)	Janssen Biotech Inc.— Janssen Pharmaceutical Company of Johnson & Johnson	66% [212]

Enfin, nous rappelons que l'efficacité du vaccin ne peut être évaluée chez les personnes de moins de 18 ans, immunodéficiences et chez les personnes en phase d'incubation ou après exposition. De plus, le recul elle était encore trop limitée dans les tests pour pouvoir en déduire la durée de protection et sur la grosse transmission du virus [178].

## II.10. Des nouveaux variantes

Ces variantes, ou plutôt mutants, du virus Sars-CoV-2 agent de la Covid-19 sont désignés sous le nom de pays de leur première apparition : anglais, sud-africain, brésilien. Comme tous les virus, il subit des mutations spontanées, a rappelé l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [213].

### II.10.1. Définition de Variant

Sous-type de virus dont le génome diffère par une ou plusieurs mutations par rapport au virus de référence. Au sens strict du terme, un variant du SRAS-CoV-2 se distingue par plusieurs mutations qui modifient ses propriétés biologiques comparativement à la souche de référence (Wuhan-Hu-1) isolée en Chine en décembre 2019 (ex. : une plus grande transmissibilité) [214].

### II.10.2. Définition de Mutation

Tout changement dans la séquence génétique du virus qui se produit lors de sa multiplication dans une cellule hôte. Il est à noter que les mutations dans le génome du virus

peuvent être silencieuses ou entraîner un remplacement, une insertion ou une délétion d'un ou plusieurs acides aminés dans les protéines virales. En règle générale, ces changements n'ont pas d'effet sur les propriétés biologiques du virus (ex. : la contagiosité ou la virulence). La fréquence d'une nouvelle mutation au sein d'une population virale est influencée, entre autres, par la sélection naturelle et les événements de transmission [215].

### II.10.3. Définition Lignée

Un ensemble de virus descendants d'une même souche virale ancestrale. Les éléments qui suggèrent que des séquences virales forment une nouvelle lignée sont, entre autres, la monophylie (ancêtre commun), le regroupement dans une des branches de l'arbre phylogénétique global, les données épidémiologiques, l'introduction dans une nouvelle région géographique et la présence d'une ou plusieurs mutations caractéristiques [216]. La nomenclature Pangolin est recommandée par le Réseau canadien de génomique COVID-19 (RCanGéCO ou CanCOGen en anglais) [217] pour désigner les lignées des variantes d'intérêt.

Des mutations ont été signalées à l'OMS [218], isolées au Royaume-Uni, en Afrique du Sud, au Brésil, ayant en commun la même mutation, associées à l'augmentation de cas de Covid-19. Des études ont montré que les mutants ont tendance à se propager plus vite car plus transmissibles ou plus infectieux, mais ne semblent pas causer une maladie plus grave ou une mortalité plus élevée ou des symptômes différents de ce qu'on voit depuis le début de la pandémie. Ces mutés ne semblent pas se comporter différemment, provoquant une maladie assez similaire [213].

Le Conseil scientifique a produit plusieurs notes ou avis sur les **variants d'intérêt** depuis fin décembre 2020. La plupart ont été consacrés au **variant UK** (variant B.1.1.7 dit « britannique ») et à ses conséquences sur la crise sanitaire en France et en Europe. Plus récemment, deux notes d'alerte ont été consacrées aux **variants SA** (B.1.351 dit « sud-africain ») et **BR-P1** (B.1.1.28 dit « brésilien »). Par ailleurs, le 23 avril 2021, le Conseil scientifique a rendu une note d'éclairage à propos du **variant B.1.617 dit « indien »** avec les premières données dont on disposait à cette date [219].

# **CONCLUSION**

## Conclusion

---

### Conclusion

Le monde est aux prises avec une pandémie mondiale inédite. Le COVID-19, qui a balayé les pays et les continents, a provoqué des bouleversements sociaux, des dommages économiques et des souffrances humaines inimaginables. Mais si la propagation de la crise actuelle est sans précédent, le nouveau coronavirus fait suite à un certain nombre de maladies apparues au cours des dernières décennies, telles que le virus Ebola, le Sida, le SRAS, la grippe aviaire et la grippe porcine. Toutes sont d'origine animale - et il est de plus en plus évident que la surexploitation de la nature par l'humanité est l'un des facteurs de la propagation de nouvelles maladies.

Si la COVID-19 se propage dans votre communauté, protégez-vous en prenant quelques précautions simples, comme maintenir une distance physique avec autrui, porter un masque, bien ventiler les pièces, éviter les rassemblements, vous laver les mains, et tousser dans votre coude replié ou un mouchoir. Suivez les recommandations locales là où vous vivez et travaillez, mais généralement le contrôle de la pandémie COVID-19 est repose en grande partie sur L'espoir de vaccination. Celle-ci fait appel à divers vaccins développés avec une rapidité et une ingéniosité rarement égalée. Ces vaccins ont pour but de susciter une réponse immunitaire, essentiellement contre la protéine Spike (S). La raison la plus importante de l'incapacité à lutter contre l'épidémie jusqu'à présent est que l'on ne connaît toujours pas l'origine exacte du SARS-CoV-2 ni les circonstances des premières contaminations humaines. La dernière enquête effectuée en Chine par des experts de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) confirme qu'il s'agit probablement d'une zoonose mais le réservoir animal de ce virus n'a toujours pas été identifié, la chauve-souris restant la principale espèce incriminée. Les données actuelles ne permettent d'émettre que des hypothèses sur l'origine animale de la Covid-19 et sur la persistance des variants dominants du SARS-CoV-2 dans le futur.

Comme perspectives, Afin d'éradiquer cette nouvelle maladie (la maladie covid-19), on propose : L'identification de l'origine exacte de virus qui a provoqué une pandémie mondiale (la maladie covid-19), La réalisation des autres mesures et précautions nécessaires pour s'adapter et coexister avec la maladie , La recherche des développements du vaccin pour stopper une vague pandémique et être valide à des nouvelles variantes et les raisons de l'émergence de nouvelles variantes et comment il mute.

## Résumé

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie infectieuse due à un coronavirus découvert récemment d'origine animal. Ce nouveau virus est nommé SARS-CoV-2 .qui apparu en Chine en décembre 2019. Il est très contagieux et s'est transmis à de nombreuses personnes rapidement dans la plupart des pays, et sur tous les continents, c'est ce qu'on appelle une pandémie.

Les symptômes principaux de cette pandémie sont la fièvre ou la sensation de fièvre et des signes de difficultés respiratoires. Pour le diagnostic se fait en premier lieu par le médecin et des examens complémentaires peuvent permettre de savoir si j'ai eu le COVID 19.

À travers le monde, la pandémie de COVID-19 a des implications sans précédent, tant sur le plan humain qu'économique. Collectivement, la disponibilité de vaccins sûrs et efficaces contre ce virus, les technologies de diagnostic et les thérapeutiques spécialisées, de même que l'adhésion aux mesures de santé publique et sociales et la prévention contre toute nouvelle infection zoonotique sont autant de recours qui contribuent à sauver des vies.

**Mots clés :** La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), coronavirus, SARS-CoV-2, nouveau virus, la pandémie.

## Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by a recently discovered coronavirus of animal origin. This new virus is named SARS-CoV-2, which appeared in China in December 2019. It is very contagious and has spread to many people and quickly in most countries, and on all continents. We call it a pandemic.

The main symptoms of this pandemic are fever or a feeling of fever and signs of difficulty breathing. The diagnosis is made first by the doctor and further examinations can tell if I have had COVID 19.

Across the world, the COVID-19 pandemic has unprecedented implications, both human and economic. Collectively, the availability of safe and effective vaccines against this virus, diagnostic technologies and specialized therapies, as well as adherence to public health and social measures and prevention against any new zoonotic infection are all helpful remedies. to save lives.

**Key words:** Coronavirus disease 2019 (COVID-19), coronavirus, SARS-CoV-2, new virus, pandemic.

## ملخص

مرض فيروس كورونا 2019 (كوفيد-19) هو مرض معد يسببه فيروس كورونا تم اكتشافه مؤخرًا من أصل حيواني. هذا الفيروس الجديد يسمى SARS-CoV-2 ، والذي ظهر في الصين في ديسمبر 2019. إنه معدى للغاية وقد انتشر إلى العديد من الأشخاص بسرعة في معظم البلدان ، وفي جميع القارات ، يطلق عليه اسم الوباء .

تتمثل الأعراض الرئيسية لهذا الوباء في الحمى أو الشعور بالحمى و صعوبة التنفس. يتم التشخيص أولاً من قبل الطبيب ويمكن أن توضح الفحوصات الإضافية ما إذا كنت قد أصبت بـ كوفيد-19 .

في جميع أنحاء العالم، كان لوباء (كوفيد-19) آثار غير مسبوقه، بشرية واقتصادية. و بشكل جماعي، فإن توافر اللقاحات الآمنة والفعالة ضد هذا الفيروس، وتقنيات التشخيص والعلاجات المتخصصة، وكذلك الالتزام بالصحة العامة والتدابير الاجتماعية والوقاية من أي عدوى حيوانية جديدة، كلها علاجات مساهمة لإنقاذ الأرواح.

**الكلمات المفتاحية :** مرض فيروس كورونا 2019 ( كوفيد-19) ، فيروس كورونا، SARS-CoV-2 ، الفيروس الجديد ، الوباء .

N°	Références bibliographiques
[1]	<b>Last JM.</b> <i>A dictionary of epidemiology</i> . 4 ed. New York: Oxford University Press.
[2]	<b>Sardon, J-P.</b> "De la longue histoire des épidémies au Covid-19." <i>Les analyses de Population &amp; avenir</i> (2020).
[3]	<b>Samaké, D., et al.</b> "La COVID-19 à Mopti: Aspects épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif." (2021).
[4]	<b>Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, et al.</b> SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. 395(10228):949–50 <i>Lancet</i> (2020).
[5]	<b>Gendron, N. David M Smadja,</b> Covid-19: une maladie vasculaire associée à une coagulopathie université de paris, - <i>Biologiste infos</i> n°107. Septembre-Octobre (2020).
[6]	<b>De Montigny, C.</b> "Identification des sous-groupes d'individus les plus à risque de mortalité chez les cas confirmés de la COVID-19 au Québec." Page 13, 16. (2021).
[7]	La crise économique due au coronavirus. <a href="https://www.lacroix.com/Economie">https://www.lacroix.com/Economie</a> .
[8]	<b>MERAH, F, et al.</b> "Stratégies vaccinales contre le SARS CoV-2." <i>REVUE ALGERIENNE D'ALLERGOLOGIE</i> 6.2: 8-22. (2021).
[9]	<b>Abdelmalek, R.</b> "Covid-19, chroniques d'une pandémie annoncée Covid-19,
[10]	<b>SFEPM.</b> Virus, coronavirus, Homme, faune sauvage et Chiroptères : quelles (premières) leçons tirer de la pandémie sur notre relation à la nature ? Mammifères sauvages n°79 – supplément – avril (2020).
[11]	<b>Kahn, J.S.; McIntosh, K.</b> History and recent advances in coronavirus discovery. <i>Pediatr. Infect. Dis. J.</i> 24, S223–S227. (2005).
[12]	<b>Lai, M.M.; Perlman, S.; Anderson, L.</b> Coronaviridae. In <i>Fields Virology</i> ; Knipe, D.M., Howley, P.M., Eds.; LippincottWilliams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, ; Volume 1, pp. 1305–1318. (2007)
[13]	<b>Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., Haagmans, B. L., Lauber, C., Leontovich, A. M., Neuman, B. W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L. L. M., Samborskiy, D. V., Sidorov, I. A., Sola, I., Ziebuhr, J., &amp; Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses.</b> The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2.

	<i>Nature Microbiology</i> , 5(4), 536-544. (2020).
[14]	<b>WHO.</b> Summary of Probable SARS Cases with Onset of Illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Available online: <a href="https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/">https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/</a> (accessed on 10 March (2020)).
[15]	<b>Guan, Y.; Zheng, B.; He, Y.; Liu, X.; Zhuang, Z.; Cheung, C.; Luo, S.; Li, P.; Zhang, L.; Guan, Y.</b> Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. <i>Science</i> .302, 276–278. (2003).
[16]	<b>Cui, J.; Li, F.; Shi, Z.-L.</b> Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. <i>Nat. Rev. Microbiol.</i> 17,181–192. (2019).
[17]	<b>Zaki, A.M.; Van Boheemen, S.; Bestebroer, T.M.; Osterhaus, A.D.; Fouchier, R.A.</b> Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. <i>N. Engl. J. Med.</i> 367, 1814–1820. (2012).
[18]	<b>WHO.</b> MERS Situation Update, Available online: <a href="http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html">http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html</a> (accessed on 11 March 2020). January (2020).
[19]	<b>Chu, D.K.; Hui, K.P.; Perera, R.A.; Miguel, E.; Niemeyer, D.; Zhao, J.; Channappanavar, R.; Dudas, G.; Oladipo, J.O.; Traoré, A.</b> MERS coronaviruses from camels in Africa exhibit region-dependent genetic diversity. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , 115, 3144–3149. (2018).
[20]	<b>Lau, S.K.; Li, K.S.; Tsang, A.K.; Lam, C.S.; Ahmed, S.; Chen, H.; Chan, K.-H.; Woo, P.C.; Yuen, K.-Y.</b> Genetic characterization of Betacoronavirus lineage C viruses in bats reveals marked sequence divergence in the spike protein of pipistrellus bat coronavirus HKU5 in Japanese pipistrelle: Implications for the origin of the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. <i>J. Virol</i> , 87, 8638–8650. (2013).
[21]	<b>Dudas, G.; Rambaut, A.</b> MERS-CoV recombination: Implications about the reservoir and potential for adaptation. <i>Virus Evol.</i> 2. (2016).
[22]	<b>Wang, Y.; Liu, D.; Shi, W.; Lu, R.; Wang, W.; Zhao, Y.; Deng, Y.; Zhou, W.; Ren, H.; Wu, J.</b> Origin and possible genetic recombination of the Middle East respiratory syndrome coronavirus from the first imported case in China: Phylogenetics and coalescence analysis. <i>MBio</i> , 6, e01280-15. (2015).



[23]	<b>Raj, V.S.; Mou, H.; Smits, S.L.; Dekkers, D.H.; Müller, M.A.; Dijkman, R.; Muth, D.; Demmers, J.A.; Zaki, A.; Fouchier, R.A.</b> Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. <i>Nature</i> , 495, 251–254. (2013).
[24]	<b>Luo, C.-M.; Wang, N.; Yang, X.-L.; Liu, H.-Z.; Zhang, W.; Li, B.; Hu, B.; Peng, C.; Geng, Q.-B.; Zhu, G.-J.</b> Discovery of novel bat coronaviruses in south China that use the same receptor as Middle East respiratory syndrome coronavirus. <i>J. Virol</i> , 92, e00116-18. (2018).
[25]	<b>Qing Y, Bili W, Jianhua M, S et al.</b> Epidemiological analysis of COVID-19 and practical experience from China. <i>J Med Virol</i> :25813.doi :10.1002/jmv.25813. (2020).
[26]	<b>Wu Y, Ho W, Huang Y, et al.</b> SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. <i>Lancet</i> ; 395(10228) :949-950. Doi :10.1016/S0140 6736(20)30557-2. (2020).
[27]	<b>Zhou, P.; Yang, X.-L.; Wang, X.-G.; Hu, B.; Zhang, L.; Zhang, W.; Si, H.-R.; Zhu, Y.; Li, B.; Huang, C.-L.</b> A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. <i>Nature</i> , 579, 270–273. (2020).
[28]	COVID 19, Africa CDC dashboard. Available at : <a href="https://africacdc.org/covid-19/">https://africacdc.org/covid-19/</a> Consulté le 15 octobre (2020).
[29]	<b>Public health emergency</b> of international concern over the global outbreak of novel coronavirus declared by WHO. Available at: <a href="https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-statement-on-ihr-emergencycommittee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)">https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-statement-on-ihr-emergencycommittee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)</a> . Consulté le 15 octobre (2020).
[30]	<b>Fehr, A.R.; Perlman, S.</b> Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. <i>Methods Mol. Biol</i> , 1282, 1–23. (2015).
[31]	<b>Woo, P.C.; Huang, Y.; Lau, S.K.; Yuen, K.Y.</b> Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. <i>Viruses</i> ,2, 1804–1820. (2010).
[32]	<b>Ashour, H.M.; Elkhatib, W.F.; Rahman, M.M.; Elshabrawy, H.A.</b> Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. <i>Pathogens</i> , 9, 186. (2020).
[33]	<b>HELMY, Yosra A., FAWZY, Mohamed, ELASWAD, Ahmed, et al.</b> The COVID-19 pandemic: a comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnosis, treatment, and control. <i>Journal of clinical medicine</i> , vol. 9, no 4, p. 1225. (2020).

[34]	<b>Lu, R. ; Zhao, X. ; Li, J. ; Niu, P. ; Yang, B. ; Wu, H. ; Wang, W. ; Song, H. ; Huang, B. ; Zhu, N. ; et al.</b> Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. <i>Lancet</i> , 395, 565–574. 395:565-74.(2020).
[35]	<b>Letko, M.; Marzi, A.; Munster, V.</b> Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. <i>Nat. Microbiol.</i> 1–8. (2020).
[36]	<b>BOUZIDI, Basma.</b> Enquête de la séro prévalence Covid 19 chez les donneurs de sang dans la région Marrakech-Safi. (2020).
[37]	<b>WWF international</b> érosion de la nature et émergence de pandémies Protéger la santé des humains et de la planète (2020).
[38]	<b>Zhang T, Wu Q, Zhang Z.</b> Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. <i>Curr Biol.</i> 2020;30(76):1346-51.e2. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.cub.03.022">https://doi.Org/10.1016/j.cub.03.022</a> . (2020).
[39]	<b>Zhou P, Yang XL, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si H-R, Zhu Y, LI B, Huang C-L, Chen H-D, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang R-D, Liu M-Q, Chen Y, Shen X-R, Wang X, Zheng X-S, Zhao K, Chen Q-J, Deng F, Liu L-L, Yan B, Zhan F-X, Wang Y-Y, Xiao G-F, Shi Z-L.</b> A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. <i>Nature.</i> 579: 270-86. Doi: <a href="https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7">https://doi.Org/10.1038/s41586-020-2012-7</a> . (2020).
[40]	<b>Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS).</b> COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). Folha Informativa, 2020. Atual. 17 abr. Disponível em: <a href="https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&amp;view=article&amp;id=6101:coronavirus-19&amp;Itemid=875">https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&amp;view=article&amp;id=6101:coronavirus-19 &amp;Itemid=875</a> . (2020).
[41]	<b>Team NCPERE.</b> Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China. <i>China CDC Weekly</i> , 2(8): 113-22. (2020).
[42]	<a href="https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/coronavirus-covid-19-18585">https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/coronavirus-covid-19-18585</a>
[43]	Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention;(2020). Accessible ici: <a href="http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html">www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html</a> (consulté le 1 juil. 2020).

[44]	<b>Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al.</b> Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 ; 395: 1417-8. <i>Lancet</i> (2020).
[45]	<b>Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al.</b> Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. <i>Thromb Res</i> ;191: 145-7. (2020).
[46]	<b>Long B, Brady WJ, Koyfman A, et al.</b> Cardiovascular complications in COVID-19.; 38: 1504-07. <i>Am J Emerg Med</i> (2020).
[47]	<b>Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, et al.</b> Multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic: a case series. <i>J Pediatric Infect Dis Soc</i> ; 9: 393-8. (2020).
[48]	<b>Mao L, Jin H, Wang M, et al.</b> Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. <i>JAMA Neurol</i> ; 77:683-90. (2020).
[49]	<b>Spinato G, Fabbris C, Polesel J.</b> Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. <i>JAMA</i> ; 323: 2089-2090. (2020).
[50]	<b>Mousavizadeh L, Ghasemi S.</b> Genotype and phenotype of COVID-19: their roles in pathogenesis. <i>J Microbiol Immunol Infect</i> (2020). <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022">http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022</a>
[51]	<b>Jean-Daniel Lelièvre, Agnès Gautheret-Dejean, Karine Petitprez, Sophie Tchakamian.</b> Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS- CoV-2. © Haute Autorité de santé –ISBN : 978-2-11-155666-9. Novembre ( 2020 )
[52]	<b>Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M.</b> Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2.; 19:100682. <i>Gene Rep</i> (2020). <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100682">http://dx.doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100682</a>
[53]	<b>Jungreis I, Sealfon R, Kellis M.</b> Sarbecovirus comparative genomics elucidates gene content of SARS-CoV-2 and functional impact of COVID-19 pandemic mutations. <i>BioRxiv</i> (2020). <a href="http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.06.02.130955">http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.06.02.130955</a>
[54]	<b>Chen WH, Hotez PJ, Bottazzi ME.</b> Potential for developing a SARS-CoV receptor- binding domain (RBD) recombinant protein as a heterologous human vaccine against coronavirus infectious disease (COVID)-19. <i>Hum Vaccin Immunother</i> (2020);16 (6) :1239-42. <a href="http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2020.1740560">http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2020.1740560</a>

[55]	<b>LARBI, Pr Abid, WAHIBA, Pr Amhis, ZINE-CHARAF, Pr Amir, et al.</b> Journal Universitaire Médical d'Alger 1 (JUMA).
[56]	<b>WHO.</b> <i>Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).</i> <a href="https://www.who.int/publications-detail-redirect/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)">https://www.who.int/publications-detail-redirect/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)</a> . fevrier 28, <b>(2020d)</b> .
[57]	<b>Rothman, K. J.</b> <i>Epidemiology: An Introduction.</i> Oxford University Press. <b>(2012)</b> .
[58]	<b>Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y, et al.</b> Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. <i>Emerg Infect Dis.</i> 26 :1320-3. <b>(2020)</b> .
[59]	<b>Luo L, Liu D, Liao X, Wu X, Jing Q, Zheng J, et al.</b> Modes of contact and risk of transmission in COVID-19 among close contacts (pre-print). <i>MedRxiv.</i> doi :10.1101/2020.03.24.20042606. <b>(2020)</b> .
[60]	Infection Prevention and Control of Epidemic-and Pandemic-prone Acute Respiratory Infections in Health Care. Genève : Organisation mondiale de la Santé. <b>(2014)</b> (disponible à l'adresse <a href="https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112656/9789241507134_eng.pdf;jsessionid=41AA684FB64571CE8D8A453C4F2B2096?sequence=1">https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112656/9789241507134_eng.pdf;jsessionid=41AA684FB64571CE8D8A453C4F2B2096?sequence=1</a> ).
[61]	<b>WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Transmission_modes/.3.</b> <b>(2020)</b> .
[62]	Conseils sur le port du masque dans le cadre de la COVID-19. Orientations provisoires. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; <b>(2020)</b> (disponible à l'adresse : <a href="https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332448/WHO-2019-nCov-IPC_Masks-2020.4-fre.pdf?sequence=1&amp;isAllowed=y">https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332448/WHO-2019-nCov-IPC_Masks-2020.4-fre.pdf?sequence=1&amp;isAllowed=y</a> ).
[63]	<b>Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al.</b> Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. <i>N Engl J Med.</i> ; 382 :1564-7. <b>(2020)</b>
[64]	<b>Chia PY,</b> for the Singapore Novel Coronavirus Outbreak Research T, Coleman KK, Tan YK, Ong SWX, Gum M, et al. Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients. <i>Nat Comm</i> ; 11(1). <b>(2020)</b> .
[65]	<b>Guo Z-D, Wang Z-Y, Zhang S-F, Li X, Li L, Li C, et al.</b> Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. <i>Emerg Infect Dis.</i> 26(7). <b>(2020)</b> .

[66]	<b>Zhou J, Otter J, Price JR, Cimpeanu C, Garcia DM, Kinross J, et al.</b> Investigating SARS-CoV-2 surface and air contamination in an acute healthcare setting during the peak of the COVID-19 pandemic in London (pre-print). MedRxiv. doi: 10.1101/2020.05.24.20110346. (2020).
[67]	<b>Ma J, Qi X, Chen H, Li X, Zhan Z, Wang H, et al.</b> Exhaled breath is a significant Source of SARS-CoV-2 emission (pre-print).MedRxiv. 10.1101/2020.05.31.20115154. (2020).
[68]	<b>Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al.</b> Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. JAMA. 323(16) :1610-1612. (2020).
[69]	Taskforce for the COVID-19 Cruise Ship Outbreak, Yamagishi T. Environmental sampling for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) during a coronavirus disease (COVID-19) outbreak aboard a commercial cruise ship (pre-print). MedRxiv. (2020).
[70]	<b>Döhla M, Wilbring G, Schulte B, Kümmerer BM, Diegmann C, Sib E, et al.</b> SARS- CoV-2 in environmental samples of quarantined households (pre-print). MedRxiv. doi : 10.1101/2020.05.02.20088567. (2020).
[71]	<b>Cheng VCC, Wong SC, Chen JHK, Yip CCY, Chuang VWM, Tsang OTY, et al.</b> Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. Infect Control Hosp Epidemiol ; 41: 493-8. (2020).
[72]	<b>Matson MJ, Yinda CK, Seifert SN, Bushmaker T, Fischer RJ, van Doremalen N, et al.</b> Effect of Environmental Conditions on SARS-CoV-2 Stability in Human Nasal Mucus and Sputum. Emerg Infect Dis ; 26(9). (2020).
[73]	<b>Pastorino B, Touret F, Gilles M, de Lamballerie X, Charrel RN.</b> Prolonged Infectivity of SARS-CoV-2 in Fomites. Emerg Infect Dis ; 26(9). (2020).
[74]	<b>Zheng, S., Fan, J., Yu, F., Feng, B., Lou, B., Zou, Q., Xie, G., Lin, S., Wang, R.,Yang, X., Chen, W., Wang, Q., Zhang, D., Liu, Y., Gong, R., Ma, Z., Lu, S., Xiao, Y., Gu, Y.,... Liang, T. (2020).</b> Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARSCoV-2 in Zhejiang province, China, :Retrospective cohort study. <i>BMJ (ClinicalResearch Ed.)</i> ,369,m1443. <a href="https://doi.org/10.1136/bmj.m1443">https://doi.org/10.1136/bmj.m1443</a> . January-March (2020).

[75]	<b>WHO.</b> <i>Transmission du SARS-CoV-2 – Implications pour les précautions visant à prévenir l’infection.</i> (2020h) <a href="https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333340/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Transmission_modes-2020.3-fre.pdf">https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333340/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Transmission_modes-2020.3-fre.pdf</a>
[76]	<b>Agence ontarienne de protection et de promotion de la santé</b> (Santé publique Ontario). <i>Les voies de transmission de la COVID-19 : ce que nous savons jusqu’à présent</i> , Toronto (Ontario). Imprimeur de la Reine pour l’Ontario, (2020).
[77]	<b>Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).</b> 16-24 February (2020). <a href="https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)">https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)</a> .
[78]	<b>Deluzarche C,</b> Coronavirus chinois : la période d’incubation pourrait atteindre 24 jours, futura-sciences, 11 février (2020).
[79]	<b>Chen N, Zhou M, Dong X et al.</b> Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. <i>Lancet</i> ; 395 :507 <sup>e</sup> 13... . (2020).
[80]	<b>Huang C, Wang Y, Li X et al.</b> Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China ; 395: 497-506. <i>Lancet</i> (2020).
[81]	<b>Wang D, Hu B, Hu C et al.</b> Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. <i>Epidemiol Health</i> ; 42:e2020006. (2020).
[82]	<b>Yin Y, Wunderink RG.</b> MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. <i>Respirology</i> 2018; 23: 130-37;395:507e13. (2020)
[83]	<b>Ryu S, Chun BC.</b> An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. <i>Epidemiol Health</i> ; 42:e2020006. (2020).
[84]	<b>Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al.</b> Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. <i>MedRxiv.</i> (2020) Feb 9 (sous presse).
[85]	<b>Verity R, Okell LC, Dorigatti I et al.</b> Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. <i>Lancet Infect Dis.</i> ; S14733099 (20)30243-7. (2020).
[86]	<b>Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al.</b> Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. <i>JAMA Intern Med</i> :e200994, (2020)

	<a href="http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994">http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994</a> .
[87]	<b>Wang, D.; Hu, B.; Hu, C.; Zhu, F.; Liu, X.; Zhang, J.; Wang, B.; Xiang, H.; Cheng, Z.; Xiong, Y.; et al.</b> Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. <i>JAMA</i> , 323, 1061–1069. (2020).
[88]	<b>WHO.</b> Coronavirus Disease (COVID-19) Technical Guidance: Laboratory Testing for 2019-nCoV in Humans. Available online: <a href="https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance">https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance</a> (accessed on 12 March 2020).
[89]	<b>Wu Z, McGoogan JM.</b> Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. <i>JAMA</i> . Feb 24.doi: 10.1001/ jama.2020.2648. (2020).
[90]	Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States FM, 2020. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Rep</i> ;69: 382–386. DOI: (2020). <a href="http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2external">http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2external</a> .
[91]	<b>Amir, Imane Jamai, and Zina Lebar.</b> "Covid-19: virologie, épidémiologie et diagnostic biologique." <i>Option/Bio</i> 31.619 (2020): 15
[92]	<b>Verity R, Okell LC, Dorigatti I et al.</b> Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. <i>Lancet Infect Dis.</i> ; S14733099(20)30243-7. (2020).
[93]	<b>Communiqué du directeur général de l’OMS,</b> Organisation mondiale de la santé, 3 mars (2020).
[94]	<b>MAHIEU, Rafael et DUBÉE, Vincent.</b> Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la Covid-19. <i>Actualites Pharmaceutiques</i> , 2020, vol. 59, no 599, p. 24-26.
[95]	<b>RAHAI, Leila.</b> compléments vitaminiques et oligo éléments dans la prévention et la prise en charge de la covid-19. Thèse de doctorat. (2021).
[96]	<b>MSSS.</b> <i>Outil d’autoévaluation des symptômes de la COVID-19.</i> <a href="https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/coronavirus-2019/guide-autoevaluation-symptomes-covid-19/">https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/coronavirus-2019/guide-autoevaluation-symptomes-covid-19/</a> novembre 19, (2020d).

[97]	<b>De Montigny, Catherine.</b> "Identification des sous-groupes d'individus les plus à risque de mortalité chez les cas confirmés de la COVID-19 au Québec." (2021).
[98]	<b>POZZETTO, B., DELOLME, M., RIGAILL, J., et al.</b> Les tests de diagnostic virologique de la Covid-19. <i>Revue de Biologie Médicale/N</i> , 2021, vol. 359, no 17.
[99]	<b>Organization WH.</b> Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. [cité 10 mai (2020)]; Disponible sur: <a href="https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329">https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329</a> . (2020).
[100]	<b>Emery SL, Erdman DD, Bowen MD, Newton BR, Winchell JM, Meyer RF, et al.</b> Real-Time Reverse Transcription–Polymerase Chain Reaction Assay for SARS-associated Coronavirus. <i>Emerg Infect Dis.</i> ;10(2):311-6. févr (2004).
[101]	<b>False Negatives and Reinfections:</b> the Challenges of SARS-CoV-2 RT-PCR Testing. <i>ASM.org</i> . cite 10 mai (2020). Disponiblesur: <a href="https://asm.org/Articles/2020/April/False-Negatives-and-Reinfections-the-Challenges-ofSARS-CoV-2RT-PCR-Testing">https://asm.org/Articles/2020/April/False-Negatives-and-Reinfections-the-Challenges-ofSARS-CoV-2RT-PCR-Testing</a> .
[102]	<b>The Laboratory Diagnosis of COVID-19 Infection:</b> Current Issues and Challenges <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . cité 10 mai (2020). Disponible sur: <a href="https://jcm.asm.org/content/early/2020/04/03/JCM.00512-20">https://jcm.asm.org/content/early/2020/04/03/JCM.00512-20</a>
[103]	<b>Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al.</b> Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. <i>JAMA</i> . 11 mars(2020).
[104]	<b>Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al.</b> SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. <i>N Engl J Med</i> . 19;382(12):1177-9.(2020).
[105]	<b>Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al.</b> Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome–Related Coronavirus-2: A Narrative Review. <i>Ann Intern Med</i> [Internet]. [cité 10 mai 2020]; Disponible sur: <a href="https://annals.org/aim/fullarticle/2764737/diagnostic-testing-severe-acute-respiratory-syndrome-related-coronavirus-2-narrative">https://annals.org/aim/fullarticle/2764737/diagnostic-testing-severe-acute-respiratory-syndrome-related-coronavirus-2-narrative</a> . 13 avr (2020).
[106]	<b>GeneXpert Xpert Xpress SARS CoV2 Instructions for use.</b> Disponible sur: <a href="https://www.fda.gov/media/136314/">https://www.fda.gov/media/136314/</a> . 10 mai (2020).
[107]	<b>BERKANI, L M, BELAID, B, et DJIDJIK, R .</b> COVID-19: Outils diagnostiques au laboratoire. <i>Revue Algérienne d'allergologie</i> . Vol, , vol. 5, no 01, p. 2543-3555.



	(2020).
[108]	<b>Notomi T, Okayama H, Masubuchi et al.</b> Loop-mediated isothermal amplification of DNA. <i>Nucleic Acids Res</i> ;28(12):e63-e63. (2000).
[109]	<b>Huang P, Wang H, Cao Z et al.</b> A Rapid and specific assay for the detection of MERS-CoV. <i>Front Microbiol</i> ;9:110 (2018).
[110]	<b>Cao Z, Wang H, Wang L et al.</b> Visual detection of West Nile virus using reverse transcription loop-mediated isothermal amplification combined with a vertical flow visualization strip. <i>Front Microbiol</i> ;7:554. (2016).
[111]	<b>Chotiwan N, Brewster CD, Magalhaes et al.</b> Rapid and specific detection of Asian- and African-lineage Zika viruses. <i>Sci Transl Med</i> ; 9(388). May 03(2017).
[112]	<b>Li H, Wang X, Liu W et al.</b> Survey and visual detection of Zaire ebolavirus in clinical samples targeting the nucleoprotein gene in Sierra Leone. <i>Front Microbiol</i> ;6:1332. (2015).
[113]	<b>KOÇAK, Ferhat et MROZOVSKI, Jean-Michel.</b> La place du pharmacien dans la détection de la Covid-19. <i>Actualités pharmaceutiques</i> , (2020).
[114]	<b>Chen Y, Chan K-H, Hong C, Kang Y, Ge S, Chen H, et al.</b> A highly specific rapid antigen detection assay for on-site diagnosis of MERS. <i>J Infect</i> ; 73 (1):82-4. (2016).
[115]	<b>Lau SKP, Woo PCY, Wong BHL, Tsoi H-W, Woo GKS, Poon RWS, et al.</b> Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus Nucleocapsid Protein in SARS Patients by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. <i>J Clin Microbiol</i> .;42 (7):2884-9. juill(2004).
[116]	<b>Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al.</b> Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. <i>ACS Nano</i> .;14 (4):3822-35. 28 avr (2020).
[117]	<b>The Laboratory Diagnosis of COVID-19 Infection: Current Issues and Challenges</b> <i>Journal of Clinical Microbiology</i> . 10 mai (2020). <a href="https://jcm.asm.org/content/early/2020/04/03/JCM.00512-20">https://jcm.asm.org/content/early/2020/04/03/JCM.00512-20</a> .

[118]	<b>Diao B, Wen K, Chen J, Liu Y, Yuan Z, Han C, et al.</b> Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein. medRxiv. 13 mars.03.07.20032524. (2020).
[119]	Arrêté prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire. www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000042106233/(2020)-10-19.
[120]	Arrêté du 26 octobre 2020 modifiant l'arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire. www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042469123.
[121]	<b>Carter LJ, Garner LV, Smoot JW, Li Y, Zhou Q, Saveson CJ, et al.</b> Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. ACS Cent Sci. 591-605. 30 avr (2020).
[122]	<b>Haute Autorité de santé.</b> Cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le Sars-CoV-2. Validée par le Collège le 16 avril (2020).
[123]	<b>BERTHOLOM, Chantal.</b> Sars-CoV-2: émergence, aspects virologiques et diagnostiques. <i>Option/Bio</i> , vol. 31, no 623, p. 21. (2020).
[124]	<b>Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al.</b> Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. <i>J Med Virol.</i> 27 févr (2020).
[125]	<b>Chaolin Huang*, Yeming Wang*, Xingwang Li*, Lili Ren*, Jianping Zhao*, Yi Hu et al.</b> Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. www.thelancet.com Published online January 24, (2020). <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5">https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5</a>
[126]	<b>Tao Ai MD, Zhenlu Yang MD, Hongyan Hou, Chenao Zhan, Chong Chen, Wenzhi Lv et al.</b> Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. <i>Radiology</i>
[127]	<b>Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y.</b> (2020) Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. <i>PLoS ONE</i> 15(3): e0230548. <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230548">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230548</a> . (2020).

[128]	<b>Revel, Lederlin, Brillet, Khalil.</b> Société d’Imagerie Thoracique. <a href="http://www.sfrnet.cyim.com/rc/org/sfrnet/htm/Article/2020/20200312-150234-362/src/htm_fullText/fr/Newsletter-2-ICONO.pdf">www.sfrnet.cyim.com/rc/org/sfrnet/htm/Article/2020/20200312-150234-362/src/htm_fullText/fr/Newsletter-2-ICONO.pdf</a>
[129]	<b>Kuma, Jonas Kibala.</b> "L'économie mondiale face à la pandémie de la Covid-19: état des lieux, analyses et perspectives." (2020).
[130]	<a href="https://www.worldometers.info/coronavirus/countries">https://www.worldometers.info/coronavirus/countries</a> (consulté le 01 juillet 2020, à 14h52 GMT)
[131]	<b>Hannouna, D. Boughoufalaha, A. Hellala, H. Meziania, K. Attiga, A. L. Oubellia, K. A., ... &amp; Rahal.</b> Covid-19: Situation épidémiologique et évolution en Algérie. Revue Algérienne d’allergologie. Vol, 5(01), 2543-3555. (2020).
[132]	Operational planning guidance to support country preparedness and response. Genève : Organisation mondiale de la Santé. (2020). <a href="https://www.who.int/publications/i/item/draft-operational-planning-guidance-for-un-country-teams">https://www.who.int/publications/i/item/draft-operational-planning-guidance-for-un-country-teams</a> ).
[133]	<b>MONDIALE DE LA SANTÉ,</b> Organisation. Transmission du SARS-CoV-2: implications pour les précautions visant à prévenir l’infection: document d’information scientifique. Organisation mondiale de la Santé, (2020).
[134]	<b>Li, G., De Clercq, E.</b> Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Nat Rev Drug Discov (2020).
[135]	<b>SJÖDIN, Henrik, WILDER-SMITH, Annelies, OSMAN, Sarah, et al.</b> Only strict quarantine measures can curb the coronavirus disease (COVID-19) outbreak in Italy. Eurosurveillance, vol. 25, no 13, p. 2000280. (2020).
[136]	<b>Gouvernement du Canada.</b> À propos de la maladie à coronavirus (COVID-19). (2020). <a href="https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/a-propos-maladie-coronavirus-covid-19.html">https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/a-propos-maladie-coronavirus-covid-19.html</a> .
[137]	<b>World Health Organization (WHO).</b> Q&A on coronaviruses (COVID-19). WHO; (2020).
[138]	<b>Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS).</b> Consignes à suivre pour la personne atteinte de la COVID-19 en isolement à la maison. Gouvernement du Québec; (2020).
[139]	<b>LAPIERRE, Alexandra, FONTAINE, Guillaume, TREMBLAY, Pierre-Luc, et al.</b> La maladie à coronavirus (COVID-19): portrait des connaissances actuelles. Soins d’Urgence, vol. 1, no 1, p. 13-8. (2020).

[140]	<b>Baldwin R. et Tomiura E.</b> « Thinking ahead about the trade impact of COVID-19 », CEPR Press book edited by Baldwin R. and Weder di Mauro B. (Economics in the Time of COVID-19), ISBN: 978-1-912179-28-2, pp. 59-73. (2020).
[141]	<b>PINSHI, Christian P.</b> "Overview of COVID-19: From definition to macroeconomic spillover effects." (2021).
[142]	<b>IMF</b> , World economic outlook, updated June, (2020).
[143]	<b>L’Auteur ; IMF</b> , World economic outlook, Octobre, (2020).
[144]	<b>IMF</b> , Global Financial Stability Data (2020).
[145]	<b>Unicef.</b> "Analyse Qualitative: Maladie à Coronavirus (COVID-19) En Côte d’Ivoire Quelles Conséquences Sur Les Ménages Vulnérables et Les Services Sociaux de Base." 90.
[146]	<b>McCreary EK, Pogue JM, Pharmacists obotSoID.</b> <i>Coronavirus disease 2019 treatment: A review of early and emerging options.</i> Open Forum Infect Dis; 7(4). (2020).
[147]	<b>Bravo Jeria R, Rojas Reyes M, Franco J, Acuna M, Torres Lopez L, Rada Gr, et al.</b> Chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19: A living systematic review protocol. medRxiv (2020).
[148]	<b>Sheahan TP, Sims AC, Leist SR et al.</b> Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERSCoV. Nat Commun; 11: 222. (2020).
[149]	<b>Li C, Zhu X, Ji X et al.</b> Chloroquine, a FDA-approved Drug, Prevents Zika Virus Infection and its Associated Congenital Microcephaly in Mice. EBioMedicine ; 24 :189–94. (2020).
[150]	<b>Stebbing J, Phelan A, Griffin I et al.</b> COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. (2020).
[151]	<b>Bhattacharya M, Sharma AR, Patra P et al.</b> Development of epitope-based peptide vaccine against novel coronavirus 2019 (SARS-COV-2): Immunoinformatics approach. J Med Virol (2020).
[152]	<b>Gurwitz D.</b> Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Dev Res 202 (2020).

[153]	<b>J. De Greef, L. Pothen, H. Yildiz, W. Poncin, G. Reyhler, S. Brilot, S. Demartin, E. Lagneaux, R. Lattenist, J. Lux, G. Pierman, G. Vandercam, S. Wallemacq, A. Scohy, A. Verroken, B. Mwenge, G. Liistro, A. Froidure, C. Pilette, L. Belkhir, J-C. Yombi</b> COVID-19 : infection par le virus SARS-CoV-2
[154]	<b>Wang M, Cao R, Zhang L, et al.</b> Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. <i>Cell Research</i> ;30(3):269-271. (2020).
[155]	<b>Yao X, Ye F, Zhang M, et al.</b> In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). <i>Clin Infect Dis.</i> ciaa237. doi: 10.1093/ cid/ciaa237. (2020).
[156]	<b>Gao J, Tian Z, Yang X.</b> Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. <i>BioScience Trends.</i> 14 (1):72-73. (2020).
[157]	<b>Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al.</b> Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel non-randomized clinical trial. <i>Int J Antimicrobial Agents</i> : 105949. (2020).
[158]	<b>Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al.</b> Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. <i>Travel Med Infect Dis</i> : 101663. (2020).
[159]	<b>Geleris J, Sun Y, Platt J, et al.</b> Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19. <i>N Engl J Med.</i> May 7. doi: 10.1056/NEJMoa2012410. (2020).
[160]	<a href="https://COVID-19.sciensano.be/sites/default/files/COVID19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf">https://COVID-19.sciensano.be/sites/default/files/COVID19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf</a> . March (2020).
[161]	<b>Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al.</b> Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe COVID-19. <i>N Engl J Med</i> ; NEJMoa2007016. (2020).
[162]	<a href="https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesiviraccelerates-recovery-advanced-COVID-19">https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesiviraccelerates-recovery-advanced-COVID-19</a> accessed on April 29(2020).
[163]	<b>Wang Y, Zhang D, Du G, et al.</b> Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. <i>Lancet</i> ; doi. org/10.1016/S0140-6736 (20)31022-9. (2020).

[164]	<b>Groneberg DA, Poutanen SM, Low DE, Lode H, Welte T, Zabel P.</b> Treatment and vaccines for severe acute respiratory syndrome. <i>Lancet Infect Dis.</i> (2005); 5 (3):147-155.
[165]	<b>Cao B, Wang Y, Wen D, et al.</b> A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19. <i>N Engl J Med.</i> 2020. May 7;382 (19):1787-1799. (2005).
[166]	<b>Xu X, Han M, Li T, et al.</b> Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> Apr 29; 202005615. (2020).
[167]	<b>Li H, Chen C, Hu F, et al.</b> Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. <i>Leukemia.</i> May 5;1-9. doi: 10.1038/s41375-020-0848-3. (2020).
[168]	<b>Wang Y, Jiang W, He Q, et al.</b> Early, lowdose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. <i>medRxiv.</i> 2020.2003.2006.20032342. (2020).
[169]	<b>Maes T, Bracke K, Brusselle GG.</b> COVID-19, Asthma, and Inhaled Corticosteroids (ICS): Another Beneficial Effect of ICS? [published online ahead of print, 2020 May 21]. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2020;10.1164/ rccm.202005-1651ED. doi:10.1164/ rccm. 05-1651ED. (2020).
[170]	<b>Shen C, Wang Z, Zhao F, et al.</b> Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. <i>JAMA.</i> 323(16):1582-1589. (2020).
[171]	<b>Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, et al.</b> Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients. <i>J Infect Dis,</i> jiaa 228. doi:10.1093/infdis/jiaa228. (2020).
[172]	<b>FitzGerald GA.</b> Misguided drug advice for COVID-19. <i>Science;</i> 367 (6485):1434. (2020).
[173]	<b>Fang L, Karakiulakis G, Roth M.</b> Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? <i>Lancet Respir Med.</i> 8(4):e21. (2020).
[174]	<b>Ehreth J.</b> The global value of vaccination. <i>Vaccine;</i> 21: 596–600. (2003).
[175]	<b>Hui C, Dunn J, Morton R, et al.</b> Interventions to Improve Vaccination Uptake and Cost Effectiveness of Vaccination Strategies in Newly Arrived Migrants in the EU/EEA: A Systematic Review. <i>Int J Environ Res Public Health,</i> 15. (2018).

[176]	<b>Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V, et al.</b> Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. <i>Science</i> 359: 1156–1161. (2018).
[177]	<b>Scheibelhofer S, Thalhamer J, Weiss R.</b> DNA and mRNA vaccination against allergies. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> 29: 679–688. (2018).
[178]	Panaméricaine de la Santé, Organisation. Introduction du vaccin contre la COVID-19 : Orientations pour l'identification des groupes prioritaires et la micro-planification. Version 1, 18 janvier 2021. No. OPS/FPL/IM/COVID-19/21-0008. OPS, (2021).
[179]	<b>Mennechet, Franck, and Christian Siatka.</b> "La révolution des vaccins à ARN contre les maladies infectieuses." <i>Salles Propres</i> (2021).
[180]	<b>S. Faure,</b> « Vaccins (1/2) », <i>Actualités Pharmaceutiques</i> , vol. 52, no 527, p. 57-60, juin 2013, doi: 10.1016/j.actpha.03.024. (2013).
[181]	<b>C. Miot, C. Poli, E. Vinatier, P. Jeannin, et C. Beauvillain,</b> « Vaccins, adjuvants et réponse immunitaire post-vaccinale : bases immunologiques », <i>Revue Francophone des Laboratoires</i> , vol. 2019, no 512, p. 42-51, doi: 10.1016/S1773-035X(19)30257-6. Mai (2019).
[182]	<b>S. Chakraborty, V. Mallajosyula, C. M. Tato, G. S. Tan, et T. T. Wang,</b> « SARS-CoV-2 vaccines in advanced clinical trials: Where do we stand? », <i>Advanced Drug Delivery Reviews</i> , vol. 172, p. 314-338, doi: 10.1016/j.addr.2021.01.014. mai (2019).
[183]	« Draft landscape and tracker of COVID19 candidate vaccines ». <a href="https://www.who.int/publications/m/item/draftlandscape-of-covid-19-candidate-vaccines">https://www.who.int/publications/m/item/draftlandscape-of-covid-19-candidate-vaccines</a> 30, avr (2021).
[184]	<b>Y. Yan et al.</b> « The COVID-19 Vaccines: Recent Development, Challenges and Prospects », <i>Vaccines</i> , vol. 9, no 4, p. 349, 10.3390/vaccines9040349. (2021).
[185]	<b>M. Jeyanathan, S. Afkhami, F. Smaill, M. S. Miller, B. D. Lichty, et Z. Xing,</b> « Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies », <i>Nat Rev Immunol</i> , vol. 20, no 10, p. 615-632, doi: 10.1038/s41577-020-00434-6. (2020).
[186]	<b>J. S. Tregoning et al.</b> « Vaccines for COVID-19 », <i>Clin. Exp. Immunol.</i> , vol. 202, no 2, p. 162-192, doi: 10.1111/cei.13517. (2020).
[187]	<b>A. Chevailler et al.</b> <i>Immunologie fondamentale et immunopathologie: enseignements thématique et intégré : tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention.</i> (2018).

[188]	« Status_COVID_VAX_23April2021.pdf ». Consulté le: mai 03, 2021 <a href="https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_23April_2021.pdf">https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_23April_2021.pdf</a> . (2021).
[189]	<b>B. Bellier</b> , « Vaccins d'aujourd'hui et de demain : nouvelles technologies », Revue Francophone des Laboratoires, vol, no 417, p. 69-77, déc. 2009, doi: 10.1016/S1773-035X(09)70311-9. (2009).
[190]	<b>J. A. Malik, A. H. Mulla, T. Farooqi, F. H. Pottou, S. Anwar, et K. R. R. Rengasamy</b> , « Targets and strategies for vaccine development against SARS-CoV-2 », Biomedicine & Pharmacotherapy, vol. 137, p. 111254, doi: 10.1016/j.biopha.2021.111254. mai (2021).
[191]	<b>J. Y. Chung, M. N. Thone, et Y. J. Kwon</b> , « COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view », Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 170, p. 1, doi: 10.1016/j.addr.2020.12.011. 25, mars (2021).
[192]	<b>G. A. Poland, I. G. Ovsyannikova, S. N. Crooke, et R. B. Kennedy</b> , « SARS-CoV-2 Vaccine Development: Current Status », Mayo ClinProc, vol. 95, no 10, p. 2172-2188, doi: 10.1016/j.mayocp.2020.07.021. (2020).
[193]	<b>R. Chilamakuri et S. Agarwal</b> , « COVID-19: Characteristics and Therapeutics », Cells, vol. 10, no 2, p. 206, doi: 10.3390/cells10020206. [16] <b>A. Bhardwaj et al.</b> , « COVID-19: Immunology, Immunopathogenesis and Potential Therapies », Int Rev Immunol, p. 1-36, doi: 10.1080/08830185.2021.1883600. (2021).
[194]	<b>A. Bhardwaj et al.</b> « COVID-19: Immunology, Immunopathogenesis and Potential Therapies », Int Rev Immunol, p. 1-36, doi: 10.1080/08830185.2021.1883600. (2021).
[195]	<b>F. Wang, R. M. Kream, et G. B. Stefano</b> , « An Evidence Based Perspective on mRNA-SARS-CoV2 Vaccine Development », Med SciMonit, vol. 26, p. e924700-1-e924700-8, doi: 10.12659/MSM.924700. (2020).
[196]	<b>T. R. F. Smith et al.</b> « Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19 », Nat Commun, vol. 11, no 1, p. 2601, doi: 10.1038/s41467-020-16505-0. (2020).
[197]	<b>J. Zhao et al.</b> « COVID-19 : Coronavirus Vaccine Development Updates », Front. Immunol., vol. 11, p. 602256, doi: 10.3389/fimmu.2020.602256. (2020).
[198]	<b>S. Kochharet D. A. Salmon</b> , « Planning for COVID-19 vaccines safety surveillance », Vaccine, vol. 38, no 40, p. 6194-6198, doi: 10.1016/j.vaccine.2020.07.013. (2020).



[199]	<b>D. van Riel et E. de Wit</b> , « Next-generation vaccine platforms for COVID-19 », <i>Nat. Mater.</i> , vol. 19, no 8, p. 810-812, doi: 10.1038/s41563-020-0746-0. (2020).
[200]	<b>M. Eloit</b> , « Vaccins traditionnels et vaccins recombinants », <i>INRA Prod. Anim.</i> , vol. 11, no 1, p. 5-13, doi: 10.20870/productionsanimales.1998.11.1.3912. févr. (1998).
[201]	<b>M. Robert-Guroff</b> , « Replicating and non-replicating viral vectors for vaccine development », <i>Current Opinion in Biotechnology</i> , vol. 18, no 6, p. 546-556, déc. 2007, doi: 10.1016/j.copbio.10.010.(2007).
[202]	<b>E. Callaway</b> , « The race for coronavirus vaccines: a graphical guide », <i>Nature</i> , vol. 580, no 7805, Art. no7805, doi: 10.1038/d41586-020-01221-y. (2020).
[203]	<b>F. Krammer</b> , « SARS-CoV-2 vaccines in development », <i>Nature</i> , vol. 586, no 7830, p. 516-527, doi: 10.1038/s41586-020- 2798-3. (2020).
[204]	<b>P. Joseph Angel De Soto MD</b> , « Evaluation of the Moderna, Pfizer/BioNtech, Astrazeneca/Oxford and Sputnik V Vaccines for COVID-19 ». OSF Preprints, doi: 10.31219/osf.io/e4rqu. (2020).
[205]	<b>D. Y. Logunov et al.</b> « Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia », <i>The Lancet</i> , vol. 397, no 10275, p. 671-681, doi: 10.1016/S0140- 6736(21)00234-8. (2021).
[206]	<b>L. R. Baden et al.</b> « Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine », <i>N Engl J Med</i> , vol. 384, no 5, p. 403-416, doi: 10.1056/NEJMoa2035389. (2021).
[207]	<b>F. P. Polack et al.</b> « Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine », <i>N Engl J Med</i> , vol. 383, no 27, p. 2603-2615,doi: 10.1056/NEJMoa2034577. déc. (2020).
[208]	<b>M. Voysey et al.</b> « Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four andomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK », <i>The Lancet</i> , vol. 397, no 10269, p. 99-111, doi: 10.1016/S0140- 6736(20)32661-1. (2021).
[209]	<a href="https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2021/april/5_sage29 apr2021_critical-evidence_sinovac">https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2021/april/5_sage29 apr2021_critical-evidence_sinovac</a> . (2021).
[210]	<a href="https://cdn.who.int/media/docs/defaultsource/immunization/sage/2021/april/2_sage29 apr2021_critical-evidence_sinoph arm.pdf">https://cdn.who.int/media/docs/defaultsource/immunization/sage/2021/april/2_sage29 apr2021_critical-evidence_sinoph arm.pdf</a> . (2021).

[211]	« COVAXIN - India's First Indigenous Covid-19 Vaccine   Bharat Biotech ». (2021). <a href="https://www.bharatbiotech.com/covaxin.html">https://www.bharatbiotech.com/covaxin.html</a> .
[212]	<b>J. Ad</b> , « Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting February 26, 202 », p. 62.
[213]	<b>Dalmat, Yann-Mickael</b> . "Sars-CoV-2: histoire de mutants." Option/Bio 32.629.10. (2021).
[214]	Adapté de la définition de « variant » disponible dans la publication de Luring et Hodcroft « Genetic Variants of SARS-CoV-2—What Do They Mean? » (2021).
[215]	Adapté de la définition de « mutation », disponible sur le site Nature Education et de la publication de Luring et Hodcroft « Genetic Variants of SARS-CoV-2—What Do They Mean? » (2021).
[216]	Adapté de la définition de « lineage », disponible sur le site Nature Education et de « What factors suggest your sequences form a new lineage? » disponible sur le site PANGO lineages (2021).
[217]	Réseau canadien de génomique COVID-19 (RCanGéCO). Site Web: <a href="https://www.genomecanada.ca/fr/rcang%C3%A9co">https://www.genomecanada.ca/fr/rcang%C3%A9co</a>
[218]	<a href="https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/media-resources/science-in-5/episode-20---covid-19---variants-vaccines">https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/media-resources/science-in-5/episode-20---covid-19---variants-vaccines</a> .
[219]	<b>Bouadma, Lila</b> , Réanimatrice Simon Cauchemez, and Modélisateur Franck Chauvin. "les variants b.1.617 dits « indiens » mise a jour du 24 mai (2021) ".