

La République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de Blida 01
Faculté de médecine
Département de pharmacie



Thèse présentée en vue d'obtention du diplôme

« Docteur en PHARMACIE »

Session juillet 2021,

Intitulée de :

**Aspects virologiques, diagnostiques et
thérapeutiques de l'infection à SARS-CoV-2**

Soutenue publiquement le : 28/06/2021

Présenté par :

- BOUZABOUN Rachid
- DILMI Riad
- HAMADI Hicham

Devant le jury :

- | | | |
|------------------------|--|-----------|
| - Pr KADA Ahmed Youcef | Professeur
Université Saaad DAHLAB - BLIDA 1. | Président |
| - Dr NEMRA Abdelkader | Maitre - assistant hospitalo-universitaire
Université Benyoucef BENKHEDA - ALGER 1. | Examineur |
| - Dr ELKEBOUB Amina | Maitre - assistante hospitalo-universitaire
Université Saaad DAHLAB - BLIDA 1. | Examineur |
| - Dr MAHFOUD Mohammed | Maitre - assistant hospitalo-universitaire
Université Saaad DAHLAB - BLIDA 1. | Encadreur |



Remerciements



Tout d'abord nous remercions Allah de nous avoir donné les efforts pour arriver à ce stade de succès et de nous orienter vers la lumière de la science et du savoir.

En guise de reconnaissance, on tient à témoigner nos sincères remerciements à notre promoteur :

Dr. M. MAHFOUD

Qui a contribué de près ou de loin au bon déroulement de notre projet de fin d'étude et à l'élaboration de ce modeste travail.

On a eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et on a trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute circonstance avec sympathie et patience inépuisable.

Vos qualités humaines et professionnelles font que vous serez toujours un exemple pour nous.

Nos sincères remerciements et profondes gratitudeux aux membres du comité de jury : De faire membres de jury et de nous avoir fait l'honneur d'accepter de lire et de juger ce travail. Nous vous prions de croire en notre sincère respect et nos considérations plus profondes.

Dans l'impossibilité de citer tous les noms, nos sincères remerciements vont à tous ceux et celles, qui de près ou de loin, ont permis par leurs conseils et leurs compétences la réalisation de ce mémoire.



Dédicace

Je dédie ce modeste travail réalisé grâce à Dieu le tout puissant

À la plus belle créature que Dieu a créée sur terre

La femme la plus patiente, ma très chère mère

À mon père qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études

À mon neveu nièce wassim

À mes chers frères et soeurs

À toute ma famille

À tous mes amis et collègues

À tous ceux qui par un mot m'ont procuré du courage

À tous ceux que j'ai omis de citer

BOUZAOUH Rachid

Dédicace

Grace à Dieu le tout puissant, j'ai achevé la réalisation de ce modeste travail que je tien très chaleureusement à le dédier :

À mes parents :

Pour m'avoir soutenu durant toutes ces années.
Pour m'avoir permis d'étudier dans les meilleures conditions.
Pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez transmises.
Pour le courage et la persévérance que vous m'avez inculqués.

À mon frère et mes sœurs :

Je vous remercie d'avoir toujours été à mes cotés et j'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de ma grande affection pour vous.

À mes collègues :

Merci d'avoir contribué à la réalisation de cette thèse.

À mes amis de la fac :

Pour les bons moments passés à la fac et surtout en dehors !

À mon maître de thèse, docteur M. Mahfoud :

Pour avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse. Un grand merci pour vos conseils tout au long de l'élaboration de ma thèse.

À toutes les personnes :

Qui m'ont apporté leur soutien et transmis leurs connaissances pendant ces années d'études.

Dilmi Riad

Dédicace

Je dédie ce travail :

- * A ma chère mère, autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer l'amour, l'affection et le respect que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et ton affection depuis mon enfance et tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Puisse Dieu le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.
- * A mon cher père qui nous a quittés, J'aurais tant aimé qu'il soit présent. Allah yarhamho paix à son âme.
- * A mes sœurs et leurs enfants Alaa, mohamed athman, kamel et zhor
- * À tous les instituteurs, professeurs et enseignants qui ont contribué un jour à mon éducation et à ma formation et qui m'ont permis, par leurs efforts, d'atteindre ce niveau.
- * A mon promoteur Dr M. Mahfoud pour ses conseils et son aide, scientifique et morale. Je n'oublierai jamais son soutien dans les moments difficiles.
- * A tous mes amis.
- * A ceux qui m'ont tout donné sans rien en retour

HAMADI Hicham

Sommaire

Liste des abréviations.....	i
Listes des annexes.....	v
Liste des figures.....	vi
Liste des tableaux.....	vii
Introduction	1
Premier chapitre : Aspects virologiques	3
I. Historique	4
II. Classification	7
III. Structure virale	8
III.1 Protéines de l'enveloppe	9
III.1.1 Protéine S (spike)	9
III.1.2 Hémagglutinine-estérase (HE)	10
III.1.3 Protéine E	10
III.1.4 Protéine M	10
III.1.5 Protéine N	10
III.2 ARN génomique	11
IV. Cycle de multiplication virale du SARS-CoV-2	12
IV.1 Attachement	12
IV.2 Pénétration	13
IV.3 Décapsidation	13
IV.4 Réplication	14
IV.5 Assemblage et maturation	15
IV.6 Libération	15
Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques	17

I.	Modes de transmission	18
I.1	Transmission de l'animal à l'homme	18
I.2	Transmission interhumaine	18
I.2.1	Transmission directe	18
I.2.2	Transmission indirecte	18
I.2.3	Transmission par les liquides biologiques	19
I.2.4	Transmission verticale	19
II.	Variabilité et évolution génétique	21
II.1	Phylogénie des souches de SARS-CoV-2	21
II.2	Taux de substitution/nucléotide/génome/an	22
II.3	Mutations majeurs et impact sur la pathogénicité	23
II.4	Impact de la variabilité sur l'échappement au système immunitaire	25
II.5	Qu'en est-il des données in vivo ?	25
III.	Facteurs de risque	27
III.1	Âge	28
III.2	Sexe	28
III.3	Diabète	29
III.4	Asthme	29
III.5	Obésité	30
III.6	Hypertension artérielle	31
III.7	Femme enceinte	32
III.8	Tabagisme	33
IV.	Statistiques épidémiologiques de SARS-CoV-2	34
IV.1	Dans le monde	34
IV.2	En Asie	34
IV.2.1	Chine	34
IV.2.2	Corée du sud	35

IV.2.3	Iran	36
IV.3	En Europe	36
IV.3.1	France	36
IV.3.2	Italie	36
IV.3.3	Espagnol	37
IV.4	En Amérique	37
IV.4.1	Aux États-Unis	37
IV.5	En Afrique	38
IV.5.1	Au Maroc	38
IV.5.2	En Tunisie	39
IV.5.3	En Algérie	39
Troisième chapitre : Aspects cliniques		42
I.	Physiopathologie de SARS-CoV-2	43
I.1	Rôle paradoxal de l'ACE2	43
I.2	Tropisme respiratoire et lésions pulmonaires	44
I.3	Tropisme et lésions du tube digestif	44
I.4	Invasion hépatocytaire et lésions hépatiques	44
I.5	Neuro-invasion et lésions neurologiques	45
I.6	Tropisme rénal et néphropathie	45
I.7	Tropisme cardiaque et atteintes cardiologiques	46
I.8	Atteintes endothéliales	46
I.9	Dérégulation glycémique	46

I.10 Tropismes	47	II.	divers
immunitaire du corps contre le SARS-CoV-2	48	II.1	Réponse
Réponse antivirale immédiate	48		
II.1.1 Mécanismes de la réponse antivirale immédiate	48		
II.1.2 Évasion virale et échappement au système immunitaire	49		
II.2 Réponse immunitaire amplifiée à la seconde phase de l'infection	50		
II.2.1 Hypersécrétion cytokinique	50		
II.2.2 Lymphopénie et exhaustion lymphocytaire	51		
II.2.3 Réponse humorale	51		
III. Clinique	52		
III.1 Signes respiratoires	52		
III.2 Signes digestifs	52		
III.3 Signes cutanés	52		
III.4 Autres signes	53		
III.5 Profils cliniques évolutifs et complications	53		
Quatrième chapitre : Aspects diagnostiques	55		
I. Démarche de diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2	56		
I.1 Objectifs	56		
I.2 Indications	56		
I.3 Fiche de renseignements	56		
I.4 Prélèvements	56		
I.4.1 Modalités de réalisation de prélèvements	56		
I.4.1.1 Prélèvements rhino-pharyngés	56		
I.4.1.2 Prélèvements profonds	57		
I.4.1.4 Selles	57		
I.4.2 Quand prélever ?	58		
I.4.3 Modalités de conservation	59		
I.4.4 Modalités de transport	59		

II.	Diagnostic paraclinique	61
II.1	Signes biologiques	61
II.1.1	La numération formule sanguine (NFS)	61
II.1.2	Bilan biochimique	61
II.1.3	Bilan de crase	61
II.2	Signes radiologiques	62
II.2.1	Imagerie	62
III.	Diagnostic virologique proprement dit	66
III.1	RT-PCR	66
III.2	Tests rapides (TDR)	71
III.3	Sérologie	73
IV.	Interprétations clinique des résultats	76
	Cinquième chapitre : Aspects thérapeutiques	77
I.	Prise en charge thérapeutique	78
I.1	Traitement non spécifique	78
I.1.1	Traitement symptomatique	78
I.1.2	Anticoagulants	78
I.1.3	Antibiothérapie	78
I.2	Traitement spécifique	78
I.2.1	Antiviraux	78
I.2.1.1	Remdésivir	78
I.2.1.2	Lopinavir/ritonavir	79
I.2.1.3	Chloroquine et hydroxychloroquine	79
I.2.2	Les agents immunomodulateurs	81
I.2.2.1	Les anticorps polyclonaux	81
I.2.2.2	Les anticorps monoclonaux	81
I.2.2.3	Plasma convalescent	81

I.2.2.4	Les interférons	82
I.2.2.5	Azithromycine	82
I.2.3	Les corticostéroïdes	82
I.2.4	Autres médicaments	83
I.3	Prise en charge thérapeutique en Algérie	83
I.3.1	Flux aux urgences et orientation du patient	83
I.3.2	Le traitement selon la gravité	84
I.3.2.1	La prise en charge des formes bénignes	84
I.3.2.2	La prise en charge des formes modérées	84
I.3.2.3	La prise en charge des formes sévères et graves	85
II.	Mesures de prévention générales recommandées	86
II.1	Prévention primaire	86
II.2	La vaccination	87
II.2.1	Qu'est-ce qu'un vaccin ?	87
II.2.2	Comment les vaccins sont-ils mis au point ?	87
II.2.3	Types de vaccins	88
II.2.3.1	Les nouvelles plateformes vaccinales	88
II.2.3.2	Les plateformes vaccinales classiques	91
II.2.4	La vaccination en Algérie	93
Conclusion	95
Références bibliographiques	97
Annexes	125
Résumé	Erreur ! Signet non défini.

Liste des abréviations

Abréviations	Significations
A	Adénine
ACE2	Angiotensin Converting Enzyme 2
ACT-A	Accélérateur d'accès aux outils contre le COVID-19
ADNc	Désoxyribonucléique complémentaire
AEG	Altération de l'Etat Général
AFP	Agence France-Presse
ALAT	Alanine Amino-Transférase
AP-HP	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
ASAT	Aspartate Amino-Transférase
ARN	Acide Ribonucléique
ARNt	Acide Ribonucléique de transfert cellulaire
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CD4	Cluster de Différenciation 4
CD8	Cluster de Différenciation 8
CDC	Center for Disease Control
CK	Créatine Kinase
CMV	Cytomégalovirus
CNR	Centre National de Référence
CQ	Chloroquine
CRP	C-Réactive Protéine
CRT	Complexe Réplicase-Transcriptase
dATP	Désoxyribonucléotides Adénosine Triphosphate
dCTP	Désoxyribonucléotides Cytosine Triphosphate
dGTP	Désoxyribonucléotides Guanine Triphosphate
dTTP	Désoxyribonucléotides Thymidine Triphosphate
EASO	European Association for the Study of Obesity
ECG	Électrocardiogramme
EHU	Etablissement Hospitalier Universitaire

ELISA	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
ERGIC	Endoplasmic Reticulum/Golgi Intermediate Compartment
EUL	Emergency Use Listing
EVAg	European Virus Archive global
FDA	Food and Drug Administration
FR	Fréquence Respiratoire
G20	Groupe des vingt
GCSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GISAID	Global Initiative on Sharing All Influenza Data
GSK	GlaxoSmithKline
HCoV	Human Coronavirus
HCQ	Hydroxychloroquine
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique
HE	Hémagglutinine-Estérase
HTA	Hypertension Artérielle
IBV	Infectious Bronchitis Virus
IC	Intervalle de Confiance
ICTV	Comité International de Taxonomie des Virus
IFN	Interféron
IFNAR	Récepteur de l' IFN- α (Alpha)
Ig G	Immunoglobuline de type G
Ig M	Immunoglobuline de type M
IL	Interleukine
IMC	Indice de Masse Corporelle
IP-10	l'Interféron gamma 10 kD
IRF	Interferon Regulatory Factor
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
J	Jour
LBA	Liquide de lavage Broncho-Alvéolaire
LCR	Liquide Céphalo-Rachidienne
LDH	Lactate Deshydrogénase
LFA	Lateral Flow Assay
LSB 2	Laboratoire de Sécurité Biologique de niveau 2

LSB 3	Laboratoire de Sécurité Biologique de niveau 3
MCP-1	Protéine Chimio attractante des Monocytes 1
MDA-5	Melanoma Differentiation-Associated protein 5
MERS-CoV	Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient
MHV	Murine Hepatitis Virus
MIP - 1α	Protéine Inflammatoire des Macrophages 1- α
MyD88	Myeloid Differentiation primary-response gene 88
NFκB	Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NFS	Numération Formule Sanguine
NIH	National Institutes of Health
NK	Natural Killer
NSP	Non-Structural Proteins
NYHA	New York Heart Association
O₂	Oxygène
OC	Organ Cultures
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
ORF	Open Reading Frames
PCR	Polymerase Chain Reaction
PD-1	Programmed cell Death protein 1
PLP	ProteoLipid Protein
pH	Potentiel d'Hydrogène
PSM2	Poste de Sécurité Microbiologique de niveau 2
PNN	Polynucléaires Neutrophiles
P	Probabilité
Pp	Poly-protéines précurseurs
PRR	Pattern Recognition Receptors
RBD	Receptor Binding Domain
RBM	Receptor Binding Motif
RdRp	RNA-dependent RNA polymerase
RIG	Retinoic acid-Inducible Gene
RT	Transcriptase inverse
RT-LAMP	Amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse

qRT-PCR	quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
rRT-PCR	real time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SaO₂	Saturation en oxygène
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SPO₂	Saturation Pulsé en Oxygène
SRAS-CoV	Coronavirus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
SRAS-CoV-2	Syndrome Respiratoire Aigu Sévère Coronavirus-2
STAT-1	Signal Transducer and Activator of Transcription 1
STING	Stimulator of IFN Genes
T	Thymine
T°	Température
TA	Tension Artérielle
TACE	TNF α -Converting Enzyme
Taq polymérase	Thymus aquatus polymerase
TAT	Turn-Around-Time
TBK-1	TANK Binding Kinase 1
TDM	Tomodensitométrie
TDR-Ag	Test de Détection Rapide d'Antigènes
TGE	Transmissible Gastro-Enteritis
TIM-3	T-cell Immunoglobulin Mucin domain-3
TLR	Toll-Like Receptors
TMA	Transcription Mediated Amplification
TMPRSS2	Protéase transmembranaire à sérine 2
TNFα	Tumor Necrosis Factor-alpha
TP	Taux de Prothrombine
TRIF	TIR domain-containing adaptor inducing IFN
TRIM25	Tripartite motif containing 25
TRS	Séquences Répétées en Tandem (séquences intergéniques)
TRT	Traitement
USI	Unité des Soins Intensifs
VIH	Virus d'Immunodéficience Humaine

Listes des annexes

Annexe N°	Titre	Page
Annexe 01	Lésions de type engelure lors d'une infection avec le SARS-CoV-2.	125
Annexe 02	Éruption morbilliforme lors d'une infection par le SARS-CoV-2	126
Annexe 03	Fiche de renseignements d'un prélèvement à la recherche du SARS-CoV-2	127
Annexe 04	Prélèvement à visé diagnostique au niveau nasopharyngé	129
Annexe 05	Le test salivaire pour SARS-CoV-2	130
Annexe 06	ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, littéralement « dosage d'immunoabsorption par enzyme liée »)	131

Liste des figures

Figure N°	Titre	Page
Figure 01	Représentation schématique du SARS-CoV-2.	08
Figure 02	Structure schématisée de la protéine S.	09
Figure 03	Représentation schématique du génome du SARS-CoV-2.	11
Figure 04	Fixation de SARS-CoV-2 dans la cellule hôte.	13
Figure 05	Principales étapes de la transcription discontinue des coronavirus (CoV) dans le cytoplasme de la cellule infectée.	15
Figure 06	Cycle de multiplication virale de SARS-CoV-2.	16
Figure 07	Évolution du SARS-CoV-2 dans le monde.	34
Figure 08	Nombre des cas confirmés et des décès de SARS-CoV-2 aux États-Unis.	38
Figure 09	Nombre des cas confirmés et des décès de SARS-CoV-2 en Algérie.	41
Figure 10	Diagramme représentant le nombre des cas confirmés par Wilaya / Région et leurs pourcentages au 23 juillet 2020.	41
Figure 11	Mécanismes suspectés de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2.	49
Figure 12	Cinétique des marqueurs diagnostiques de SARS-CoV-2 en fonction du stade de l'infection.	58
Figure 13	Plages de verre dépoli bilatérales de topographie mixte (périphérique et centrale), par endroit nodulaire comme à gauche, avec condensation débutante sous-pleurale dans le segment postérieur du lobe supérieur droit.	63
Figure 14	Image typique de «crazy-paving» caractérisée par des réticulations périlobulaires et intralobulaires au sein des plages de verre dépoli. L'atteinte est bilatérale à prédominance sous-pleurale.	63
Figure 15	Schéma simplifié du principe de la réaction de transcription inverse en présence d'amorce polyT.	66
Figure 16	La synthèse du second brin d'ADNc ainsi que la PCR sont effectués dans un deuxième temps par la Taq polymérase.	67
Figure 17	Chronologie de la PCR.	68
Figure 18	Les tests rapides immunochromatographiques sur bandelette de nitrocellulose (aussi appelés communément « Lateral Flow Assay » ou « LFA »).	71
Figure 19	Description et projection de la cinétique de la réponse immunitaire à l'infection causée par le SARS-CoV-2.	74
Figure 20	Structure chimique de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine.	80

Figure 21	Mécanismes antiviraux de la CQ et la HCQ.	81
Figure 22	Triage des patients dans les urgences de COVID.	84

Liste des tableaux

Tableau N°	Titre	Page
Tableau 01	Evaluation comparative du taux de substitution/nucléotide/génome/an de trois virus par plusieurs auteurs.	23
Tableau 02	Principaux changements d'acide aminé décrits dans le gène S.	23
Tableau 03	Principaux avantages et inconvénients des méthodes de détection moléculaires du SARS-CoV-2.	70
Tableau 04	Interprétation clinique des résultats des tests diagnostiques.	76
Tableau 05	Principales caractéristiques des vaccins utilisés en Algérie.	94

Introduction

Introduction :

Le SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), soit coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère, est le virus responsable de la Covid-19, qui est une maladie infectieuse émergente de type zoonose virale.

Ce coronavirus hautement pathogène a été découvert en Décembre 2019 dans la ville de Wuhan (province de Hubei, en Chine). Il s'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans après le SARS-CoV-1 en 2002 en Chine, puis le MERS-CoV en 2012 dans la péninsule arabique.

Le principal récepteur cellulaire utilisé par le SARS-CoV-2 pour infecter des cellules est l'enzyme ACE 2. Ce récepteur est reconnu par la protéine S du SARS-CoV-2 qui opère l'essentiel du processus d'entrée du virus dans une cellule. Le SARS-CoV-2 possède au total environ 29 protéines virales. Certaines d'entre elles sont spécialisées dans le détournement de la machinerie de la cellule infectée, d'autres participent activement à la réplication du génome viral. Le SARS-CoV-2 peut infecter des cellules par fusion directe ou en étant absorbé par une cellule via un processus d'endocytose.

Le SARS-CoV-2 est principalement transmis par les microgouttelettes et aérosols et a un tropisme particulier pour le système respiratoire supérieur (nez, trachée) et inférieur (bronches, poumons). Un site complémentaire de réplication primaire est le système digestif, en particulier l'estomac et les intestins. Le SARS-CoV-2 peut se disséminer dans l'organisme via les neurones. Lorsqu'il atteint le système nerveux central, il peut se produire une perte totale ou partielle d'odorat (anosmie). Le SARS-CoV-2 a de nombreux sites secondaires de réplication : le système cardiovasculaire, le système immunitaire, le système endocrinien, le système urinaire, le système reproducteur et les glandes sudoripares de la peau.

Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre, la toux, la fatigue et la gêne respiratoire. Dans les formes les plus graves, l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë peut entraîner la mort, notamment chez les personnes plus fragiles.

Le test de diagnostic le plus utilisé est la mise en évidence du génome du virus par la technologie RT-PCR sur des frottis nasopharyngés. Cependant, ce diagnostic n'est pas à la portée de tous les systèmes de santé. De plus, des faux négatifs sont possibles en RT-PCR, ce pourquoi l'imagerie médicale reste essentielle pour le bon diagnostic des patients. La recherche des anticorps IgG et IgM est beaucoup plus simple et rapide que le RT-PCR. Elle permettrait de rattraper les faux positifs (par pollution d'ARN dans le laboratoire) et les faux négatifs (mauvais prélèvement) mais la négativité des résultats ne permettent pas de conclure définitivement.

Il n'existe pas de traitement efficace ou de cure spécifique contre le SARS-CoV-2 reconnu par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Ainsi, la gestion de cette maladie se fait par les soins de soutien, qui comprennent le soulagement des symptômes, l'hydratation, l'oxygénothérapie au besoin.

Plusieurs traitements médicamenteux expérimentaux sont activement étudiés dans le cadre d'essais cliniques comme l'hydroxychloroquine, mais une bonne hygiène personnelle préventive et des mesures de protection essentielles restent les moyens les plus efficaces pour lutter contre cette pandémie.

La maladie de SARS-CoV-2 est une crise globale qui pose un grand problème de santé publique dans le monde. Mais la pandémie est bien plus qu'une crise sanitaire, c'est aussi une crise socioéconomique sans précédent mettant sous pression chacun des pays qu'elle touche. Elle a des impacts sociaux, économiques et politiques dévastateurs qui laisseront de profondes cicatrices qui tarderont à s'effacer.

Au cours de notre projet, nous ferons dans un premier temps un passage sur les connaissances actuelles concernant l'infection et le virus responsable, puis nous parlons sur les moyens de dépistages qui permettent de diagnostiquer l'infection, et pour finir, nous évaluerons les schémas thérapeutiques et les vaccins fabriqués pour une prise en charge adéquate.

*Premier chapitre :
Aspects virologiques*

Premier chapitre : Aspects virologiques.

I. Historique :

Le premier coronavirus découvert est un virus animal, responsable chez les volailles d'une maladie respiratoire aiguë très contagieuse. Son nom : virus de la bronchite infectieuse aviaire (Infectious Bronchitis Virus, IBV). La maladie qu'il provoque a pour la première fois été observée en **1930** dans le Dakota du Nord (Etats-Unis).

En **1937**, deux chercheurs américains de l'université Rutgers (New Jersey), Fred Robert Beaudette et Charles Bannus Hudson, rapportent dans le JAVMA être parvenus à cultiver l'agent responsable sur des œufs de poule embryonnés.

En **1946**, le virus de la gastro entérite du porc (Transmissible Gastroenteritis, TGE) est identifié. En **1949**, des chercheurs du Rockefeller Institute (New York), puis une équipe londonienne en **1951**, découvrent le virus de l'hépatite murine (Murine Hepatitis Virus, MHV) chez une souris paralysée.

La relation entre ces maladies, qui touchent les poulets, les souris et les porcs, n'est cependant pas établie. On ignore alors que ces trois pathologies sont dues à des virus appartenant à une même famille. Il faudra pour cela attendre la découverte des premiers coronavirus humains dans les années **1960**, qui aboutira à classer ces virus animaux et humains dans la famille des Coronaviridae. [1]

La découverte du premier coronavirus humain (HCoV) remonte à **1965**. Les chercheurs britanniques David Tyrrell et Malcolm Bynoe (Salisbury, Angleterre) isolent une souche virale, baptisée B814, à partir des prélèvements respiratoires d'un écolier présentant un rhume banal. [2]

L'année suivante, en **1966**, Hamre et Procknow, chercheurs à l'université de Chicago, rapportent avoir cultivé un virus sur des cultures de cellules rénales embryonnaires humaines inoculées avec des prélèvements respiratoires d'étudiants en médecine enrhumés. [3]

Baptisé HCoV 229E, ce virus ressemble sur le plan morphologique au coronavirus humain B814 ainsi qu'à celui de la bronchite infectieuse aviaire (IBV). Comme B814, 229E se révèle sensible à l'éther. Son matériel génétique est composé d'ARN. Le virus 229E devient une «souche prototype» pour toute une série de travaux ultérieurs. La souche B814 ne connaîtra pas la même célébrité que 229E. Comme d'autres virus, elle n'a pas été conservée au fil du temps. Toutes ces souches virales ont ainsi été perdues. [4]

En **1967**, une autre souche, baptisée HCoV OC43, est découverte aux Etats-Unis par Kenneth McIntosh et ses collègues des Instituts nationaux de la santé (NIH, Bethesda, Maryland). Ce virus a été cultivé sur des cellules de trachée humaine. Cette équipe rapporte également l'isolement d'autres virus sensibles à l'éther à partir d'échantillons de l'appareil

Premier chapitre : Aspects virologiques.

respiratoire. Tous ces virus sont baptisés OC (Organ Cultures) pour indiquer que leur croissance a été réalisée en utilisant des cultures cellulaires provenant de divers organes. [5] Puis est arrivée l'épidémie de SRAS en **2003**, qui a débuté avec un coronavirus en Chine et qui s'est propagée dans 29 pays. Bien qu'il ait finalement été confirmé que cette maladie n'avait contaminé que 8 096 personnes, 774 décès lui ont été attribués, un taux de mortalité incroyablement élevé qui a incité les chercheurs à réexaminer cette classe de virus. « Lorsque le SRAS est apparu, la famille des coronavirus a été chamboulée, elle est devenue bien plus vaste et beaucoup plus technique », se souvient le Dr McIntosh. [1]

Depuis, deux autres coronavirus qui provoquent également des rhinopharyngites ont été découverts : le NL63 et le HKU1. Ce n'est qu'en **2012**, près de 50 ans après sa découverte, que le génome complet du 229E a finalement été séquencé. Entre-temps, plusieurs rapports ont été publiés, démontrant que le 229E pourrait potentiellement provoquer des symptômes respiratoires graves chez les patients ayant un système immunitaire affaibli. Pour la plupart des personnes en bonne santé en revanche, ses symptômes se limitent à un rhume. [5]

Le Dr McIntosh présume que les coronavirus continueront à soulever des difficultés pour les chercheurs. Tout d'abord, parce qu'ils sont nombreux et complexes, mais aussi parce qu'ils peuvent muter relativement rapidement. Il note par ailleurs que ces virus peuvent également se recombiner assez facilement au sein d'une même cellule, et que ce sont ces mutations qui sont probablement à l'origine du SARS-CoV-2. [2]

L'émergence du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV) et du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) a changé la vue dans le monde entier car les coronavirus peuvent causer des infections potentiellement mortelles. [6,7]

En Arabie saoudite, le MERS-CoV est apparu en **2012**, lorsque des humains ont été infectés par des contacts directs ou indirects avec des dromadaires infectés. Cependant, l'analyse du génome a suggéré que le MERS-CoV pourrait également provenir de chauves-souris et avoir été transmis aux chameaux dans un passé lointain. [8]

Le **31 Décembre 2019**, les autorités chinoises informent l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de cas groupés de pneumonies d'étiologie inconnue ; la grande majorité des patients ayant été exposée à des animaux vivants d'un marché de la ville de Wuhan, en Chine. En Europe, tous en provenance de Chine. Le **07 Janvier 2020**, l'émergence d'un nouveau coronavirus était identifiée ; le virus SARS-CoV-2 déclaré comme l'agent responsable de cette nouvelle maladie respiratoire. [9]

Le partage immédiat par les autorités chinoises des séquences génomiques complètes du SARS-CoV-2, via leur dépôt sur la plateforme GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data), (initialement dédiée au suivi de l'évolution génétique des virus de la grippe), a permis aux divers laboratoires experts mondiaux de développer au plus vite des tests de

Premier chapitre : Aspects virologiques.

détection de ce nouveau virus. L'épidémie a rapidement évolué, affectant d'autres régions de la Chine, et le **13 Janvier 2020**, la Thaïlande déclarait un premier cas importé de Wuhan. [10] Entre-temps, le **24 Janvier 2020**, le ministère français chargé de la Santé avait confirmé trois premiers cas de patients infectés par le coronavirus de Wuhan. Les premiers cas en Europe ont été détectés en France par le Centre National de Référence (CNR) des virus des infections respiratoires de l'Institut Pasteur ; les séquences du génome complet pour les deux premiers cas français ont été rapidement partagées via la plateforme GISAID et les isolats viraux mis à disposition, dans le cadre de l'initiative European Virus Archive global (EVAg). [11]

Le **27 Janvier 2020**, la surveillance épidémiologique internationale faisait état de 41 cas importés, 27 en Asie, 06 en Amérique du Nord, 05 en Océanie et 03 en Europe. Le directeur général de l'OMS déclarait l'épidémie de SARS-CoV-2 comme urgence de santé publique à portée internationale.

Le **12 Février 2020**, compte tenu du lien phylogénétique du virus SARS-CoV-2 avec le coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS ayant causé une épidémie en 2002-2003) et d'autres coronavirus apparentés, le Comité international de taxonomie des virus (ICTV) attribuait la nouvelle dénomination SARS-CoV-2 au virus. [12]

En Algérie, ce virus se propage à partir du **25 Février 2020** à Ouargla lorsqu'un ressortissant Italien est testé positif au SARS-CoV-2. A partir du **1^{er} Mars 2020**, un foyer de contagion se forme dans la wilaya de Blida, seize membres d'une même famille ont été contaminés par le SARS-CoV-2 lors d'une fête de mariage à la suite de contacts avec des ressortissants algériens en France. [13,14]

Premier chapitre : Aspects virologiques.

Premier chapitre : Aspects virologiques.

II. Classification :

Les coronavirus (CoV) appartiennent au domaine de Riboviria qui regroupe les virus à ARN, au règne d'Orthornavirae, à l'embranchement de Pisuviricota, la classe de Pisoniviricetes, l'ordre de Nidovirales, au sous-ordre de Cornidovirineae et à la famille de Coronaviridae, cette dernière est organisée en deux sous-familles (Letovirinae et Orthocoronavirinae), 05 genres, 26 sous-genres et 46 espèces.

Selon les caractéristiques de leurs séquences protéiques et sérologiques, l'orthocoronavirinae est divisée en quatre genres : Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus et Deltacoronavirus. Le genre du coronavirus du groupe 2 (ancienne appellation du Betacoronavirus) est subdivisé en cinq sous-genres : Embecovirus, Hibecovirus, Merbicovirus, Nobecovirus et Sarbecovirus qui englobe l'espèce SARSr-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus). [15,16]

- Carte d'identité du SARS-COV-2 :

- **Règne :** Orthornavirae.
- **Embranchement :** Pisuviricota.
- **Classe :** Pisoniviricetes.
- **Ordre :** Nidovirales.
- **Sous ordre :** Cornidovirineae.
- **Famille :** Coronaviridae.
- **Sous famille :** Orthocoronavirinae.
- **Genre :** Betacoronavirus.
- **Espèce :** SARSr-CoV.

III. Structure virale :

- **Taille :** Le virion de SARS-CoV-2 a une forme sphérique d'un diamètre compris entre 80 et 150 nm selon Zhu et ses collègues et du 50 à 200 nm selon Nanshan Chene et ses collègues. [17,18,19]

Il est constitué de l'extérieur vers l'intérieur d'une :

Premier chapitre : Aspects virologiques.

- **Enveloppe lipidique** : c'est une structure externe dans laquelle sont enchâssées trois protéines (S, E et HE). (Voir figure 01)
La membrane est formée de protéine M.
- **Capside** : appelée également ribonucléocapside (RNP) de symétrie hélicoïdale, formée d'une nucléoprotéine ou ribonucléoprotéine ou protéine N qui s'associe à l'ARN pour former la nucléocapside.
- **ARN génomique** : est constitué d'un ARN linéaire simple brin, non segmenté, de polarité positive. [20] (Voir figure 01)

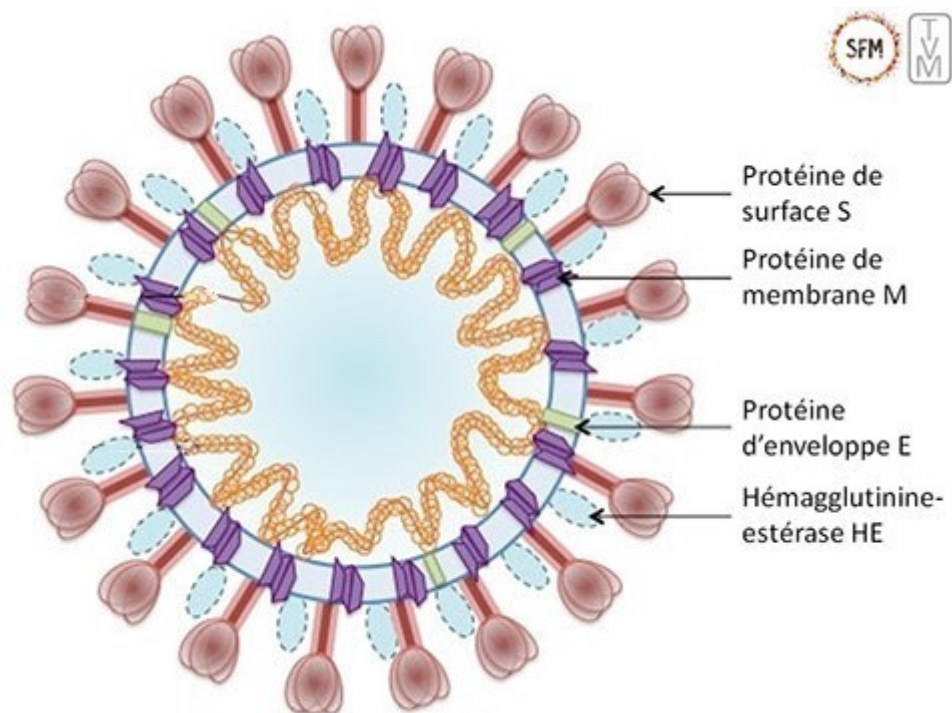


Figure 01 : Représentation schématique du SARS-CoV-2, (Meriadeg Ar Gouilh).

III.1 Protéines de l'enveloppe :

III.1.1 Protéine S (spike) :

La protéine S est une glycoprotéine membranaire de grande taille d'ordre 1100 à 1450 acides aminés, qui forme des spicules (péplomères) en forme de massue de 20 nm de hauteur à la surface du virion lui conférant un aspect caractéristique en microscope électronique (aspect en couronne).

Premier chapitre : Aspects virologiques.

Elle est organisée en trimères, et est composée de deux sous-unités nommées S1 (partie globulaire) où se trouve le domaine de liaison au récepteur : RBD (receptor binding domain) contenant le motif de liaison au récepteur RBM (receptor binding motif), et S2 (partie en forme de tige) contient notamment le peptide de fusion. (Voir figure 02)

Par ailleurs, elle est la cible principale de la réponse immunitaire cellulaire et humorale et induit la formation d'anticorps neutralisants. De ce fait, comme la plupart des protéines de surface, elle présente des régions hypervariables, lui permettant d'échapper à la réponse immunitaire, et le cas échéant, de pouvoir élargir son tropisme cellulaire. La protéine S de SARS-CoV-2 possède une faible activité hémagglutinante et se lie aux acides sialiques. [21]

Les RBD du SARS-CoV-2 et du SARS-CoV-1 sont similaires avec des insertions nucléotidiques communes qui interagissent avec le principal récepteur du virus qui est l'ACE2 (angiotensin converting enzyme 2). Néanmoins, le pourcentage d'homologie de séquence nucléotidique entre SARS-CoV-1 et SARS-CoV-2 n'est que d'environ 50% dans le RBM alors qu'il est d'environ 80% dans le reste du RBD. [22]

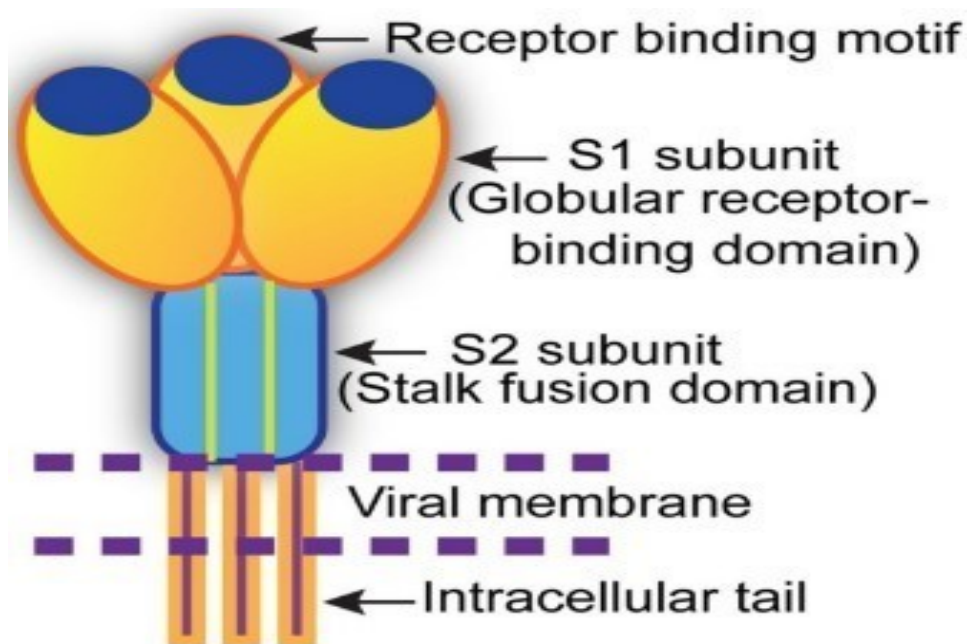


Figure 02 : Structure schématisée de la protéine S.
III.1.2 Hémagglutinine-estérase (HE) :

Contrairement aux protéines S, E et M, l'hémagglutinine-estérase est présente uniquement chez les coronavirus du groupe 2 (Betacoronavirus), forme une double rangée de petits spicules de 5 nm de hauteur à la surface du virion. Il s'agit d'une protéine dimérique possédant une activité hémagglutinante et acétyl-estérase. [23]

Premier chapitre : Aspects virologiques.

III.1.3 Protéine E :

La protéine E est une petite protéine transmembranaire de 74 à 109 acides aminés, contient un groupe de 2-3 cystéines juxta membranaires et considérée comme la composante principale de l'enveloppe. L'homologie de séquence des acides aminés entre espèces est minimale, mais sa structure secondaire et ses propriétés biochimiques sont très conservées.

La protéine E est aujourd'hui associée à plusieurs fonctions, mais était historiquement classée comme une protéine structurale importante pour la formation de nouvelles particules infectieuses. Récemment, des études portant sur plusieurs souches de coronavirus différents ont démontrées l'importance de la présence de cette protéine dans la voie de sécrétion où elle pourrait interagir avec la protéine M pour induire la courbure adéquate de la membrane virale, ainsi qu'avec elle-même ou d'autres protéines cellulaires à travers des motifs d'interaction protéine-protéine pour contribuer aux pathologies suivant l'infection. Ces études ont récemment permis d'établir la protéine E comme un nouveau facteur de virulence grâce à son caractère hydrophobe lui permet de modifier la perméabilité de la cellule infectée en formant des pores sur la membrane plasmique. Elle joue également un rôle dans l'induction de l'apoptose. [24]

III.1.4 Protéine M :

La protéine M est la plus abondante des protéines de structure (S, E et M). Elle est semblable à celle retrouvée dans les autres coronavirus, comportant un domaine transmembranaire à trois passages ainsi qu'une longue partie carboxy-terminale qui peut interagir avec la protéine N afin de stabiliser la nucléocapside.

Elle joue un rôle essentiel dans l'assemblage des particules virales et dans la forme de l'enveloppe et assure aussi des interactions avec toutes les autres protéines structurales. [25]

III.1.5 Protéine N :

Cette protéine de 50 KDa est une phosphoprotéine hautement immunogène également impliquée dans la réplication du génome viral et dans la modulation des voies de signalisation cellulaire.

Lors de l'assemblage du virion, la protéine N se lie à l'ARN viral et entraîne la formation de la nucléocapside hélicoïdale. En raison de la conservation de la séquence de la protéine N et de sa forte immunogénicité, la protéine de nucléocapside du coronavirus est choisie comme outil de diagnostic ou comme cible potentielle pour la mise au point de nouveaux vaccins. [20]

III.2 ARN génomique :

Le SARS-CoV-2 a un génome non segmenté monocaténaire de sens positif qui peut donc être directement traduit en protéines, d'une taille d'environ 29,8 à 30 kilobases (29 800 à 30 000 nucléotides), ce qui en fait le génome le plus grand chez les virus à ARN, comporte 10 cadres de lecture ouverts (Open Reading Frame, ORF) et code environ 30 protéines.

Premier chapitre : Aspects virologiques.

Il comprend deux régions non codantes en 5' et en 3' (Untranslated Region, or UTR). [26,27]

La partie codante est divisée en plusieurs sections. Les deux premiers tiers du génome sont constitués de deux grandes régions chevauchantes : Open Reading Frame ORF1a et ORF1b à la partie 5' du génome qui codent une polyprotéine non structurale de 21 290 nucléotides. Cette protéine est scindée en 16 protéines non structurales (nsp1 à nsp16) codant le complexe de réplication-transcription, dont le gène RNA dépendant RNA polymérase (RdRp) qui code l'ARN polymérase ARN dépendante.

A la partie 3' se trouvent les cadres de lecture codant les protéines structurales (spike), E (enveloppe), M (membrane), N (nucléocapside) et HE. S

Six gènes codant des protéines accessoires qui interfèrent avec la réponse immunitaire de l'hôte sont présents entre les gènes des protéines de structure. [28,29]

Le génome des coronavirus présente une remarquable plasticité par mutations, délétions et recombinaisons, ce qui en fait des virus à fort potentiel évolutif et facilite les franchissements de la barrière d'espèce. [30] (Voir figure 03)

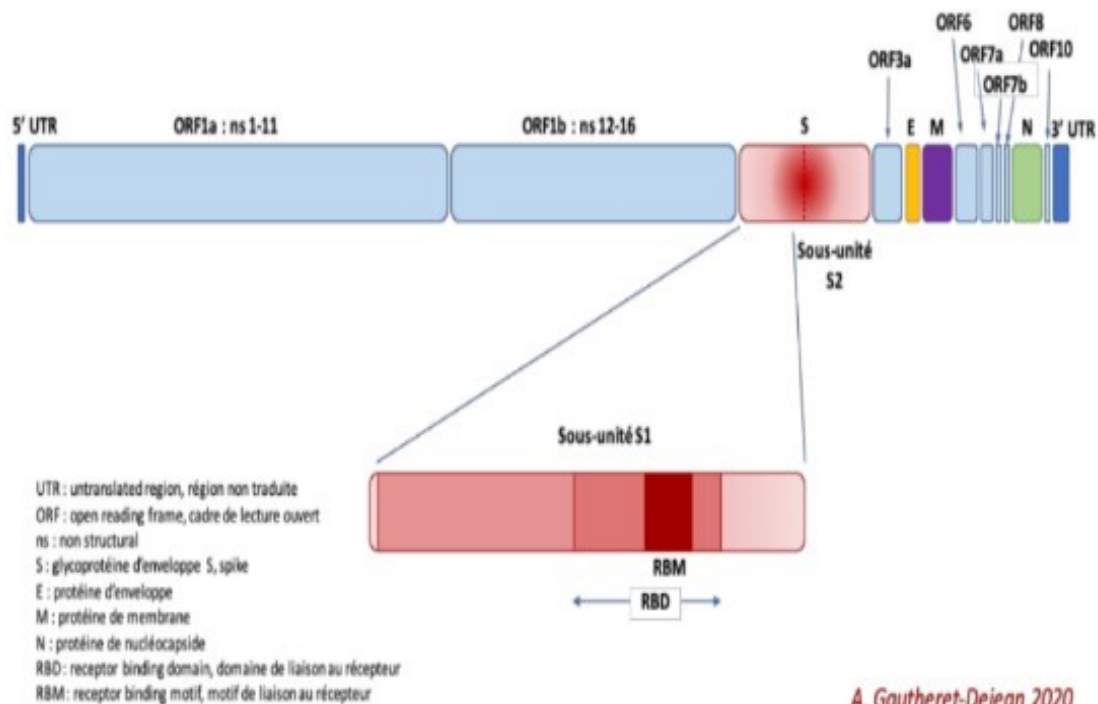


Figure 03 : Représentation schématique du génome du SARS-CoV 2.

IV. Cycle de multiplication virale du SARS-CoV-2 :

La multiplication virale est un phénomène complexe au cours duquel le virus va détourner la machinerie cellulaire à son profit. En effet, du fait de leur simplicité extrême, les

Premier chapitre : Aspects virologiques.

Les virus ne peuvent pas se multiplier. La multiplication d'un virus consiste en l'introduction du génome viral dans une cellule et c'est elle qui va fabriquer de nouveaux virus selon un procédé de biosynthèse que l'on appelle réplication.

Le SARS-CoV-2 est un pathogène intracellulaire obligatoire, et doit pénétrer dans une cellule hôte pour pouvoir se multiplier.

Le temps du cycle viral peut varier d'un virus à l'autre en fonction de la taille du génome et de la complexité du cycle viral (dans le cas des Coronavirus se déroule en 8 à 10 heures).

Ce cycle est divisé en six phases : l'attachement, la pénétration, la décapsidation, la réplication et transcription, l'assemblage et maturation, le bourgeonnement et sortie de la cellule. [31]

IV.1 Attachement :

La première étape de ce processus est donc l'entrée du matériel viral dans le cytoplasme après avoir franchi la membrane cellulaire. L'étape d'entrée débute par l'attachement de la particule virale à la surface de la cellule hôte.

Celle-ci repose sur l'interaction entre les spicules à la surface de la particule virale (protéine S du SARS-CoV-2) et la glycoprotéine angiotensine-converting enzyme 2 (ACE2) qui agit en tant que récepteur d'entrée.

En effet, la protéine S est responsable de l'attachement du virion à la cellule cible par sa sous-unité S1 et détermine en grande partie le tropisme tissulaire du virus et son spectre d'hôte. Elle est également responsable de la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire par sa sous-unité S2 nécessaire à la pénétration du virus dans la cellule. [21]

Le SARS-CoV-2 doit subir une étape de « priming », sorte d'activation, pour devenir infectieux. Une protéase, un type d'enzyme de notre organisme, coupe la protéine Spike (S) afin de la rendre fonctionnelle. « Des travaux récents montrent que la protéase appelée furine induit le priming ». [32] Une fois la protéine Spike « primée » ou activée, elle va s'attacher à l'un des récepteurs présents à la surface de nos cellules, nommé ACE2. **(Voir figure 04)**

Premier chapitre : Aspects virologiques.

Après fixation à ACE2, le spicule virale (S) est coupée à nouveau en deux parties par une protéase appelée TMPRSS2 (protéase transmembranaire à sérine 2) de la cellule hôte. Cet événement moléculaire est nécessaire pour exposer une partie de la séquence polypeptidique de S appelée (peptide de fusion) qui s'insère dans la membrane cellulaire. S'ensuit un rapprochement entre l'enveloppe du virus et la membrane cellulaire, toutes deux formées par une bicouche lipidique qui fusionneront. [33]

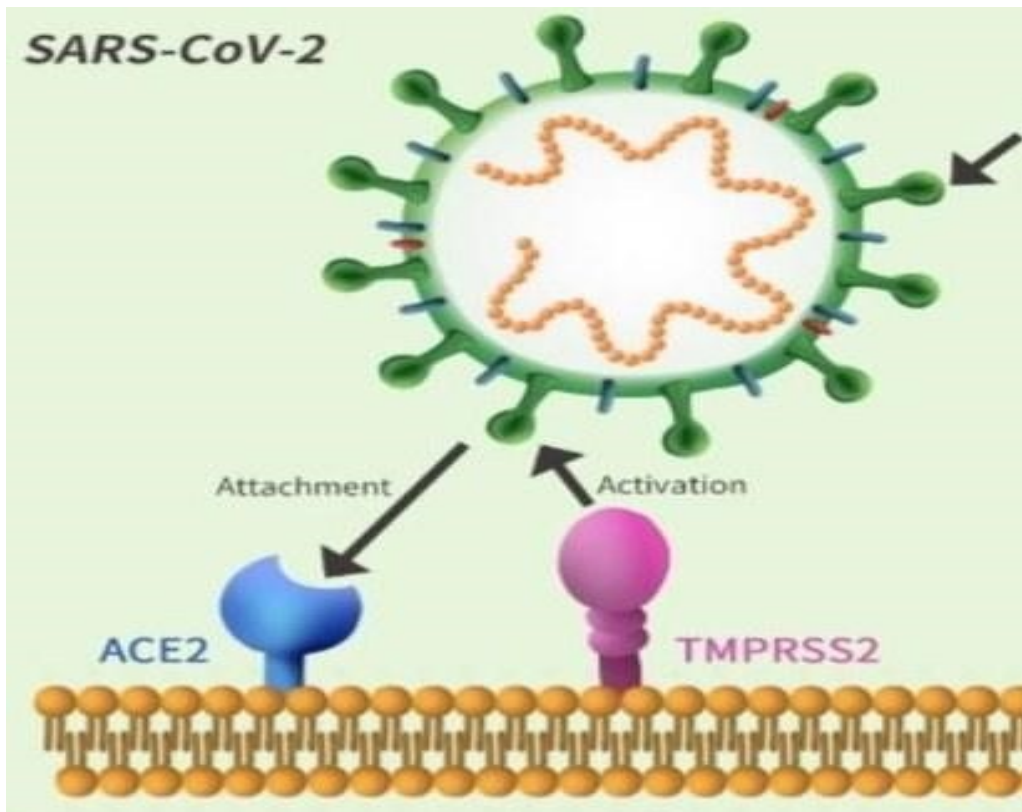


Figure 04 : Fixation de SARS-CoV-2 dans la cellule hôte.

IV.2 Pénétration :

Le virus peut également entrer par «**endocytose**» : la fixation de Spike à ACE2 va induire une invagination de la membrane plasmique, englobant le virus qui rentre dans un «endosome» où une protéase, activée par l'acidité de ce compartiment, permettra de déclencher la fusion entre la membrane endosomale et la membrane virale.

IV.3 Décapsidation :

La fusion entre les membranes cellulaires et virales libère l'ARN viral dans le cytoplasme cellulaire où se met en place la réplication du virus. Les structures virales vont ensuite être dégradées, à l'exception du génome qui, débarrassé de la capsid, se trouve libéré. Il est nécessaire que la capsid

Premier chapitre : Aspects virologiques.

soit détruite pour que le génome, décortiqué, puisse fonctionner, livrer son information génétique à la machinerie cellulaire.

IV.4 Réplication :

Une fois à l'intérieur de la cellule hôte, le virus va détourner les processus cellulaires (on parle aussi de machineries) de production de protéines (traduction) au profit de la synthèse de ses propres composants. L'ARN viral est traduit par les ribosomes (usines où l'ARN messager contenant l'information génétique est converti en protéines fonctionnelles). Ce processus met en jeu les ARN de transfert cellulaire (ARNt) qui mettent en correspondance un « codon » de trois nucléotides et un acide aminé donné.

Dans une phase précoce de la traduction, deux poly-protéines précurseur (pp1a et pp1b) sont produites à partir des ORF1a et ORF1b. Celles-ci possèdent une activité protéase responsable de leur auto-clivage en 16 protéines maturées, dites non structurales (nsp1 à nsp16). Ces protéines forment le complexe réplécase-transcriptase (CRT) nécessaire à la multiplication du génome viral. Parmi elles, on trouve l'ARN polymérase ARN-dépendante ou réplécase (RdRp), qui permet de faire de nouvelles copies du génome viral ARN. [34,35,36,37]

Il est admis que la transcription est discontinue. Plusieurs modèles ont été proposés, dont celui de Sawicki et coll, en 2007, qui comprend des pauses de la polymérase au niveau des différentes séquences intergéniques (TRS) et des sauts ou changements de matrice. Au sein du CRT, de petits transcrits viraux (5 à 7 ARNm dites subgénomiques de taille décroissante) sont aussi produits dans le cytoplasme de la cellule infectée. Tous ces ARN portent en 5' la séquence leader, et ont une extrémité commune en 3' formant ainsi un «set» commun ou un «nidus», caractéristique des virus de l'ordre des Nidovirales. Pour la plupart des ARNm, seule l'ORF se trouvant en aval de la séquence leader est traduite. [38] (**Voir figure 05**)

Ces ARNm subgénomiques codent les protéines structurales (M, E, S et N) qui composent la particule virale. Dès qu'elles émergent des ribosomes, les protéines M, E et S sont insérées dans la membrane du réticulum endoplasmique cellulaire. La protéine N (ribonucléoprotéine) est responsable de la reconnaissance et l'empaquetage du génome viral répliqué pour former la nucléocapside. Via la protéine N la nucléocapside va aussi interagir avec la protéine M pour initier la formation de la nouvelle particule virale.

Premier chapitre : Aspects virologiques.

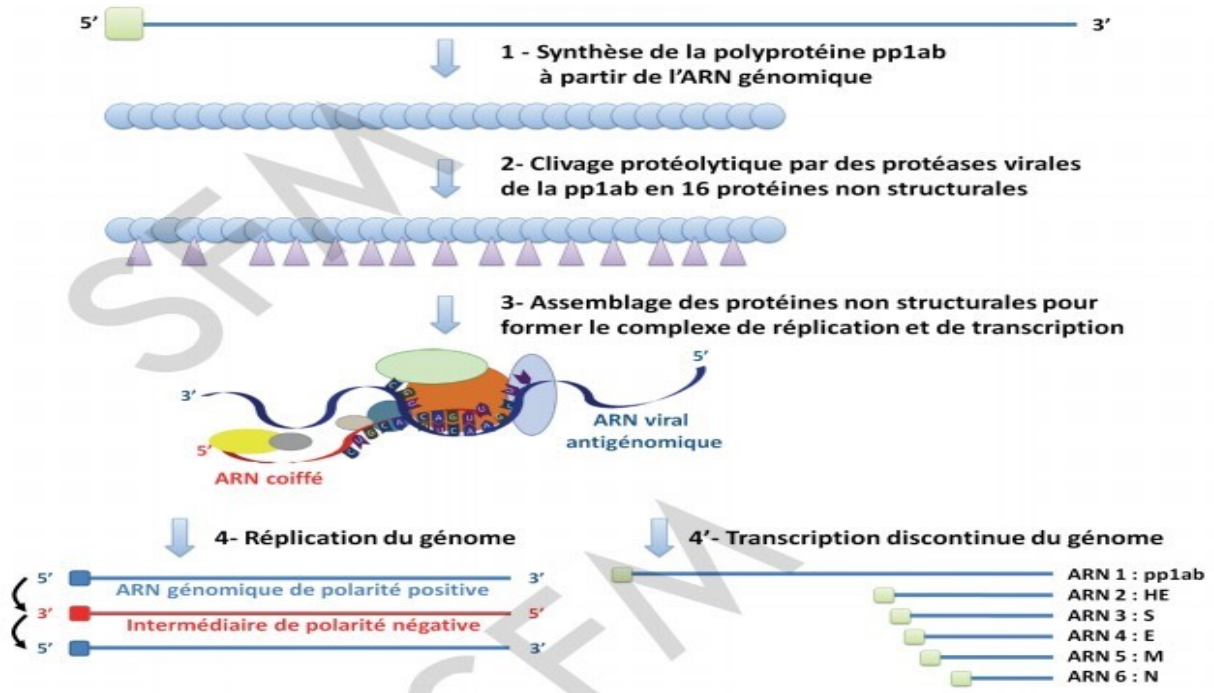


Figure 05 : Principales étapes de la transcription discontinue des coronavirus (CoV) dans le cytoplasme de la cellule infectée.

(D'après : Astrid Vabret - Meriadeg Ar Gouilh, Coronavirus, Chapitre 38, p553).

IV.5 Assemblage et maturation :

Ainsi, des vésicules composées des protéines virales membranaires, et englobant la nucléocapside, émergent dans le lumen (l'intérieur) d'un compartiment dérivé du réticulum endoplasmique, appelé «ERGIC» (processus appelé bourgeonnement). [33]

Les protéines de structure s'auto-assemblent en capsomères puis en nucléocapside par intégration du génome répliqué. Au cours de cette étape la protéine N aide à lier l'ARN génomique pour réaliser l'encapsidation du génome viral dans une enveloppe protectrice nommée capsid, [39] la protéine M s'intègre à la membrane du réticulum endoplasmique, côté capsid, et des protéines HE et S traversent la membrane du réticulum endoplasmique, via la protéine de translocation et se positionnent du côté opposé.

Avec la liaison entre la capsid et les protéines M, la membrane du réticulum s'invagine et bourgeonne. La capsid (la coque) assemblée dotée d'ARN hélicoïdal se retrouve alors à l'intérieur du réticulum endoplasmique, ayant capturé à son profit la membrane de ce dernier, qui porte à présent à son extérieur les protéines HE et S.

IV.6 Libération :

Premier chapitre : Aspects virologiques.

Les virus ainsi constitués sont acheminés à la surface de la cellule infectée en suivant la voie de sécrétion (appareil de Golgi, puis vésicules sécrétoires) puis libérés dans le milieu extracellulaire par «**exocytose**», prêts à infecter d'autres cellules. (Voir **figure 06**)

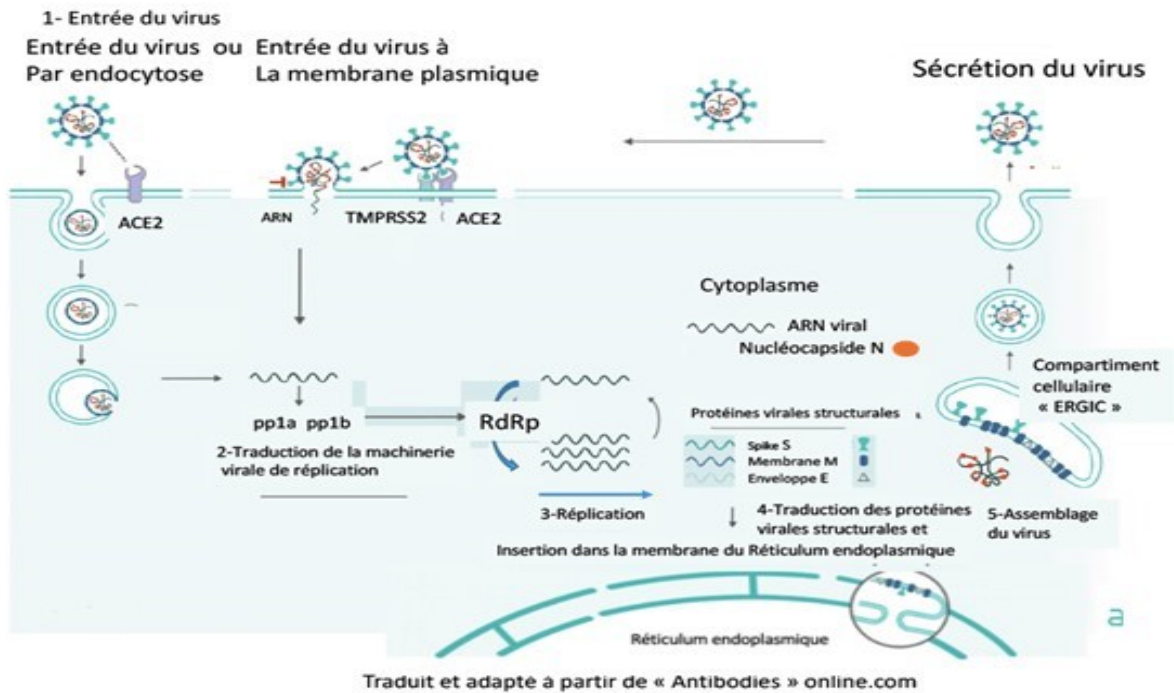


Figure 06 : Cycle de multiplication virale de SARS-CoV-2.

Deuxième chapitre :

Aspects épidémiologiques

I. Modes de transmission :

I.1 Transmission de l'animal à l'homme :

Initialement, on pensait que ce virus est transmis de l'animal à l'homme, puisque plus de la moitié des sujets atteints avaient fréquenté le marché de fruits de mer, cependant les jours suivants ont permis d'écarter cette hypothèse. **I.2 Transmission interhumaine :**

Actuellement, il est admis que la transmission interhumaine est la principale voie de transmission. [40] Les différentes estimations de l'indice de reproduction de base (R_0) compatibles avec la dynamique initiale à Wuhan publiées à ce jour se situent globalement entre 2 et 3, indiquant une transmissibilité du SARS-CoV-2 supérieure à celle de la grippe

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

saisonnaire et du MERS-CoV, et comparable avec celle du SARS-CoV. [41,42] **I.2.1**

Transmission directe :

Le virus peut pénétrer de façon directe dans l'organisme par contact avec les yeux, nez, bouche, avec des mains contaminées, par inhalation de gouttelettes/sécrétions respiratoires d'un malade émises lors de la respiration et/ou de la toux, de l'éternuement qui peuvent atteindre une personne à proximité immédiate (1 à 2 m) en l'absence de mesures de protection. [43]

I.2.2 Transmission indirecte :

La transmission indirecte via les aérosols semble peu fréquente, ainsi que la transmission indirecte « manu-portée » ou via de surface infectée est également possible, notamment en milieu de soins. [44]

L'étude de «survie» ou de maintien de l'infectiosité dans le milieu extérieur est rare et difficile et est largement dépendant des conditions environnementales (température, hygrométrie, pH, environnement protéique,..). Il est classiquement de l'ordre de quelques heures, mais peut atteindre quelques jours. [45]

Certaines études ont retrouvé de l'ARN du virus SARS-CoV-2 voire du virus viable dans des aérosols générés expérimentalement plusieurs heures après leur nébulisation. Il est difficile d'extrapoler ces résultats aux conditions réelles (émission par une personne infectée). D'autres études réalisés dans l'environnement de patients atteints du SARS-CoV-2 retrouvent de façon inconstante, de l'ARN viral dans les échantillons d'air. La détection d'ARN ne signifie pas forcément que le virus soit viable et capable de provoquer une infection. La dose infectante n'est pas connue. [43]

Néanmoins, plusieurs épisodes de transmission survenus dans certains espaces clos ont fait les évoquer une transmission possible par des aérosols. Il s'agissait pour la plupart de conditions particulières (milieux clos surpeuplés, possiblement mal ventilés, chant choral impliquant une émission importante de microgouttelettes, restaurant avec contamination d'une table voisine qui se trouvait dans le flux d'air de la ventilation, cours de fitness...). [43]

Aussi, les grosses gouttelettes sédimentent rapidement et peuvent se retrouver sur les surfaces à proximité survivent jusqu'à 3 heures sur des surfaces inertes sèches et jusqu'à 6 jours en milieu humide, d'où le risque possible de transmission par l'intermédiaire des mains qui toucheraient ces surfaces et seraient portées au visage (contamination indirecte). [46]

I.2.3 Transmission par les liquides biologiques :

Le SARS-CoV-2 peut être retrouvé dans les liquides biologiques dont les larmes et les selles. Toutefois, le caractère infectieux du virus détecté dans les selles chez certains cas

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

n'est pas avéré et le risque de transmission fécale du virus SARS-CoV-2 n'a pas été documenté. [42,47] L'excrétion du virus a pu être mise en évidence chez certains patients après la disparition des symptômes. [48]

Une publication portant sur un cluster familial de six personnes a révélé la positivité de la PCR pour le virus SARS-CoV-2 dans le sérum de 2 patients, ce qui indiquerait l'existence d'une virémie essentiellement chez les patients les plus sévèrement atteints au niveau pulmonaire. Comme cela avait été rapporté avec le SRAS, et qui semble confirmé par l'étude des premiers cas français (communication du CNR). [49,50]

L'ARN du virus a également été détecté dans les échantillons de sang des patients avec une atteinte parenchymateuse et/ou sévère. [51] En outre, la transmission de SARSCoV-2 à partir de personnes asymptomatiques a été décrite dans le cadre de clusters intrafamiliaux. La présence de virus dans les organes tels que le foie, le cœur et les reins n'est pas documentée. Seule une étude décrit la présence de virus dans les conjonctives. [52]

Par ailleurs, la contamination par la muqueuse oculaire pourrait être possible. [53] Une étude réalisée à l'hôpital de Zhongnan de l'université de Wuhan a montré que 29% du personnel médical et 12,3 % des agents de sécurité ont attrapé le SARS-CoV-2 en milieu hospitalier. [54]

I.2.4 Transmission verticale :

Jusqu'à présent, la transmission verticale n'a pas été confirmée, cependant plusieurs cas de transmission postnatale ont été rapportés. [55,56]

Une étude de 19 nouveau-nés de mères qui avaient le SARS-CoV-2 n'a trouvé aucune transmission verticale du virus. Cette étude est limitée par un petit échantillon. [57]

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

De plus, l'infection avec le SARS-CoV-2 est survenue au troisième trimestre, alors il n'y a toujours pas de renseignements qui portent sur l'effet tératogène du SARS-CoV-2 lors d'une infection au début de la grossesse.

Une étude rétrospective de 9 femmes enceintes qui avaient une pneumonie liée au SARS-CoV-2 (confirmée par laboratoire) à Wuhan, Chine, lors du 3e trimestre de grossesse et qui ont toutes eu une césarienne, n'a pas trouvée l'ARN du SARS-CoV-2 dans le liquide amniotique, le sang du cordon ombilical, et dans les échantillons d'écouvillonnage de la gorge des nouveau-nés. [58]

Une communication scientifique et analyse de littérature fait la synthèse de la littérature sur 38 cas de la SARS-CoV-2 chez des femmes enceintes en Chine et conclue que, selon ces 38 cas, il n'y avait aucun cas de transmission verticale intra-utérine du SARSCoV-2. [59]

Par contre des médecins français ont rapporté le premier cas confirmé de contamination intra-utérine au SARS-COV-2, dans une étude publiée Mardi 14 Juillet 2020 par la revue Nature Communications. Le nouveau-né est né en Mars et souffrait de symptômes neurologiques associés à la maladie, l'imagerie par résonance magnétique chez le nouveau-née à 11 jours de vie ont montré une gliose bilatérale du blanc profond matière péri-ventriculaire et sous-corticale, avec une prédominance légèrement gauche. Le docteur Daniele De Luca, de l'hôpital Antoine-Béclère de Clamart, est le principal auteur de l'étude a dit à l'Agence France-presse (AFP) : « Nous avons montré que la transmission de la mère au fœtus est possible via le placenta dans les dernières semaines de grossesse ». [60]

II. Variabilité et évolution génétique :

Le premier génome de SARS-CoV-2 a été publié le 24 Janvier 2020 par Zhu et al. Les études portant sur la variabilité génétique du SARS-CoV-2 utilisent les séquences de génome complet déposées, soit dans Genbank, soit dans la base GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data, créée en 2008). Au 14 septembre 2020, la base GISAID contenait 100 274 séquences génomiques de SARS-CoV-2. [61]

Les CoV présentent une grande diversité génétique liée notamment à la plasticité de leur génome. Ils ont été capables au cours de leur évolution d'acquérir un certain nombre de gènes codant des protéines non structurales entrant dans la composition du complexe de réplication et enrichissant leur potentiel d'adaptation. La très grande taille du génome s'explique par la taille des premières ORF (ORF1a et ORF1b) codant le complexe de réplication, et qui représentent à elles seules les 2/3 du génome, soit environ 20.000 nucléotides. [62] Ceci a rapidement donné naissance à 8 clades de ce virus : V, L, S, G (scindé en GR, GH et GV) et O. [63]

La diversité génétique est liée à plusieurs facteurs :

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

- Apparition et sélection de mutations ponctuelles à type de substitutions lors de la réplication du génome viral. La région du génome subissant la plus forte sélection positive est le gène S codant la protéine spike.
- Insertions ou délétions : ayant comme conséquences la troncature ou la disparition de régions codantes. Le génome des CoV supportant des délétions de grande taille, il a été largement utilisé comme vecteur pour l'expression de gènes étrangers.
- Événements de recombinaisons intra- et interspécifiques facilités par la nature discontinue de la transcription. Le génome du SARS-CoV-2 étant non segmenté, il n'y a pas de phénomène de réassortiment (échange de segments de génome). [62]

La variabilité du SARS-CoV-2 est inférieure à celle attendue pour un virus à ARN. Que ce soit pour le VIH ou le virus influenza, le taux de mutation est proche de 1/10 000 nucléotides. Cela semble lié à sa capacité de relecture et de correction, lors de la réplication du génome viral, grâce à la protéine nsp4 qui est une exonucléase qui excise les nucléotides erronés. [64]

II.1 Phylogénie des souches de SARS-CoV-2 :

Initialement, les types L et S ont été définis par Tang et al. [44] Sur la base de la mise en évidence, pour 10^3 génomes, de deux SNPs (Single Nucleotide Polymorphism), l'un situé dans l'ORF1ab et le second dans l'ORF8. Rambaut et al. ont ensuite proposé une classification avec deux lignées, A et B, A étant ancestrale, subdivisées en chiffres selon les régions considérées. [66] Une lignée C a ensuite été ajoutée. [67]

Désormais, l'évolution de la classification comporte la scission du clade L en clades V et G, ce dernier lui-même scindé en GR et GH et GV. [68] Le clade S est déterminé par l'ORF8, le clade V par l'ORF3a, et le clade G par le gène S (D614G).

On dénombre actuellement 4 495 souches différentes ce qui illustre la circulation des différents clades dans le monde depuis le début de la pandémie (GISAID au 14/09/2020). En France, ont circulé jusqu'à présent des souches des clades S, L, G, GR, GH et GV. Les souches du clade GH sont majoritaires. [63]

II.2 Taux de substitution/nucléotide/génome/an :

Pathan et al. ont calculé le taux de substitution à partir des séquences du génome entier dans quatre régions observées au 15/05/2020 : Chine, Australie, USA et le reste du monde (incluant la France avec deux génomes uniquement). Quelle que soit la région, ce sont la thymine et l'adénine qui sont majoritairement mutées. Il y a une augmentation de 0,1 % du taux de mutation pour les substitutions T>C et G, C>G et G>T. En revanche, il est diminué de 0,1% pour les substitutions T>A et A>C. De façon globale, le taux de mutations faux-sens aboutissant à un changement d'acide aminé était de 34,3 %. [69]

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

Le taux de substitution/nucléotide/génome/an a été évalué par plusieurs auteurs. **(Voir tableau 01)** Mac Lean et al, indiquent que ce taux est analogue à celui observé pour le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV. Pour avoir un point de comparaison, ce taux est plus élevé pour le gène ENV du VIH qui est un gène variable, plus élevé ou proche pour le gène GAG du VIH qui est moins variable, et plus élevé pour les gènes codant l'hémagglutinine et la neuraminidase du virus influenza. [70]

Selon Dilucca et al, l'évolution par mutation est plus rapide pour les gènes N, réplicase et S, que pour les gènes de matrice et d'enveloppe. [71]

Tableau 01 : Evaluation comparative du taux de substitution / nucléotide / génome / an de trois virus par plusieurs auteurs.

Virus	Taux de substitution / nucléotide / génome / an
SARS-CoV-2	8x10 ⁻⁴ . [70] 6,58x10 ⁻³ [95% HPD 5,2x10 ⁻³ - 8,1x10 ⁻³]. [72] 1,7926x10 ⁻³ - 1,8266x10 ⁻³ . [73]
VIH gène ENV	1,58x10 ⁻² à 3,17x10 ⁻³ . [74] 5,9x10 ⁻³ . [15] 4,6x10 ⁻³ à 8,8x10 ⁻³ . [76]
VIH gène GAG	1,85x10 ⁻³ à 3,7x10 ⁻⁴ . [74]
Virus influenza A	5,14x10 ⁻³ pour l'HA 4,18x10 ⁻³ pour la NA. [77]

II.3 Mutations majeurs et impact sur la pathogénicité :

La variabilité revêt une importance primordiale car elle définit le phénotype des souches, leur adaptation à l'hôte, leur tropisme, leur pathogénicité, la réponse immunitaire et leur capacité d'échappement au système immunitaire. La variabilité dans la protéine S et en particulier le RBD, est importante à analyser. De nombreuses mutations aboutissant à un changement d'acide aminé ont été décrites. Dans le gène S codant la protéine spike, 5 principales mutations ont été observées dans les souches circulant en France dès Février 2020. **(Voir tableau 02)**

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

Tableau 02 : Principaux changements d'acide aminé décrits dans le gène S. (GISAID au 14/11/2020).

Position et nature du changement de l'acide aminé	Proportion des souches mutées circulant (environ %)
L5S	08
D80Y	08
A222V	12
S477N	30
D614G	90

La mutation L5S définie initialement par Tang et al. avait une répartition géographique particulière, représentant 70 % des cas à Wuhan, et était plus contagieux et agressif que la mutation D614G minoritaire à Wuhan. [65]

La mutation D614G (Aspartate-Glycine) dans le gène S a été observée dès Février et est désormais largement distribuée au monde. [78,79] En dehors de la Chine, du Japon et autres pays asiatiques et du Kazakhstan, elle est majoritaire dans l'ensemble des pays du monde, y compris en France où elle est présente dans plus de 90% des souches circulantes.

Cette mutation entraînerait une augmentation de la transmissibilité des souches qui en sont porteuses et du taux de létalité, la glycine en 614 déstabiliserait la protéine S. [80]

Cependant, d'autres études, en particulier celle de Korber et al. Indiquent que cette mutation n'aurait aucun impact en termes d'augmentation de la sévérité de la maladie. [81]

Benvenuto et al. Ont suggéré que la mutation D614G (région RBD de la sous-unité S1) de toutes les souches Italiennes étudiées du 29/01/2020 au 27/04/2020 entraînerait une augmentation de la capacité de torsion de la protéine, favorisant sa liaison au récepteur. Par ailleurs, deux mutations dans le gène N est retrouvées dans 56% des souches étudiées (AGG>AAA 649/651 et GGA>CGA 652/655) entraînaient également une baisse de stabilité et une augmentation de la capacité de torsion. [82]

Depuis septembre 2020, les mutations A222V et S477N émergent en Europe, et en particulier en France, touchant environ 12 % et 30 % des souches, respectivement. La mutation A222V définit le clade GV. Ces deux mutations auraient un impact sur la stabilité de la liaison au récepteur inférieur à celui de la mutation D614G. [83]

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

Il est difficile, à partir des données du GISAID, d'évaluer le pourcentage des autres mutations dans le monde.

Kim et al. ont analysé 4254 génomes de la base GISAID et ont mis en évidence 1352 mutations non-synonymes réparties dans 12 gènes, en particulier les ORF1a, ORF1b, S, ORF3a et N. Pour 3498 souches, 182 mutations non-synonymes étaient présentes dans le gène S, 27 mutations non-synonymes dans la région RBD dans la région adjacente au site de fixation à l'ACE2. Deux mutations V483A et G576S décrites pour le MERS-CoV et le SARS-CoV-1 sont liées à l'affinité pour le récepteur. La mutation D614G représentait 13% des mutations non synonymes jouxtant le site polybasique de clivage (PBCS, site d'action de protéase entre S1 et S2). La mutation R682Q aurait un effet sur la structure et la fonction des protéines S1 ou S2. [68]

Tiwari et Mishra ont analysé 591 génomes complets du SARS-CoV-2. Ils ont mis en évidence 100 substitutions dont 57 entraînaient un changement d'acide aminé et cela principalement dans la protéine S. L'impact pourrait être une augmentation de la virulence, par homologie à ce qui a été observé pour la grippe. En revanche, les régions Nsp7-10, 16, E et ORF6 avaient une similarité en acides aminés de 100 % et les gènes les moins variables étaient ORF10 et E et seraient de bons candidats pour le développement d'anticorps et de vaccins. [84]

Wang et al. ont mis en évidence une mutation en position 1099 du gène S sans indiquer de possible conséquences. [85]

II.4 Impact de la variabilité sur l'échappement au système immunitaire :

Une question importante est de savoir si les mutations accumulées par le SARS-CoV-2 peuvent le rendre moins sensible à la réponse immunitaire adaptative. Cette question a été essentiellement étudiée sur le versant humoral de cette réponse et notamment sur l'échappement aux anticorps neutralisants. Plusieurs équipes ont pu rapidement isoler et produire des anticorps neutralisants monoclonaux anti-SARS-CoV-2. L'utilisation de ces anticorps en monothérapie in vitro dans des modèles de pseudo-infections avec des virus chimériques de type VSV/SARS-CoV-2 aboutit rapidement à la sélection de mutants viraux insensibles à la neutralisation, cette insensibilité étant liée à l'apparition de mutations notamment dans les domaines RBD de la protéine spike. [86, 87]

Cependant, l'utilisation de plusieurs anticorps - ce qui correspond à la situation en post-infection ou post-vaccination où plusieurs anticorps sont produits - permet d'éviter l'apparition de telles mutations. [86,87]

II.5 Qu'en est-il des données in vivo ?

L'évolution virale et l'apparition/maintien de mutations de résistance dépendent de la pression de sélection du système immunitaire. L'étude des infections par les coronavirus banals responsables de rhume permet de mieux comprendre la biologie des coronavirus et leur évolution face au système immunitaire. Le HCoV-229E a développé un mécanisme qui

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

l'aide à survivre et à se développer. Le RBD de ce virus est composé de trois parties qui varient considérablement d'une souche à l'autre. Grâce à cette variation, les anticorps sont incapables de détecter de nouvelles souches, alors que les RBD conservent et même améliorent leur affinité pour la cellule cible. De plus, les RBD alternent entre des états visibles et masqués. [81]

La plupart des populations à l'échelle mondiale étant encore susceptibles au SARS-CoV-2, il est peu probable que l'immunité soit actuellement un facteur majeur dans l'évolution du virus. Mais à mesure que l'immunité de la population s'accroît, que ce soit par infection ou par vaccination, un phénomène, à bas bruit, de mutations qui échappent au système immunitaire pourrait survenir, aidant le SARS-CoV-2 à s'établir de façon permanente, ce qui pourrait par ailleurs changer sa pathogénicité, induisant des symptômes généralement légers lorsqu'il va infecter des individus qui bénéficient d'une immunité résiduelle à l'égard d'une infection ou d'une vaccination antérieure. [89]

Des souches virales présentant des mutations de leur domaine RBD sont présentes à des niveaux très faibles parmi les populations infectées. La mutation D614G pourrait même faire du virus une cible plus facile pour les vaccins. En effet, l'équipe de D Montefiori a montré dans une étude récente que les anticorps post-vaccinaux obtenus chez la souris, le macaque et l'Homme avaient des pouvoirs neutralisants plus importants vis-à-vis des virus G que des virus D. [90]

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

III. Facteurs de risque :

Plusieurs des études publiées ont analysé les données concernant les patients avec des formes cliniques graves de SARS-CoV-2, par comparaison à ceux ayant des formes cliniques d'évolution simple. [91,92,93]

Selon le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP), les patients à risque de développer des états sévères du SARS-CoV-2 sont :

- Les personnes âgées de 65 ans et plus.
- Les hommes, selon une étude de l'école de médecine de l'Université du Maryland, ils ont un risque de mourir 30% plus élevé que les femmes du même âge et du même état de santé.
- Les diabétiques insulino-dépendants non équilibrés ou présentant des complications secondaires à leur pathologie.
- Les personnes présentant une pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser lors d'une infection virale.
- Les personnes présentant une obésité (indice de masse corporelle > 30 kg/m²).
- Les femmes enceintes à partir du troisième trimestre de la grossesse.
- Les personnes aux antécédents cardiovasculaires : hypertension artérielle compliquée, antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de coronaropathie, chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV.
- Les patients présentant une insuffisance rénale chronique dialysée.
- Les malades atteints de cancer sous traitement.
- Les personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise : médicamenteuse (chimiothérapie anti-cancéreuse, immunosuppresseur, biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immunosuppressive), infection à VIH non contrôlée ou avec des CD4 < 200/mm³, consécutive à une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques, liée à une hémopathie maligne en cours de traitement.
- Les malades atteints de cirrhose au stade B ou C de la classification de Child-Pugh. [94,95]

III.1 Âge :

La pandémie de SARS-CoV-2 a montré une proportion nettement faible de cas parmi les enfants. Les disparités d'âge dans les cas observés pourraient s'expliquer par des enfants moins sensibles à l'infection, moins enclins à présenter des symptômes cliniques ou les deux. Nous évaluons ces possibilités en adaptant un modèle mathématique structuré par âge aux données épidémiques de Chine, d'Italie, du Japon, de Singapour, du Canada et de

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

Corée du Sud. Nous estimons que la sensibilité à l'infection chez les personnes de moins de 20 ans est environ la moitié de celle des adultes âgés de plus de 20 ans et que les symptômes cliniques se manifestent dans 21% (intervalle de crédibilité à 95% : 12 à 31%) des infections chez 10 à 19 ans, passant à 69% (57-82%) des infections chez les personnes âgées de plus de 70 ans.

En conséquence, nous constatons que les interventions destinées aux enfants pourraient avoir un impact relativement faible sur la réduction de la transmission du SARSCoV-2, en particulier si la transmissibilité des infections subcliniques est faible. Notre fraction clinique et nos estimations de sensibilité spécifiques à l'âge ont des implications sur le fardeau mondial attendu du SARS-CoV-2, en raison des différences démographiques entre les contextes.

Dans les pays à structure démographique plus jeune - comme de nombreux pays à faible revenu - l'incidence prévue par habitant des cas cliniques serait plus faible que dans les pays à structure démographique plus âgée, même s'il est probable que les comorbidités dans les pays à faible revenu influencent également la gravité de la maladie. Sans mesures de contrôle efficaces, les régions avec des populations relativement âgées pourraient voir un nombre disproportionné de cas de SARS-CoV-2, en particulier dans les derniers stades d'une épidémie non atténuée. [96,97,98]

III.2 Sexe :

Une étude publiée dans l'American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine de l'American Thoracic Society, s'est intéressée entre autres aux antécédents médicaux de 85 patients décédés de complications liées au SARS-CoV-2, à Wuhan en Chine. "Le plus grand nombre de décès dans notre cohorte concernait des hommes de plus de 50 ans atteints de maladies chroniques non transmissibles" ont expliqué les auteurs, des scientifiques chinois et américains. En effet, l'âge médian des patients étudiés était de 65,8 ans et 72,9% étaient des cas masculins. [99]

En France, les hommes semblent aussi être plus touchés par des complications à en croire le Dr Matthieu Schmidt, médecin réanimateur à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris : "on a environ trois quarts de nos patients qui sont des hommes".

III.3 Diabète :

Les données épidémiologiques disponibles montrent que les patients connus pour des maladies chroniques, telles que le diabète, semblent être plus à risque d'atteinte sévère du SARS-CoV-2. On note, dans les données initiales chinoises et selon les auteurs, 12 à 22 % de diabète parmi les patients atteints. [100,101] Ces données sont confortées avec celles des Centers for Disease Control and Prevention aux Etats-Unis montrant une prévalence du

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

diabète de 6,24 et 32 % chez les personnes SARS-CoV-2 positives, respectivement non hospitalisées, hospitalisées sans soins intensifs, et hospitalisées avec soins intensifs. [102]

Une des hypothèses physiopathologiques est l'augmentation de l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) chez les patients diabétiques, tant de type 1 que de type 2. [103] Cette enzyme, exprimée dans les poumons, les reins et les vaisseaux sanguins, serait préférentiellement liée par le SARS-CoV-2 et pourrait expliquer une atteinte plus grave dans certains groupes de patients. De plus, l'hyperglycémie, qu'elle soit aiguë ou chronique, [104] est connue pour altérer la réponse du système immunitaire, menant à une réponse pro-inflammatoire exagérée, [105] état qui a été objectivé chez des patients sévèrement atteints du SARS-CoV-2. [106]

Il n'y a pour l'instant aucune preuve que le risque de SARS-CoV-2 est plus élevé chez les personnes diabétiques. En effet, la prévalence du diabète chez les personnes SARS-CoV-2 positives non hospitalisées est comparable à celle de la population générale. [107]

III.4 Asthme :

Le SARS-CoV-2 étant un virus à tropisme respiratoire, les patients souffrant de pathologies respiratoires chroniques, dont l'asthme, étaient considérés comme ayant un risque plus élevé d'infection par ce nouveau virus. Toutefois, ceci est encore discuté et il existe actuellement peu de données sur les relations réelles entre l'asthme et le risque d'infection ou d'aggravation par le SARS-CoV-2.

Dans les premières études chinoises, l'asthme n'apparaît pas comme étant un facteur de risque de SARS-CoV-2. Dans quatre études, [108,109,110,111] dont celle de Guan et al. [109] incluant un nombre important de patients (n = 1099), l'asthme n'était pas retrouvé comme étant un facteur de risque. Dans deux autres études, la prévalence de l'asthme était très faible : 0,3% [112] et 0,9%. [113] Zhang et al. [112] ne trouvaient pas de différence significative de la prévalence de l'asthme selon la sévérité du SARS-CoV-2. Dans le travail de Chen et al. [114] l'asthme était intégré au sein des pathologies de l'appareil respiratoire dont la prévalence était faible (1%).

De même, dans les données sud-coréennes, l'asthme n'était pas une comorbidité significativement associée au SARS-CoV-2. [115]

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

En revanche, contrairement aux études chinoises, les données récentes du Center for Disease Control (CDC), [116] provenant de patients américains hospitalisés pour SARS-CoV-2 en Mars 2020, montraient une augmentation du risque d'hospitalisation pour SARSCoV-2 chez les patients asthmatiques. La proportion de patients asthmatiques était de 27,3 % chez les adultes âgés de 18 à 49 ans, de 13,2% chez ceux âgés de 50 à 64 ans et de 12,9% chez ceux de 65 ans ou plus, ce qui correspond à des taux plus élevés que ceux observés en population générale (environ 10%). Chez les enfants asthmatiques, il n'est pas clairement établi d'augmentation du risque d'infection ou d'augmentation de la morbi-mortalité liée au SARS-CoV-2 ou d'augmentation du risque d'exacerbation d'asthme chez les enfants infectés par le SARS-CoV-2. [117,118]

Toutefois, toutes ces études présentent des limites et leurs résultats doivent être interprétés avec prudence. Ces études observationnelles concernant exclusivement des patients hospitalisés, le risque d'infection par SARS-CoV-2 parmi les patients asthmatiques de la population générale n'est pas connu.

De nombreux biais pourraient participer à la sous-représentation des asthmatiques dans certaines populations, notamment l'absence de recueil systématique et l'absence de diagnostic. Par exemple, l'étude chinoise de Chen et al s'intéressait aux « pathologies de l'appareil respiratoire » en général, sans distinguer l'asthme de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). [114]

Il est également important de noter que l'asthme semble sous-diagnostiqué et sous-déclaré en Chine, avec une prévalence globale de seulement 4,2 %. [110]

Enfin, la discordance majeure entre les études chinoises et américaines concernant le taux d'asthmatiques dans les populations pourrait être expliquée par des facteurs de confusion, notamment le facteur de confusion «obésité, âge, diabète, HTA», identifiée comme des facteurs de risque de SARS-CoV-2. [116]

III.5 Obésité :

L'obésité apparaît de plus en plus être un facteur de risque majeur d'évolution péjorative. Cette observation est d'autant plus importante que notre société de consommation doit faire face. [119,120]

Ainsi, la pandémie SARS-CoV-2 s'entrechoque avec la pandémie de l'obésité, pour aboutir à un véritable orage sanitaire. [121] Cette liaison dangereuse entre obésité et SARS-CoV-2 a d'ailleurs fait l'objet d'une prise de position officielle de l'European Association for the Study of Obesity (EASO). [122]

Les données disponibles dans la littérature concernent surtout les patients avec SDRA nécessitant une hospitalisation en USI pour bénéficier d'une assistance respiratoire.

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

Toutes les études s'accordent à dire que l'obésité représente un facteur de risque de voir la SARS-CoV-2 évoluer vers une forme plus sévère, avec, en particulier, la nécessité de recourir à une assistance mécanique ventilatoire pour un SDRA. [120,123,124] Il est, dès lors, étonnant que l'obésité ne soit pas mentionnée comme facteur de risque dans une grande série italienne. La raison réside, sans doute, dans le fait que l'IMC n'y a pas été mesuré de façon systématique. [125]

L'obésité comme facteur de risque n'avait pas été spécialement mise en exergue dans les premières publications venant de Chine. Ainsi, il n'en était pas spécialement fait mention dans une grande étude nationale, [126] ni dans une méta-analyse des études publiées centrées sur les facteurs pronostiques d'évolution vers un état critique ou le décès. [127]

Il est vrai que le morphotype des personnes asiatiques est différent et expose moins à un excès pondéral massif, ce qui fait, d'ailleurs, que les seuils d'IMC pour cette population sont différents de ceux utilisés pour les populations européennes et américaines pour séparer poids normal, surpoids, et obésité.

Néanmoins, dans une publication reprenant les caractéristiques des 383 patients admis pour SARS-CoV-2 à l'hôpital de Shenzhen, 32% étaient en surpoids (IMC entre 24 et 27,9kg/m²), et 10,7% étaient obèses (IMC \geq 28 kg/m²). Le risque de développer une pneumonie sévère était augmenté de 83 % chez les patients en surpoids et multiplié par 2,42 chez les patients obèses par comparaison aux patients de poids normal. Le sur-risque lié à la surcharge pondérale était plus marqué chez les hommes que chez les femmes. [128]

D'autres publications récentes venant de Chine confirment également l'impact négatif joué par la surcharge pondérale et l'obésité dans le pronostic des patients atteints de SARS-CoV-2. Ainsi, la présence d'une obésité (définie, dans ce travail sur une population asiatique, comme un IMC \geq 25 kg/m²) était associée à un risque quasi-triplé de SARS-CoV-2 sévère par comparaison aux sujets non obèses. Chaque augmentation d'un point de l'IMC était associée à une augmentation du risque de 12%. [129]

Dans le travail de Simonnet et al. l'obésité (indice de masse corporelle [IMC]>30kg/m²) et l'obésité sévère (IMC > 35 kg/m²) étaient présentes chez respectivement 47,6% et 28,2% des patients hospitalisés pour SARS-CoV-2. [130]

Dr Matthieu Schmidt constate une grande majorité, "probablement 70%" des patients admis en réanimation sont en surpoids ou en situation d'obésité. [99]

III.6 Hypertension artérielle :

Les études actuellement disponibles semblent indiquer une forte prévalence de l'HTA chez les patients hospitalisés pour SARS-CoV-2, indépendamment du foyer géographique de l'épidémie, variant de 15 à plus de 50 % dans la littérature. Cette prévalence semble plus importante dans les séries européennes, probablement du fait d'une population plus âgée. [131,132,133]

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

La surreprésentation de l'HTA chez les patients hospitalisés pour SARS-CoV-2 reste très marquée chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs (58 %) et parmi les non survivants (25-38 %). [131,133]

Le système rénine-angiotensine a été incriminé, sans que ce soit absolument confirmé. Dans la méta-analyse chinoise, un risque d'évolution vers une maladie critique ou mortelle était plus que doublé chez les patients hypertendus (OR = 2,72 [IC 95% : 1,60 - 4,64] ; $p = 0,0002$). [134,135]

Une autre méta-analyse a rapporté un risque de mortalité plus que triplé chez les patients hypertendus par comparaison aux individus normotendus (OR = 3,36 [IC 95% : 1,96–5,74]). [136]

Néanmoins, le caractère rétrospectif et les faiblesses méthodologiques inhérentes aux études observationnelles (biais de confusion, biais d'échantillonnage) ne permettent pas d'établir de liens de causalité entre HTA et SARS-CoV-2.

Ainsi, l'apparente surreprésentation de l'HTA chez les patients hospitalisés pour forme grave de SARS-CoV-2 doit être mise en parallèle avec l'âge et les complications cardiovasculaires préexistantes de ces patients.

L'HTA n'est pas la seule comorbidité fortement représentée dans les formes sévères de, ces formes s'associant fréquemment au diabète, aux maladies cardiaques et neurovasculaires, à la bronchopathie chronique obstructive [137] et à l'obésité [138] dans les études observationnelles et séries de cas. Il existe donc de manière générale une surreprésentation des facteurs de risque cardiovasculaire ou des complications cardiovasculaires qui en découlent, souvent coexistants, chez les patients hospitalisés pour SARS-CoV-2, expliquant la prévalence de l'HTA dans cette population.

Dans ce sens, une étude observationnelle multicentrique internationale a identifié comme facteurs de risque indépendants de mortalité intra-hospitalière liée au SARS-CoV-2, un âge supérieur à 65 ans, les antécédents de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque, mais pas l'HTA isolée. [139] Ces mêmes facteurs indépendants de mortalité ont été identifiés pour les infections respiratoires basses bactériennes ou virales non. [140]

III.7 Femme enceinte :

Face à la pandémie mondiale de coronavirus, les femmes enceintes font partie de la catégorie des personnes dites fragiles. A ce jour, il existe peu de données pour évaluer leur sensibilité au SARS-CoV-2. Mais on sait que les femmes enceintes subissent des changements immunologiques et physiologiques qui peuvent les rendre plus sensibles et plus à risque de complications aux infections virales respiratoires. Cela a été le cas avec de précédents épisodes d'infections à coronavirus (le MERS-Cov), [141] ou d'autres infections virales respiratoires comme la grippe ou la coqueluche, deux maladies face auxquelles les femmes enceintes doivent être vaccinées. [142]

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

Pour le SARS-CoV-2, peu d'études permettent d'apporter une réponse claire sur les conséquences d'une infection pendant la grossesse pour la mère et le bébé. Néanmoins, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aux Etats-Unis ont publié début Novembre 2020 un rapport indiquant que, selon une étude réalisée sur 409 000 femmes, dont 23 500 enceintes, ces dernières auraient 3 fois plus de risques de développer des formes graves de l'infection (hospitalisation et placement sous ventilateurs) et 25% de risque en plus d'accoucher prématurément. [143]

Une étude menée par des chercheurs du Royaume-Uni, des Etats-Unis et de Suède (dirigée par le Dr Erika Molteni du King's College de Londres) auprès d'une population de 1,7 million de femmes révèle que les symptômes des femmes enceintes diffèrent peu de ceux des femmes non enceintes. [144]

Au regard de ces études, et en extrapolant à partir des autres cas d'infection par un coronavirus (SARS-CoV-2 et MERS-CoV) pendant la grossesse, il semblerait effectivement que ces infections augmentent le risque d'accouchements prématurés, de fausses couches et de décès du fœtus. [145,146]

Par ailleurs, des fièvres élevées au cours du premier trimestre de grossesse peuvent avoir des conséquences sur le fœtus (risque plus élevé de malformations). [147]

III.8 Tabagisme :

Selon une étude basée sur des données chinoises du coronavirus, publiée vendredi 20 Mars par la Fondation contre le Cancer, les fumeurs sont plus à risque de développer un état sévère du SARS-CoV-2.

Le 12 mai 2020, une équipe du Centre de recherche et d'éducation sur la lutte antitabac du département de Médecine de l'Université of California de San Francisco. Après une méta-analyse de 5 études, ils ont estimé que les fumeurs ont 1,91 fois plus de chances de voir la maladie progresser vers un formes d'états graves que les personnes qui n'ont jamais touché à la cigarette. Le tabagisme est connu pour endommager voire paralyser les cils des voies respiratoires, ce qui empêche l'organisme de se protéger correctement des infections. [148]

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

IV. Statistiques épidémiologiques de SARS-CoV-2 :

IV.1 Dans le monde :

Depuis la découverte en Chine du virus SARS-CoV-2, responsable de la maladie COVID-19, plus de 170 pays doivent faire face aux conséquences d'une telle épidémie. Le 21 Juin 2021, 178 580 947 cas ont été rapportés à travers le monde dont 32,58% actifs, 65,25% rétablis et 2,17% morts soit 58 194 044, 116 518 814 et 3 868 089 respectivement. [149] (Voir figure 07)

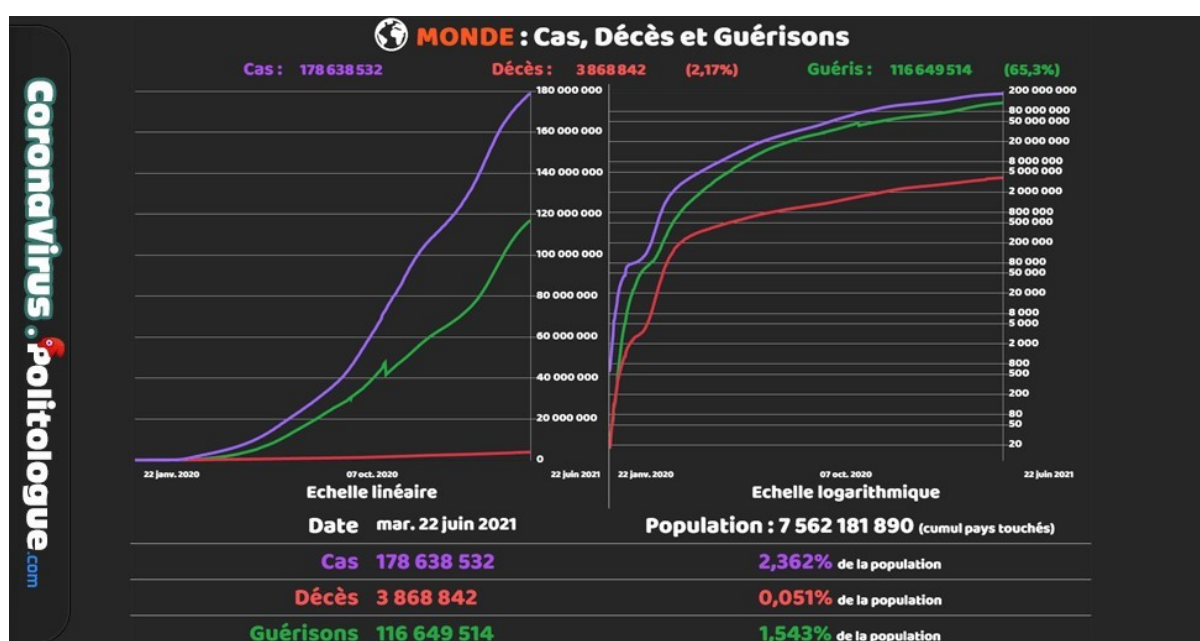


Figure 07 : Évolution du SARS-CoV-2 dans le monde.
(D'Après : <https://coronavirus.politologue.com/>).

IV.2 En Asie :

IV.2.1 Chine :

Le 17 Novembre 2019, le premier porteur du virus fut un homme de 55 ans de la province du Hubei, [150,151] Les 41 cas ultérieurement signalés en Décembre 2019, étaient des personnes travaillant au marché de gros de fruits de mer de Huanan, à Wuhan. [152,153,154]

Le 27 Janvier, la Faculté de médecine de Hong-Kong évalue le nombre de malades à 43 000 cas. [155,156]

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

Le 17 Avril 2020, le bilan des décès constatés à Wuhan est révisé à la hausse de **1 300** morts environ par les autorités chinoises, pour atteindre le nouveau chiffre officiel de **3 869** morts pour la seule ville de Wuhan.

Le 12 Mai 2020, l'université nationale de technologie de défense en Chine ferait état de **640 000** cas confirmés en Chine, soit beaucoup plus que les statistiques officielles. [157]

Le 21 Juin 2021, **91 604** cas confirmés du SARS-CoV-2 infecte **0.006%** de la population, **4 636** décès soit **5.06%** le taux de létalité et un pourcentage de guérison de **94.37%** soit **86 449** personnes. [158]

IV.2.2 Corée du sud :

Le premier cas détecté de SARS-CoV-2 en Corée du Sud est annoncé le 20 Janvier 2020, il s'agit d'une femme chinoise de 35 ans à Incheon revenant d'un voyage à Wuhan.

Le 24 Janvier, la Corée du Sud annonce son **deuxième** cas : un sud-coréen de 55 ans à Séoul qui a également voyagé à Wuhan. Ces deux personnes sont guéries et libérées début Février.

Trois autres cas sont diagnostiqués dans les jours qui suivent, tous en lien avec Wuhan et la Chine. [159,160]

Le 30 Janvier 2020, le diagnostic d'un sud-coréen de 56 ans représente le premier cas sans lien avec Wuhan ou la Chine. Il s'était rendu dans un restaurant en compagnie du troisième patient. [161]

Au 17 Février 2020, on dénombre **30** cas en Corée du Sud, dont **12** guéris, une majorité d'entre eux ont voyagé à Wuhan et les autres entretiennent des liens familiaux ou amicaux avec les personnes infectées. [162]

Le 23 Février 2020, un total de **833** cas détectés, Elle devient officiellement le plus grand foyer de contamination en dehors de Chine. [163]

Le 28 Mars, la Corée du Sud atteint un taux de guérison supérieur à **50%** par rapport au nombre total de cas détectés. En revanche, l'augmentation du taux de décès à **1,52%** suscite la prudence, de même que celui des plus de 80 ans monté à **16,2%**. [164]

Du 24 Décembre au 3 Janvier, La plus grande diffusion du dans un établissement survient dans un centre de détention de l'est de Séoul avec **762** détenus contaminés dont **un** mort. [165,166]

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

Jusqu'au 21 Juin 2021, **151 506** cas confirmés du SARS-CoV-2 infecte **0.29%** de la population, **2 004** décès soit **1.32%** le taux de létalité et **143 268** personnes rétablis soit **94.56%**. [167]

IV.2.3 Iran :

Le premier cas avait été annoncé le 19 Février 2020 et ils avaient précédemment été avertis de l'entrée du SARS-CoV-2 en Iran. [168]

Le 25 Février, Ali Rabiei, porte-parole du gouvernement iranien et Iraj Harirchi viceministre de la Santé annoncent que plus de **90** personnes sont atteintes du SARS Cov 2. [169]

Le 27 Février, selon le ministère de la Santé, relayé par la télévision nationale Al-Alam, **245** cas sont enregistrés en Iran avec **26** morts. [170]

Entre 8 et le 21 Mars, le taux de décès par rapport aux cas diagnostiqués a presque triplé, passant de **2,5%** à **7,3%**. [171]

Jusqu'à le 21 Juin 2021, **3 105 620** cas confirmés du SARS-CoV-2 infecte **3.65%** de la population dont **2 671** patients actifs, un taux de létalité égale à **2.68%** et de guérison égale à **88.88%** soit **83 101** et **2 760 229** respectivement. [172]

IV.3 En Europe :

IV.3.1 France :

Le 24 Janvier 2020, **trois** cas confirmés de patients infectés par le SARS-CoV-2. Il s'agit d'un Français d'origine chinoise et de deux touristes chinois ayant séjourné à Wuhan. Le patient zéro est hospitalisé à Bordeaux, les deux patients suivants à Paris. [173]
L'un des deux touristes meurt le 14 Février 2020 dans le service de réanimation de l'hôpital Bichat-Claude-Bernard, à Paris. [174]

Le 29 Février 2020, **100** personnes sont atteintes du virus et **2** en sont mortes. Le premier foyer de contamination se trouve dans l'Oise avec **36** cas. [175]

Jusqu'au 21 Juin 2021, **5 693 439** cas confirmés du SARS-CoV-2 infecte **8.53%** de la population dont **92.1%** actifs (**5 243 657** personnes), **109 885** décès soit **1.93%** le taux de létalité et **340 101** personnes rétablis soit **5.97%**. [176]

IV.3.2 Italie :

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

Le 30 Janvier 2020, **deux** touristes chinois sont testés positifs au SARS-CoV-2 à Rome. [177] Un groupe de cas est ensuite détecté, à commencer par **16** cas confirmés en Lombardie le 21 Février. [178] Les premiers décès en Italie sont signalés le 22 Février.

Jusqu'au 21 Juin 2021, **4 253 460** cas confirmés du SARS-CoV-2 infecte **7%** de la population dont un taux de létalité égale à **2.99%** et de guérison égale à **95.20%** soit **127 291** et **4 049 316** respectivement. [179]

IV.3.3 Espagnol :

La pandémie apparaît officiellement le 31 Janvier, lorsqu'un touriste allemand est testé positif au SARS-CoV-2 sur l'île de La Gomera, dans l'archipel des Canaries. Le même jour, 21 rapatriés espagnols arrivent à la base aérienne de Torrejón de Ardoz, dans la périphérie de Madrid, après une escale sur la base britannique de Brize Norton en Angleterre.

Les citoyens espagnols ont été placés en quarantaine à l'hôpital Gómez, à Madrid. [180]

Le 21 Juin 2021, **3 764 651** cas confirmés du SARS-CoV-2 infecte **7.95%** de la population, **80 689** décès soit **2.14%** le taux de létalité et un pourcentage de guérison de **3.99%** soit **150 376** personnes. [181]

IV.4 En Amérique :

IV.4.1 Aux États-Unis :

Le premier signalement d'un cas de SARS-CoV-2 aux États-Unis a lieu le 21 Janvier 2020, chez un homme qui est revenu le 15 Janvier d'une visite familiale à Wuhan, en Chine, à son domicile du comté de Snohomish. Il a consulté un médecin le 19 Janvier. [182] Le deuxième cas sur le sol américain a lieu le 24 Janvier, chez une femme qui est revenue aux États-Unis le 13 Janvier de sa visite à Wuhan. [183,184] La femme a transmis le virus à son mari, et il a été confirmé qu'il avait le virus le 30 Janvier, ce qui constitue le premier cas de transmission locale signalé aux États-Unis. [185]

Les 6 et 17 Février 2020, deux personnes décèdent du coronavirus, sans que la cause ne soit identifiée à cette époque. [186]

Le 6 Mars 2020, il y a au moins **236** cas confirmés et présumés de SARS-CoV-2 aux États-Unis, dont **14** décès [187] (**148** cas confirmés dont **10** décès selon les données de l'OMS). [188] L'étude du génome viral montre que le virus est venu principalement de l'Europe. [189]

Le 7 Mars, **164** cas positifs dont **11** morts (ce décompte ne concerne pas les cas importés lors des rapatriements de citoyens américains) sont remontés aux Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC). [190]

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

Le 11 Avril, les États-Unis deviennent le pays au monde le plus endeuillé par la pandémie avec plus de **20 000** morts enregistrés pour plus de **500 000** cas répertoriés. La veille, le pays était le premier au monde à dépasser les **2 000** décès en 24 heures. [191]

Le 14 Avril, le Wyoming est le dernier État américain à enregistrer son premier décès dû au SARS-CoV-2. [192]

Le 30 Avril, le nombre des cas atteint le chiffre de **1 006 428** cas tandis que le taux de prévalence est estimé 305 pour **100 000** habitants. [193]

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

Le 18 Novembre, le chiffre de **250 000** décès est atteint (à cette date **76 830** Américains ont hospitalisés selon le COVID tracking project) ; le pays pourrait bientôt signaler **2 000** décès par jour. [194,195] (Voir figure 08)

Jusqu'au 21 Juin 2021, **33 551 990** cas confirmés du SARS-CoV-2 infecte **10.01%** de la population, **602 033** décès soit **1.79%** le taux de létalité. [196]

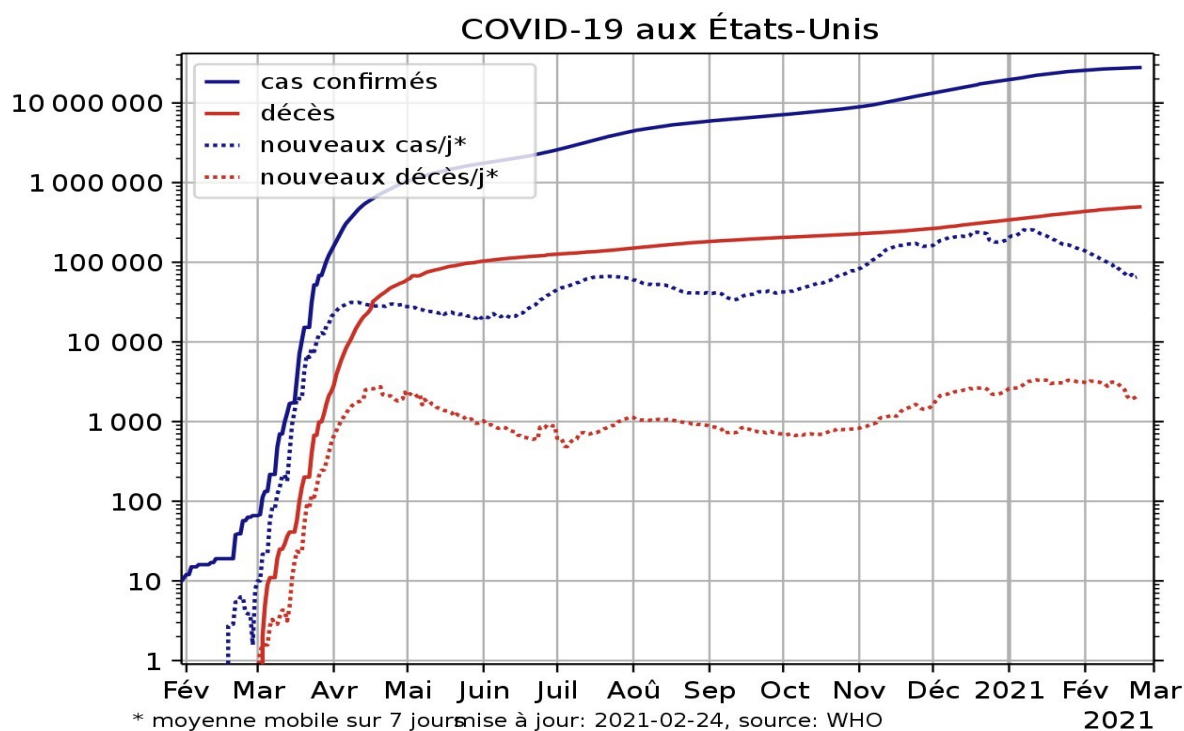


Figure 08 : Nombre des cas confirmés et des décès de SARS-CoV-2 aux États-Unis.

IV.5 En Afrique :

IV.5.1 Au Maroc :

La pandémie de SARS-CoV-2 se développe au Maroc officiellement depuis le 2 Mars 2020. Un homme de nationalité marocaine revenant d'Italie est testé positif au coronavirus. «Son état est stable et ne suscite pas d'inquiétudes», précise le ministère de la Santé dans un communiqué. [197]

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

Le 5 Mars, un deuxième cas de coronavirus est enregistré au Maroc. Il s'agit de nouveau d'une ressortissante italienne d'origine marocaine âgée de 89 ans se trouvant ailleurs dans un état critique. [198]

Le 6 Avril 2020, le nombre de cas a augmenté de **99, 1 120** malades sont atteints du SARS-CoV-2, le nombre de rémissions est de **81**, celui des décès est de **80**. [199] Le ministère de la santé a publié sur son site officiel (13 Châabane de l'AH) un communiqué de condoléances destiné aux familles des deux médecins décédés à la suite de leur contraction du coronavirus. [200]

Le 21 Juin 2020, **526 737** cas confirmés du SARS-CoV-2 infecte **1,41%** de la population, **9 244** décès, soit **1,75%** le taux de létalité et le pourcentage de guérison est **97,56%** soit **513 898** personnes. [201,202]

IV.5.2 En Tunisie :

Le 2 Mars 2020, la pandémie de SARS-CoV-2 se développe officiellement en Tunisie à Gafsa avec un Tunisien rentré d'Italie. [203,204]

Le 17 Mars 2020, le premier patient guérit. Puis en 18 Mars, le nombre de cas monte à **3 985** et un premier décès est enregistré à Sousse, celui d'une femme âgée qui a été récemment en Turquie. [205,206]

Le 10 Janvier 2021, le Ministère de la Santé publique annonce **1 762** de nouveaux cas avec **62** décès en 24 heures, et un total de **159 276** cas. [207,208]

Jusqu'au 21 Juin 2021, **382 950** cas confirmés du SARS-CoV-2 infecte **3,25%** de la population, un taux de létalité égale à **3,67%** soit **14 038** de décès et de guérison égale à **86,95%** soit **332 962** personnes. [209]

IV.5.3 En Algérie :

En Algérie, elle se propage à partir du 25 Février 2020 lorsqu'un ressortissant italien est testé positif au SARS-CoV-2. À partir du 1er Mars 2020, un foyer de contagion se forme dans la wilaya de Blida, [210] **16** membres d'une même famille ont été contaminés par le coronavirus lors d'une fête de mariage à la suite de contacts avec des ressortissants algériens en France. [211] Progressivement, l'épidémie se propage pour toucher toutes les wilayas algériennes.

Le 25 Février 2020, le ministre algérien de la Santé, Abderrahmane Benbouzid, a annoncé au journal télévisé le premier cas de SARS-CoV-2. Un Italien salarié d'Eni, originaire

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

de Lombardie, l'une des zones les plus touchées en Italie, arrivé le 18 Février, sur la base Menzel Ledjmet Est dans la wilaya d'Ouargla, a été confirmé en laboratoire positif au SARS-CoV-2. L'homme a été isolé pendant quatre jours dans la base de vie avant d'être rapatrié en Italie par un vol spécial et les travailleurs ont eux aussi été confinés. [212,213,214]

Le 1er Mars, **deux** nouveaux cas de SARS-CoV-2 confirmés, une femme de 53 ans et sa fille de 24 ans dans la wilaya de Blida, a annoncé le ministère de la Santé. [215] Et le 3 Mars, **deux** autres nouveaux cas confirmés, ce qui porte à **cinq** le nombre total de cas confirmés, les deux nouveaux cas sont issus de la même famille, d'un père et d'une fille, et résidaient en France, une enquête est déclenchée pour déterminer l'identité des personnes en contact avec eux. [216]

Le 12 Mars, **cinq** nouveaux cas de Covid-19, dont un décès, âgé de 78 ans et placé en isolement à l'hôpital de Blida. Deux cas ayant séjourné en France, un dans la wilaya de Souk Ahras, l'autre dans la wilaya de Tizi Ouzou et trois dans celle de Blida. [217] Bilan de la soirée, **26** cas confirmés. **Un deuxième** décès est enregistré dans la wilaya de Skikda, un homme âgé de 55 ans ayant séjourné en France. [218,219]

Le 22 Mars, le ministre Algérien de la Santé, Abderahmane Benbouzid, annonce que «L'Algérie est entrée en phase 3 de l'épidémie du coronavirus et, par conséquent, doit se préparer au pire». [220] Le bilan du jour, selon la Commission de suivi de l'évolution de l'épidémie, s'élève à **201** cas confirmés et **17** morts.

Le 24 Août, **398** nouveaux cas confirmés et **11** nouveaux décès sont recensés en 24 heures. Le total des cas confirmés s'élève ainsi à **41 858** et celui des décès à **1 446** cas. [4] Au cours du mois d'Août il y avait **14 100** nouveaux cas et **300** décès, portant le nombre de cas à **44 494** dont **1 510** décès. [221]

Le président Abdelmadjid Tebboune est infecté par la SARS-CoV-2. [222] Après une première hospitalisation [223] à l'hôpital militaire d'Aïn Naadja d'Alger, il est transféré le 28 Octobre en Allemagne pour des examens médicaux approfondis et un traitement. [224,225] Au cours de ce mois il y avait **6 574** nouveaux cas et **238** décès, portant le nombre de cas à **57 942** dont **1 964** décès. [226]

Jusqu'à le 21 Juin 2021, **136 294** cas confirmés du SARS-CoV-2 infecte **0.3%** de la population dont **37 835** personnes restent actifs soit **27.76%**, **3 641** décès, soit **2.67%** le taux de létalité et **94 822** personnes rétablis soit **69.57%**. [227] (**Voir figure 09 et 10**)

Deuxième chapitre : Aspects épidémiologiques.

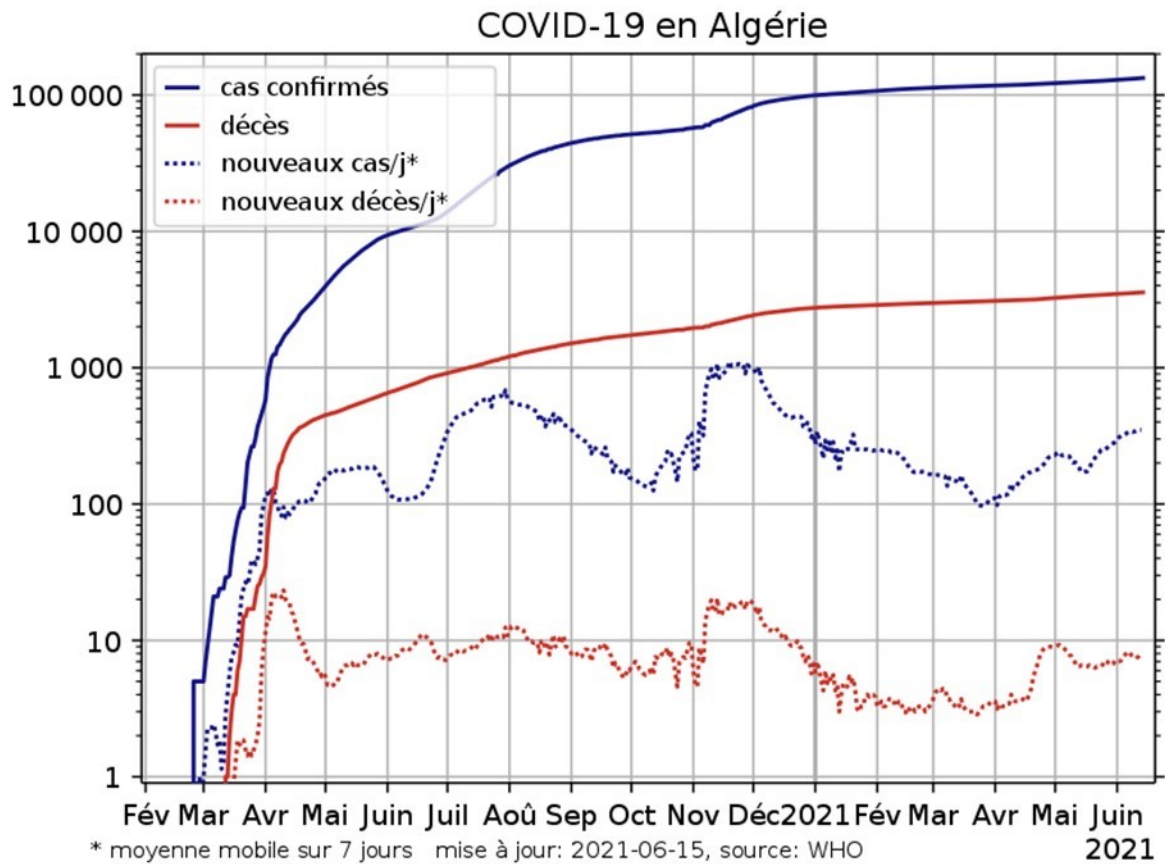


Figure 09 : Nombre des cas confirmés et des décès de SARS-CoV-2 en Algérie.

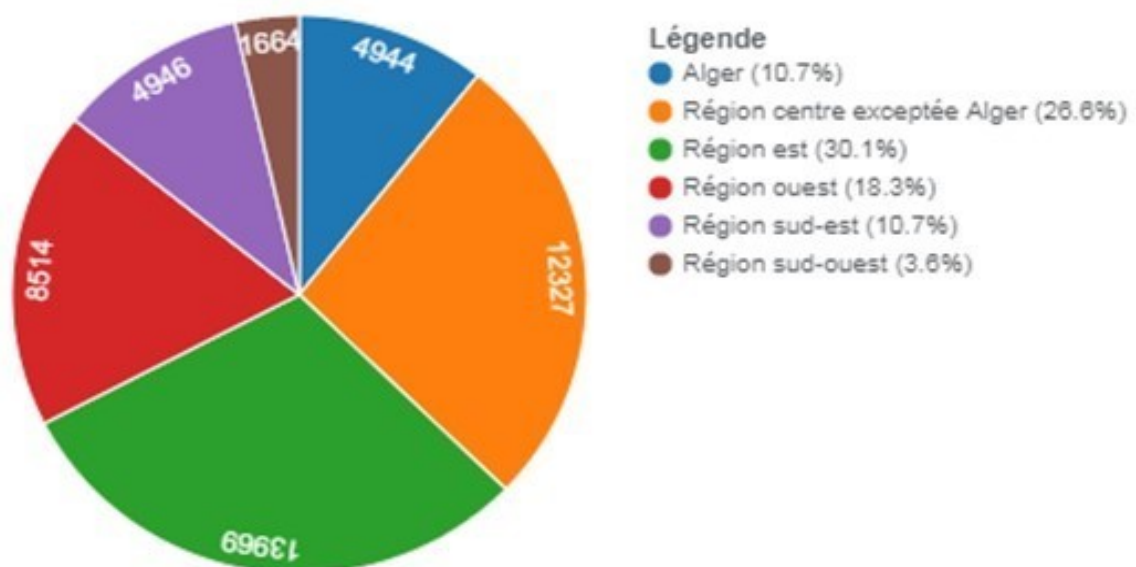


Figure 10 : Diagramme représentant le nombre des cas confirmés par Wilaya/Région et leurs pourcentages au 23 juillet 2020. [228]

*Troisième chapitre :
Aspects cliniques*

I. Physiopathologie de SARS-CoV-2 :

Les coronavirus classiques se multiplient dans l'oropharynx et sont responsables de rhume, les autres virus se multipliant dans le poumon (MERS-CoV et SARS-CoV-1) ou dans les deux sites (SARS-CoV-2) et sont à l'origine de pathologies plus graves, avec des taux de mortalité pouvant aller jusqu'à 30 % pour le MERS-CoV.

S'ils partagent la même physiopathologie expliquant notamment les formes graves, le tropisme du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV est différent de celui du SARS-CoV-2. En effet, le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV infectent l'arbre respiratoire et non les voies aériennes supérieures, ce qui explique qu'ils soient sans doute moins transmissibles et que les formes asymptomatiques soient également moins fréquentes. Ils ne conduisent dès lors pas à la mise en place de la même réponse muqueuse et, dans ces infections. [229]

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2

(une metalloprotéase dont la fonction primaire est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7) pour rentrer dans la cellule hôte, et lorsque le virus pénètre dans la cellule, la progression de la maladie commence. [230,231]

I.1 Rôle paradoxal de l'ACE2 :

L'ACE2 étant le principal récepteur cellulaire du SARS-CoV-2, il a été suggéré qu'une forte expression d'ACE2 conduisait à une susceptibilité accrue à l'infection. Ceci pourrait expliquer que les patients diabétiques ou atteints de cancer, qui expriment plus fortement ACE2, soient à risque de formes graves. [232]

Toutefois, la distribution anatomique d'ACE2 n'est pas strictement corrélée à la symptomatologie provoquée par l'infection par le SARS-CoV-2. Tandis qu'ACE2 est fortement exprimé dans le tube digestif, les reins, le cœur, la vésicule biliaire, les glandes séminales et les testicules, le SARS-CoV-2 provoque des atteintes respiratoires, neurologiques, digestives, cardiologiques, hépatiques, oculaires, et/ou cutanées. [233, 234,235] De plus, l'ARN du SARS-CoV-2 était fortement détecté dans les poumons, et à moindre mesure dans le foie, le rein ou le cœur dans une série autopsique de douze patients. [236]

Même si dans cette étude, l'absence de discrimination entre l'ARN génomique et sous-génomique ne permet pas de confirmer une réplication virale active dans ces organes, la différence entre la répartition d'ACE2 tissulaire et les atteintes organiques du SARS-CoV-2 fait évoquer la possibilité d'une invasion cellulaire indépendante d'ACE2.

Troisième chapitre : Aspects cliniques.

Paradoxalement, si l'expression tissulaire d'ACE2 permet la pénétration du virus dans la cellule, la forme soluble d'ACE2 pourrait être un facteur protecteur du SARS-CoV-2. L'activité d'ACE2 circulante est effectivement faible chez les patients en surpoids ou hypertendus alors qu'elle est plus forte chez les enfants et qu'elle est corrélée positivement à l'expression d'œstrogènes. [237] Ceci explique, pour certains auteurs, la relative protection des enfants par rapport aux adultes et des femmes par rapport aux hommes. [238] Cette hypothèse est en accord avec les travaux qui démontraient le rôle protecteur d'ACE2 dans les lésions pulmonaires.

I.2 Tropisme respiratoire et lésions pulmonaires :

Le SARS-CoV-2, principalement transmis via les gouttelettes respiratoires, peut infecter les pneumocytes qui expriment l'ACE2 et peut provoquer une réaction inflammatoire se traduisant par une détresse respiratoire de gravité variable, pouvant aboutir dans sa forme la plus grave à un SDRA. [239] Une majorité (67-85 %) des patients admis en unités de soins intensifs avec un diagnostic confirmé d'infection à SARS-CoV-2 développent un SDRA. [240] Dans une étude rétrospective monocentrique, la mortalité de ces patients rapportée est élevée (61,5 %) et les déterminants de cette gravité sont encore mal compris. [241]

L'analyse histologique des poumons infectés montraient des inclusions virales, des infiltrats interstitiels à prédominance lymphocytaire, des lésions d'œdème pulmonaire évocatrices de SDRA ainsi que des thromboses s'apparentant le plus souvent à une microangiopathie thrombotique. [242,243]

I.3 Tropisme et lésions du tube digestif :

ACE2 est fortement exprimé dans le tube digestif, et le virus est détecté plus longuement dans les selles que sur les écouvillons naso-pharyngés. De plus, il a été démontré que le SARS-CoV-2 était capable d'infecter les entérocytes humains. [244,245]

I.4 Invasion hépatocytaire et lésions hépatiques :

L'infection des hépatocytes par le SARS-CoV-1 avait été démontrée par RT-PCR, mais les particules virales et le génome viral n'étaient pas détectés par immunohistochimie et microscopie électronique. [246] Dans le cas du SARS-CoV-2, les données histologiques montraient des foies de grande taille, œdématiés et infiltrés par des cellules inflammatoires, mais aucune inclusion virale n'a été rapportée. [247] De plus, la discordance entre les caractéristiques biologiques hépatiques (fréquentes cytolyses hépatiques, rares cholestases ou ictères) [248,249,250,251] et l'expression d'ACE2 (essentiellement dans les voies biliaires) évoque, pour certains auteurs, une cause multifactorielle des atteintes hépatiques plutôt qu'une invasion virale hépatocytaire. [252]

Troisième chapitre : Aspects cliniques.

I.5 Neuro-invasion et lésions neurologiques :

L'ACE2 est faiblement exprimé dans le tissu cérébral, mais les particules virales de SARS-CoV-1 avaient été détectées dans l'encéphale de patients décédés du SRAS, et localisées particulièrement dans le tronc cérébral, l'hypothalamus et le cortex. [246, 253] Ceci suggère l'existence de récepteurs cellulaires autres qu'ACE2. Pour certains auteurs, le récepteur nicotinique à l'acétylcholine pourrait être impliqué dans la neuro-invasion, expliquant la faible représentation des fumeurs dans les études cliniques, mais cette hypothèse reste à démontrer. [254] En dehors de rares cas d'encéphalites documentées à SARS-CoV-2 par RT-PCR dans le LCR, il n'existe néanmoins à ce jour aucune preuve définitive d'un tropisme neurologique du SARS-CoV-2. [255]

Pour autant, l'équipe de Li et al., propose que le tropisme neurologique éventuel du SARS-CoV-2 puisse être responsable de l'anosmie/agueusie, d'une atteinte neuromusculaire qui diminuerait l'efficacité de la toux, ainsi que d'une atteinte du centre respiratoire médullaire qui expliquerait l'absence de respiration spontanée observée chez plusieurs patients, et favoriserait les détresses respiratoires aiguës. [255]

I.6 Tropisme rénal et néphropathie :

ACE2 est exprimé dans tous les segments tubulaires et, dans une moindre mesure, par le glomérule. [256] Une insuffisance rénale aiguë est fréquemment rapportée (5 à 20% des patients infectés) et constitue un facteur de risque indépendant de mortalité. [257,258] Une hématurie ou une protéinurie sont aussi fréquentes (36 à 44 % des patients). [258,259]

Même s'il existe de nombreuses causes d'atteintes rénales dans le contexte septique, la présence du virus au sein des cellules tubulaires proximales et des podocytes a été démontrée par microscopie électronique. Le mécanisme d'entrée au sein du parenchyme rénal n'est toutefois pas totalement élucidé, puisque l'entrée du virus nécessite, outre la présence d'ACE 2, une protéase TMPRSS2, qui est uniquement faiblement détectable dans la portion S3 du tubule proximal chez la souris. [260]

Les analyses histologiques montraient des lésions de nécrose tubulaire aiguë (s'associant rarement à un infiltrat inflammatoire interstitiel), des suffusions hémorragiques (à la manière des hantaviruses), quelques dépôts tubulaires d'hemosidérine et parfois la présence de bouchons de myoglobine dans les tubules (chez les patients atteints de rhabdomyolyse). Les lésions glomérulaires étaient principalement des lésions de

Troisième chapitre : Aspects cliniques.

néphropathie pré-existante. Il existait, cependant, des lésions de hyalinose segmentaire et focale avec des aspects de pseudo-croissants et des thrombi intra-glomérulaires. [261]

I.7 Tropicisme cardiaque et atteintes cardiologiques :

ACE2 est exprimé par les cellules myocardiques et plusieurs cas de myocardites ont été rapportés comme cela avait été le cas lors de l'épidémie de MERS-CoV.

[262,263,264] Dans les études cliniques, l'insuffisance cardiaque concernait 7 à 20% des patients de SARS-CoV-2 et une atteinte myocardique, définie par une élévation de la troponinémie supérieure à 0,028 ng/mL, concernerait environ 17% des patients hospitalisés. [265,266,267]

En dépit de cette forte prévalence d'évènement cardio-vasculaire, aucune donnée autopsique ne soutient à ce jour le rôle direct du virus, puisqu'aucune trace d'ARN n'a pu être isolée sur les biopsies cardiaques réalisées chez des patients en Chine et aux USA. [242,243]

I.8 Atteintes endothéliales :

Les cellules endothéliales expriment ACE2 et une étude histologique portant sur trois patients retrouvait des lésions d'endothélite dans plusieurs organes (poumon, cœur, rein, foie, intestin grêle) avec la présence d'inclusions virales dans les cellules endothéliales. [268] Ceci suggère que les atteintes d'organes observées dans le SARS-CoV-2 peuvent être liées à des lésions vasculaires.

I.9 Dérégulation glycémique :

L'hyperglycémie était un facteur indépendant prédictif de morbi-mortalité chez les patients infectés par le SARS-CoV-1, qu'ils aient un diabète préexistant ou non. [269] Certains auteurs avaient émis l'hypothèse que le SARS-CoV-1 puisse provoquer un diabète aigu. Celle-ci était justifiée par la présence d'ACE2 dans les îlots pancréatiques et la démonstration de la présence du virus dans le pancréas en immunohistochimie et en hybridation in situ. Toutefois, il n'avait jamais été montré d'inclusion virale pancréatique en anatomopathologie. [270]

En 2013, l'équipe de Chhabra K.H. et al., a montré que l'ACE2 était un important régulateur de la glycémie en améliorant la tolérance au glucose et en favorisant la sécrétion d'insuline. [271] La diminution de l'expression d'ACE2 induit par le SARS-CoV-2 pourrait donc aussi conduire à une dérégulation glycémique.

Troisième chapitre : Aspects cliniques.

Toutefois, dans le cas de SARS-CoV-2, ces hypothèses restent à démontrer et il existe de nombreux facteurs confondants qui participent au désordre glycémique. [272,273] De plus, les autopsies réalisées chez les patients décédés du SARS et celles pratiquées chez deux patients décédés de SARS-CoV-2 ne retrouvaient aucune anomalie pancréatique. [246,274]

I.10 Tropismes divers :

Cutanée : les manifestations cutanées décrites dans le SARS-CoV-2 sont inflammatoires (érythèmes, vésicules, urticaire) mais aussi vasculaires (macules violacées, livedo, purpura, engelures, angiome). Elles pourraient être secondaires à la réponse inflammatoire dérégulée comme à l'état d'hypercoagulabilité. La présence de virus dans lésions cutanées n'a toutefois pas été démontrée. [275]

Ophthalmologique : la présence de SARS-CoV-2 a été détecté dans des prélèvements de larmes. Les manifestations oculaires étaient essentiellement de type inflammatoire (conjonctivites, kératites) mais des atteintes oculaires vasculaires semblent possibles. [276, 277,278]

Le SARS-CoV-2 est donc une maladie complexe, qui fait intervenir des phases virales, inflammatoire et thrombotique. La meilleure compréhension de chacune d'elles est fondamentale, puisqu'elle permettra de mieux les distinguer en pratique clinique, et de choisir la thérapeutique la plus adaptée à la situation. Pour autant, connaître les mécanismes physiopathologiques ne se substitue pas à la réalisation d'essais cliniques, qui restent indispensables pour assurer aux patients une prise en charge optimale.

Troisième chapitre : Aspects cliniques.

II. Réponse immunitaire du corps contre le SARS-CoV-2 :

II.1 Réponse antivirale immédiate :

II.1.1 Mécanismes de la réponse antivirale immédiate :

Suite à une exposition contaminante, le SARS-CoV-2 infecte les cellules épithéliales et immunitaires résidentes alvéolaires. La liaison de la protéine Spike virale avec l'ACE2 entraîne une activation de la TNF α -converting enzyme (TACE) par la portion intracellulaire de l'ACE2, responsable d'une sécrétion de TNF α (mécanisme prouvé pour le SARS-CoV-1). [279]

La reconnaissance de la protéine Spike par les TLR des monocytes entraîne l'expression de facteur de transcription NF κ B via MyD88. La signalisation NF κ B entraîne la sécrétion de cytokines IL-6 et de TNF α , responsables d'une inflammation locale (mécanisme prouvé pour le SARS-CoV-1). Après entrée du virus dans la cellule, l'ARN viral est également reconnu par les PRR cytoplasmiques (TLRs 3, 7, 8, RIG-1, MDA-5), entraînant l'expression d'IRF3/IRF7 via TRIF, entraînant la production d'interférons de type 1 (IFN-1). [280]

Cette production d'IFN-1 sera chez certains patients insuffisante pour contrôler l'infection, favorisant ainsi la réplication virale. Chez d'autres patients, la sécrétion d'IFN-1 sera trop importante, entraînant une hypersécrétion cytokinique et une augmentation de l'expression d'ACE2 sur les cellules épithéliales. Ces différences dans la réponse IFN à l'infection pourraient s'expliquer par des susceptibilités génétiques (mécanisme non prouvé en cours d'investigation). [279]

La signalisation par les PRR et l'activation des facteurs de transcription entraîne enfin une sécrétion de chimiokines, responsables d'une attraction des cellules mononuclées sur le site de l'infection (PNN, monocytes, macrophages, lymphocytes T). La reconnaissance des antigènes viraux par les cellules présentatrices d'antigène entraîne une activation lymphocytaire T, NK et B, déclenchant une réponse T et NK antivirale avec expression de marqueurs d'exhaustion, ainsi qu'une apoptose lymphocytaire (mécanisme non précisé), ainsi qu'une réponse B mémoire et une production d'anticorps spécifiques et neutralisants.

[279] (Voir figure 11)

Troisième chapitre : Aspects cliniques.

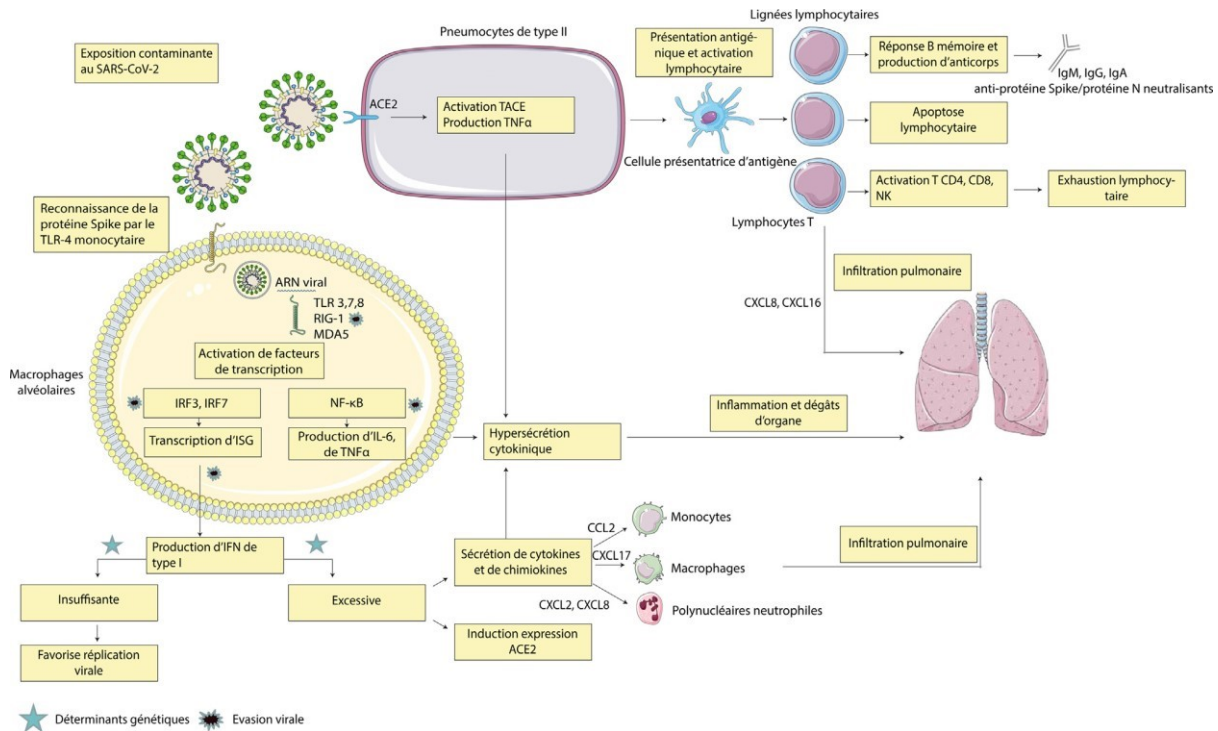


Figure 11 : Mécanismes suspectés de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2. [279]

II.1.2 Évasion virale et échappement au système immunitaire :

L'existence de mécanismes d'évasion immunitaire n'a, à cette date, pas été prouvée pour le SARS-CoV-2. Cependant, plusieurs virus de la famille des coronavirus ont développé des stratégies d'échappement au système immunitaire. [281]

Cette évasion virale repose sur plusieurs mécanismes :

- Échappement à la reconnaissance antigénique par les PRR via la production de vésicules à double membrane abritant le complexe de réplication viral. [282,283]
- Diminution de la signalisation des PRR par liaison compétitive de la protéine N à TRIM25, bloquant ainsi la signalisation de RIG-1, ou encore par la protéine NSP16 qui prévient la reconnaissance de l'ARN viral par MDA-5. [284,285]
- Inhibition de l'induction de la voie des interférons par inhibition de la signalisation de STING (protéines PLP-2-TM et Plpro-TM des SARS-Cov-1 et H-CoV-NL63) et d'IRF-3 (protéines PLpro du SARS-CoV-1 et ORF4, ORF5 du MERS-CoV qui inhibent sa phosphorylation et sa translocation nucléaire). [286,287,288,289]

Troisième chapitre : Aspects cliniques.

- Blocage de la signalisation des interférons, via la régulation négative de l'expression d'IFNAR (par la protéine ORF-3a du SARS-CoV-1) et de la phosphorylation de STAT-1 (par la protéine NSP3). [290,291]
- Blocage de la signalisation NF- κ B par les protéines PLP du SARS-CoV-1 et ORF4b, ORF5 du MERS-CoV. [292,293,294]

Le SARS-CoV-2 partage l'expression de plusieurs de ces protéines virales associées à l'évasion immunitaire, et des modélisations d'interaction protéique suggèrent que ses protéines NSP13 et NSP15 pourraient également interagir avec la protéine TBK-1 et diminuer l'activation d'IRF-3. [295,296,297]

II.2 Réponse immunitaire amplifiée à la seconde phase de l'infection :

L'inefficacité de la réponse immunitaire initiale entraîne une amplification de la réponse inflammatoire, responsable d'une aggravation clinique chez certains patients, qui survient autour de huit jours après l'apparition des symptômes, jusqu'à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) et d'une défaillance multi-viscérale, et s'accompagne de plusieurs signes d'hyperactivation du système immunitaire. [265]

II.2.1 Hypersécrétion cytokinique :

Des taux élevés de cytokines circulantes ont été rapportés chez les patients atteints de SARS-CoV-2 sévère (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, et TNF α). [240] Plusieurs chimiokines sont également hyperproduites et peuvent expliquer l'infiltration pulmonaire inflammatoire observée chez les patients infectés, et parmi elles CXCL17 (capable de recruter les macrophages alvéolaires), CCL2 et CCL8 (associées au recrutement des polynucléaires neutrophiles), CCL7 (recrutant les monocytes) et CXCL9/CXCL16 (recrutant les lymphocytes T et NK). [298,299,300]

Les gènes de la voie de NF- κ B semblent également être surexprimés chez les patients sévères, et s'associent à des taux élevés d'IL-6 et de TNF- α . [300] Dans l'étude de Zhou et al, des taux élevés d'interleukine-6 circulante étaient statistiquement associés à l'apparition d'une forme sévère. [266] Ces concentrations d'IL-6 apparaissent cependant moins élevées que celles retrouvées dans les sepsis bactériens. [301]

Cette hyperactivation de la voie NF κ B pourrait être induite directement par la protéine S virale qui déclenche dans un modèle de culture cellulaire une sécrétion monocyttaire d'IL-6 et de TNF- α NF κ B-dépendante dans l'infection à SARS-CoV-1, possiblement par liaison au TLR4 monocyttaire. [302] La production de TNF- α semble également inductible par liaison de la protéine S à l'ACE2, responsable d'une activation de l'enzyme TACE (TNF α converting enzyme) par la queue cytoplasmique de l'ACE2. [303]

Troisième chapitre : Aspects cliniques.

D'autres hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette hypersécrétion cytokinique, parmi lesquelles celle d'une hémophagocytose lympho-histiocytaire, qui s'expliquerait par une stimulation antigénique continue des cellules de l'immunité. [304]

II.2.2 Lymphopénie et exhaustion lymphocytaire :

De nombreuses études cliniques rapportent une fréquence élevée de lymphopénie CD4 et CD8, plus particulièrement dans les formes sévères de la maladie, et associée à la survenue du décès, commune au sepsis bactérien. Cette lymphopénie s'étend sur les populations CD4 (naïve, mémoire, régulatrice), CD8 et NK, sans déséquilibre du ratio CD4/CD8, et s'associe à l'expression de gènes pro-apoptotiques. Les lymphocytes CD4, CD8 et NK présentent des marqueurs d'activation et d'exhaustion (PD-1, TIM-3), ainsi qu'une perte de leur multifonctionnalité, plus représentés chez les patients sévères pouvant entretenir l'infection. [305]

II.2.3 Réponse humorale :

Plusieurs protéines virales du SARS-CoV-2 peuvent induire une réponse humorale. Le domaine de liaison de la protéine Spike, ainsi que la protéine N virale ont été principalement étudiés.

Dans une étude détaillée de neuf patients infectés, la séroconversion anti-Spike survenait en médiane à 7 jours, atteignant 100 % à 14 jours. Ces anticorps présentaient une réactivité croisée avec les autres coronavirus humains. [306] De même, une étude plus large rapportait l'apparition d'IgM et d'IgG anti-Spike aux 11^{ème} et 12^{ème} jours, respectivement. [307] La séroconversion anti-N semble plus tardive. [308] Dans l'étude de Guo, 78 % des patients développaient des anticorps anti-N après 14 jours de suivi. [309]

Dans l'étude de Wölfel, 100 % des patients développaient des anticorps neutralisants à 14 jours du début de l'infection. Dans l'étude de Grzelak, l'activité neutralisante des anticorps atteignait 80-100 % entre 14 et 21 jours après les premiers symptômes, et s'associait à la positivité des anticorps anti-Spike et anti-N. De plus, un traitement à base de sérum de patients guéris de l'infection a été associé à une récupération clinique chez cinq patients avec forme sévère, suggérant le potentiel neutralisant des anticorps induits. [310]

Le développement d'anticorps spécifiques pourrait cependant être un facteur aggravant de l'infection : dans l'étude de Zhao, les taux élevés d'anticorps anti-Spike étaient associés à la mortalité, faisant craindre l'existence d'une aggravation anticorps-dépendante de l'infection, par facilitation de l'entrée du virus dans les cellules et renforcement de la réponse inflammatoire. [305]

Troisième chapitre : Aspects cliniques.

D'autre part, une réponse lymphocytaire B mémoire spécifique semble pouvoir être induite par l'infection. [311]

Troisième chapitre : Aspects cliniques.

III. Clinique :

Les formes cliniques de l'infection à SARS-CoV-2 vont des formes asymptomatiques aux formes graves justifiant une prise en charge en réanimation. L'incubation dans la majorité des cas est de quatre à cinq jours, presque toujours comprise entre deux et onze jours avec une durée maximale estimée à quatorze jours. [312]

III.1 Signes respiratoires :

La plupart des cas de SARS-CoV-2 se présentent sous la forme de pneumopathies avec leur cortège de symptômes aspécifiques :

- La fièvre : sauf chez l'enfant. ▪ Toux : le plus souvent sèche.
- Dyspnée (gêne respiratoire).
- Anosmie : perte totale de l'odorat (signe spécifique des infections virales).
- Douleurs thoraciques.
- Maux de gorge.
- Crachats sanglants ou pas.
- Écoulement nasal.

Certains signes satellites de nombreux états fébriles ont aussi été rapportés : céphalées, myalgies, frissons et sueurs. [313]

Après 80 ans, les patients présentent moins de fièvre et les patients atteints de trouble cognitifs présentent plus de syndrome confusionnel, avec un tableau respiratoire moins bruyant. [314]

III.2 Signes digestifs :

Les troubles digestifs ont été décrits de manière plus fréquente en milieu gériatrique (sémiologie atypique) que dans le reste de la population. Ils sont à type de nausées, vomissements et surtout diarrhée. [314]

III.3 Signes cutanés :

Troisième chapitre : Aspects cliniques.

La plupart des manifestations dermatologiques associées au SARS-CoV-2 durent entre 2 et 15 jours et sont, en règle générale, auto-résolutives. L'apparition des lésions cutanées coïncide dans environ 50% des cas avec l'apparition des signes systémiques et dans 40% des cas, se manifeste rapidement après l'apparition de ces signes.

Les dermatoses observées au cours d'une infection par le SARS-CoV-2 sont très hétérogènes et il faut toujours exclure les autres causes habituelles devant des signes dermatologiques. La plupart des données publiées émanent de cas cliniques ou de petites séries de patients, donc avec un niveau d'évidence assez bas. Différentes classifications ont été proposées.

Les manifestations les plus fréquemment rencontrées au cours des infections par SARS-CoV-2 sont les lésions acrales (**Voir annexe 01**), les éruptions érythémateuses maculopapuleuses (**Voir annexe 02**), les éruptions vésiculeuses, les rashes de type urticaire et les lésions vasculaires de type livedo, purpura et nécrose, et l'érythème polymorphe. [315,316]

En termes de sites anatomiques atteints par les manifestations dermatologiques de la SARS-CoV-2, citons d'abord l'atteinte palmo-plantaire (55%), diffuse (27%), tronculaire (10%), localisée aux membres inférieurs (3%) ainsi que faciale et cervicale (3%). [317]

III.4 Autres signes :

La survenue fréquente d'agueusie (perte de la sensibilité gustative) ou d'hypoguesie et perte d'appétit a interpellé les cliniciens sur l'intérêt de ces signes en pratique courante pour juger de la vraisemblance du diagnostic, mais au bout du compte, la présence ou l'absence de ces signes est souvent prise en défaut quand on les confronte aux résultats des tests virologiques. [313]

III.5 Profils cliniques évolutifs et complications :

Dans les formes de la maladie de prise en charge hospitalière, les signes généraux et les signes respiratoires étaient parfois relativement dissociés. Certains patients hospitalisés en raison de leurs facteurs de risque ont eu de la fièvre pendant deux semaines, une fièvre souvent de recrudescence nocturne et bien tolérée cliniquement, indépendamment de tout besoin d'apports en oxygène. Une partie des aggravations de la maladie survient précocement, mais la grande majorité des tableaux de détresse respiratoire sont observés vers J7 - J10.

Troisième chapitre : Aspects cliniques.

Les éléments physiopathologiques incriminés pour les aggravations précoces sont la multiplication virale, alors que ce sont les phénomènes inflammatoires (orage cytokinique) contemporains de la sortie des anticorps qui seraient associés aux aggravations tardives. [318]

Les détresses respiratoires (SDRA) représentent la majorité des complications, mais celles-ci sont multiples. Les plus fréquentes sont constituées par les arythmies, les cardiomyopathies, des tableaux de sepsis indépendamment de toute infection bactérienne. La maladie thromboembolique est aussi une complication particulièrement fréquente, justifiant des recommandations spécifiques d'anticoagulation préventive. [313]

Des complications neurologiques, à type de myélite para-infectieuse, de syndrome de Guillain-Barré, d'encéphalites aiguës et d'encéphalopathies ont été décrites. [319]

Quatrième chapitre :

Aspects diagnostiques

I. Démarche de diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2 :

Le diagnostic virologique est un outil incontournable dans la gestion de la nouvelle pandémie causée par le virus émergent SARS-CoV-2. En effet, la confirmation du diagnostic repose sur le diagnostic virologique qui doit répondre à l'urgence de la situation tout en obéissant aux règles de bonnes pratiques au laboratoire. [320]

I.1 Objectifs :

- Enquêtes séro-épidémiologiques dans le cadre de la surveillance épidémiologique.

Quatrième chapitre : Aspects diagnostiques.

I.2 Indications :

Les tests de diagnostic virologique présentent à l'heure actuelle plusieurs indications :

- Confirmer l'infection chez toutes les personnes qui répondent à la définition du cas suspect.
- Proposer la levée de la quarantaine chez les cas confirmés et guéris cliniquement.
- Réaliser un screening chez les personnes en contact avec un cas confirmé.
- Réaliser un diagnostic différentiel chez les personnes qui présentent une symptomatologie évocatrice de SARS-CoV-2 notamment les personnes fragilisées. [320]

I.3 Fiche de renseignements : (Voir annexe 03)

- Important :

Cas suspect : n'importe lequel des antécédents épidémiologiques et deux manifestations cliniques. S'il n'y a pas d'antécédents épidémiologiques clairs, il rencontre 3 des manifestations cliniques. [321]

I.4 Prélèvements :

I.4.1 Modalités de réalisation de prélèvements :

I.4.1.1 Prélèvements rhino-pharyngés :

Le test de référence de dépistage du SARS-CoV-2 repose sur la détection de l'ARN viral par RT-PCR sur des prélèvements **rhino-pharyngés** dont le résultat peut être obtenu généralement en **4 heures** et les performances seraient meilleures que sur prélèvements oropharyngés.

Il consiste à insérer profondément un écouvillon dans le nez en suivant le plancher de la fosse nasale et à le tourner pour récupérer des cellules de la muqueuse riches en virus. Il doit être effectué par du personnel formé et expérimenté, doté d'un matériel adéquat. **(Voir annexe 04)**

Le prélèvement nasopharyngé n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 11 ans asymptomatique. [322]

- Procédure de prélèvement :

- Patient assis, dos contre le dossier du siège, inclinaison de la tête en arrière.

Quatrième chapitre : Aspects diagnostiques.

- Soulever la pointe du nez pour dégager l'orifice narinaire.
- Tenir l'écouvillon par l'extrémité distale de la tige et l'insérer perpendiculairement au plan de la face, sans toucher l'orifice narinaire.
- Suivre le plancher de la fosse nasale.
- Tourner l'écouvillon avant le retrait.
- Décharger l'écouvillon dans le milieu de transport. [323,324]

I.4.1.2 Prélèvements profonds :

Des prélèvements plus profonds peuvent être réalisés, par exemple avec le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) ou l'aspiration bronchique, si le prélèvement nasopharyngé est négatif et qu'il persiste une forte suspicion clinique. [325]

I.4.1.3 Prélèvements salivaires :

Les prélèvements salivaires ont été envisagés car moins désagréables mais leur sensibilité variable selon les études ne permet pas encore de les recommander de façon large. [326] Il devra être réservé en priorité aux personnes pour lesquelles la pratique du prélèvement nasopharyngé est difficile, voire impossible (chez les jeunes enfants, chez des personnes présentant des troubles psychiatriques...). [327.328] **(Voir annexe 05)**

I.4.1.4 Selles :

Une excrétion virale a été démontrée dans les selles mais le lien entre la positivité dans les selles et le risque de contamination n'a pas été établi. [323]

I.4.2 Quand prélever ?

Le prélèvement doit prendre en compte la dynamique de l'excrétion respiratoire. Elle atteint son maximum à la fin de la première semaine après contamination, juste avant et pendant les trois premiers jours qui suivent l'apparition des symptômes. Elle diminue ensuite lorsque la réponse immunitaire (IgM puis IgG) apparaît. Au-delà de la première semaine, on observe une meilleure détection au niveau des prélèvements profonds et des selles. [323,329] **(Voir figure 12)**

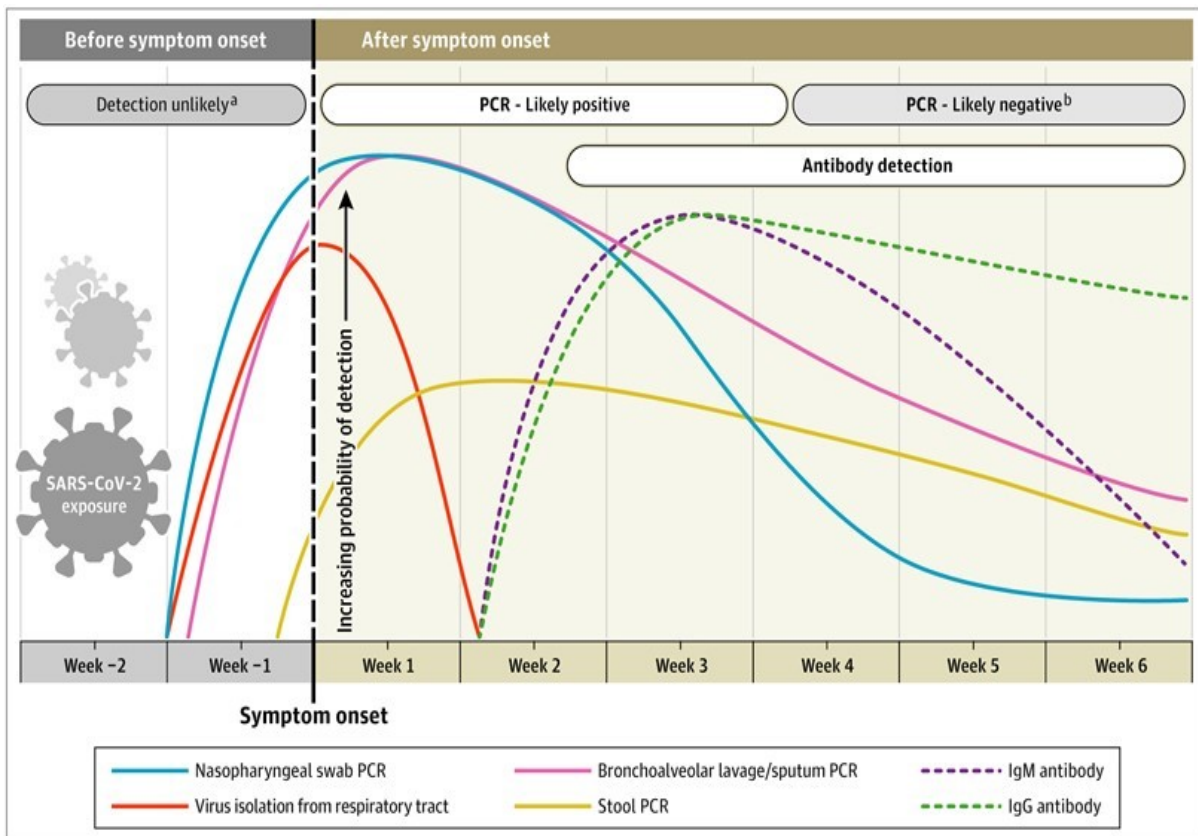


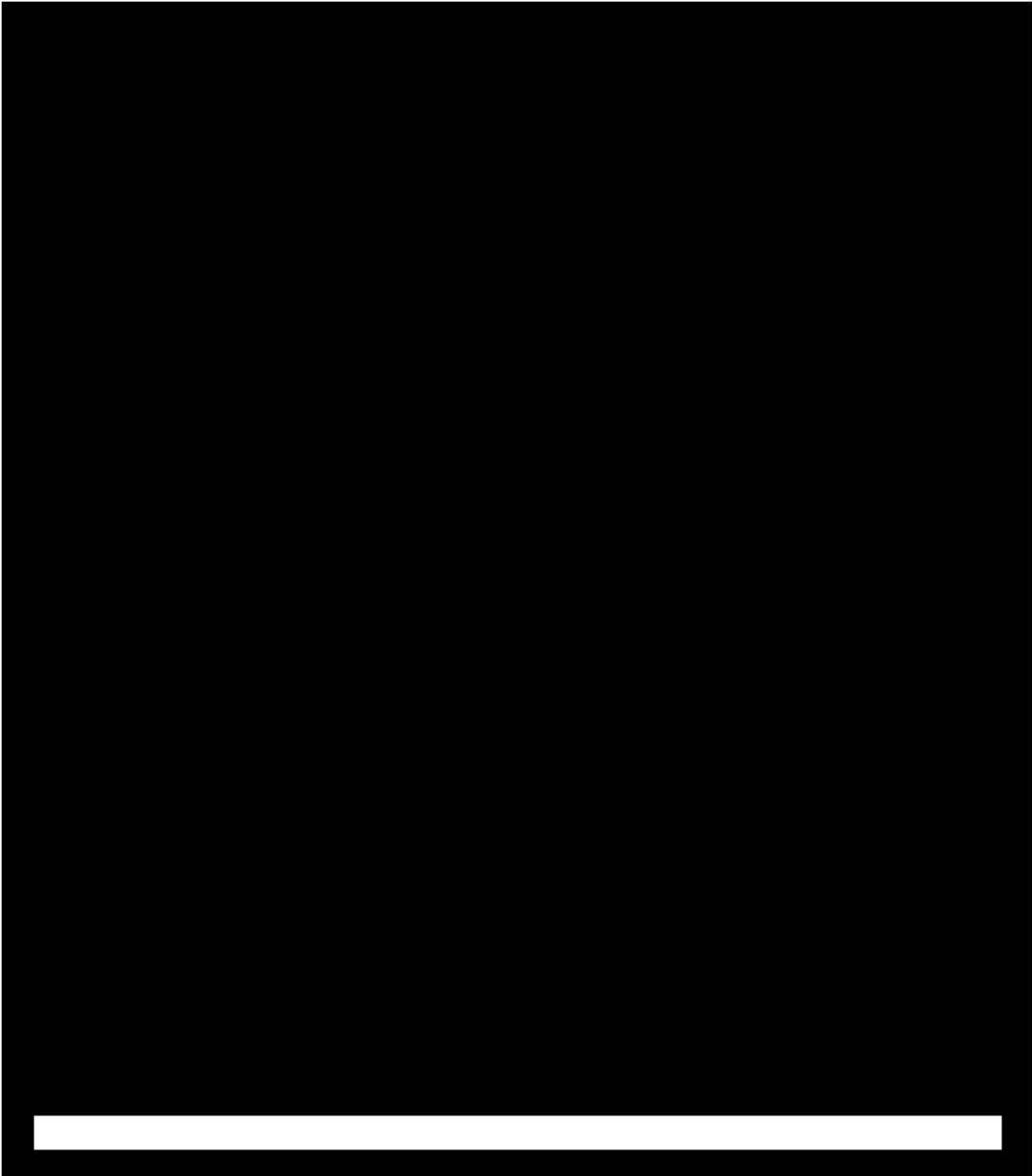
Figure 12 : Cinétique des marqueurs diagnostiques de SARS-CoV-2 en fonction du stade de l'infection. [329]

(D'après : Sethuraman S et al. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA 2020. 6 Mai 2020).

I.4.3 Modalités de conservation :

Quatrième chapitre : Aspects diagnostiques.

Selon les recommandations de l'Institut Pasteur d'Algérie :



Les prélèvements cités ci-dessus sont adressés au laboratoire (LSB2) obligatoirement par un transporteur dédié ou un soignant à pied en utilisant un conditionnement de catégorie B / triple emballage. Ne pas utiliser de pneumatique.

Quatrième chapitre : Aspects diagnostiques.

Le triple emballage contenant tous les prélèvements à visée diagnostic destiné à la microbiologie ne sera ouvert qu'en laboratoire de sécurité microbiologique de niveau 2, sous PSM2 (poste de sécurité biologique de niveau 2). [330]

Les échantillons de sang destinés à l'hémobiologie, l'hémostase, la biochimie..., sont mis dans un emballage classique après désinfection des tubes.

Acheminement en même temps que les prélèvements destinés au diagnostic microbiologique. Ne pas utiliser de pneumatique.

A l'arrivée au laboratoire ou au centre de tri, les prélèvements sont déballés, enregistrés, numérotés. Il n'est pas utile de les re-décontaminer (risque de retard de prise en charge et donc perte de chance pour le patient).

Etant donné la virémie inconstante et très faible, les tubes de sang sont donc traités selon les procédures locales de manipulation d'échantillons potentiellement contaminés par des agents infectieux. L'acheminement doit être fait dans les 48 heures. [330]

Important :

- Ne jamais mettre les fiches de renseignement à l'intérieur de la glacière.
- Interdiction formelle d'ouvrir le triple emballage (glacière) durant le transport. ▪ Désinfecter la glacière après chaque utilisation.
- L'envoi des échantillons biologiques est sous la responsabilité de l'expéditeur.
- La partie la plus externe du colis ne pénètre jamais dans la chambre du patient afin de garantir la sécurité du personnel en aval.

II. Diagnostic paraclinique :

II.1 Signes biologiques :

L'apparition des signes cliniques s'accompagne des modifications biologiques suivantes : [331,332,333]

II.1.1 La numération formule sanguine (NFS) :

- Élévation des polynucléaires neutrophiles et lymphopénie, étendue aux lymphocytes CD4 et CD8 (dont le ratio CD4/CD8 semble préservé).
- Une baisse de l'hémoglobine et des plaquettes sont rares.
- Élévation de la CRP (60,7 - 85,6 % des cas), jusqu'à 150 mg/L.

II.1.2 Bilan biochimique :

- Hypoalbuminémie (médianes 32–32,3 g/L).

Quatrième chapitre : Aspects diagnostiques.

- Hyperferritinémie (78,5–80%).
- Élévation des ALAT/ASAT dans environ 25% des cas (21,7–31%).
- Hyperbilirubinémie totale (5,1–10,5%). [331]
- Élévation des LDH pour environ 40% des patients. [331,332]

II.1.3 Bilan de crase :

- Diminution du TP (jusqu'à 94 % des patients). [331,332]
- Une augmentation des D-dimères > 1µg/mL (23,3–46,4%), stigmates d'une coagulopathie associés aux formes graves et prédictives de la mortalité. [331,332,333]
- Élévation de la troponine chez 17% des patients avec 23% d'insuffisance cardiaque aiguë [331] et 17% des patients non cardiaques. [332]
- Alcalose respiratoire chez 28% des patients, probablement secondaire à la polypnée. [331]
- Les facteurs de l'inflammation sont également élevés, indiquant le statut immunitaire des patients : IL-6, IL-10, protéine inflammatoire des macrophages 1- α (MIP -1 α) et facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α). [332,333]
- Élévation d'IL-2, IL-7, IL-10, facteur de stimulation des colonies de granulocytes (GCSF), protéine induite par l'interféron gamma 10 kD (IP-10), protéine chimio attractante des monocytes 1 (MCP-1). [332]

La fonction rénale est souvent conservée (seulement 4,5% des patients ont présenté une insuffisance rénale aiguë). L'hyperuricémie est associée à un pronostic péjoratif. [331] **II.2**

Signes radiologiques :

II.2.1 Imagerie :

La tomodensitométrie (TDM) thoracique a joué un rôle majeur dans la prise en charge initiale des patients. Elle permet non seulement une évaluation de l'importance de l'atteinte pulmonaire, mais elle a aussi une bonne valeur prédictive négative pour le diagnostic de SARS-CoV-2. Il permet de ne pas attendre la PCR et de transférer le malade d'emblée. [334]

- Principe :

- Acquisition thoracique après injection de produit de contraste.
- Bio-nettoyage du scanner à l'aide d'un détergent-désinfectant pour les surfaces au décours de la réalisation de l'examen selon les recommandations des services d'hygiène. [335]

Les manifestations TDM et leurs caractéristiques les plus souvent retrouvées comprennent :

Quatrième chapitre : Aspects diagnostiques.

- Opacités en verre dépoli.
- Atteinte bilatérale des lésions.
- Distribution périphérique.
- Atteinte multilobaire.
- Topographie postérieure des lésions et condensations parenchymateuses.

Ces opacités en verre dépoli ont souvent été rapportées comme étant arrondies, nodulaires ou ayant un pattern de crazy-paving (davantage observé dans un stade plus tardif).

Les lobes inférieurs sont les plus atteints et le lobe moyen est le moins touché par la pneumopathie. [336,337,338] (**Voir figures 13 et 14**)

Quatrième chapitre : Aspects diagnostiques.

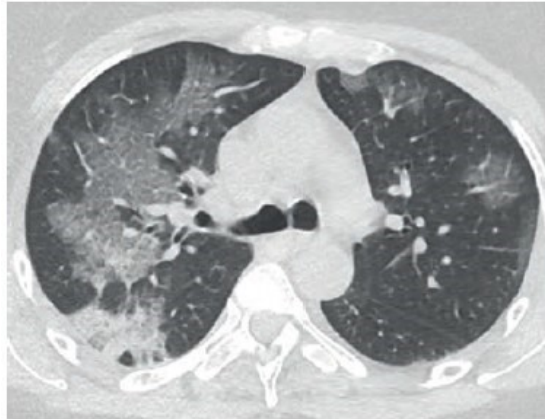


Figure 13 : Plages de verre dépoli bilatérales de topographie mixte (périphérique et centrale), par endroit nodulaire comme à gauche, avec condensation débutante sous-pleurale dans le segment postérieur du lobe supérieur droit. [336]

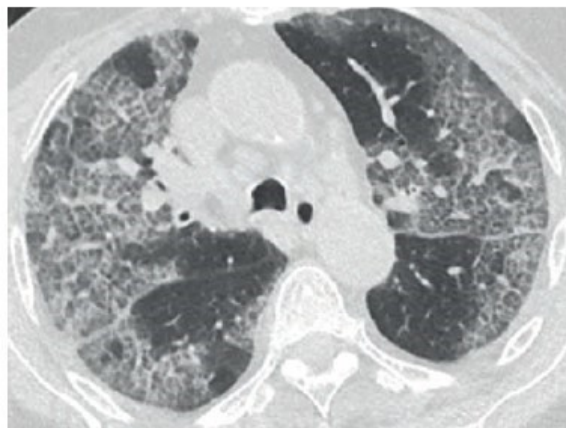


Figure 14 : Image typique de «crazy-paving» caractérisée par des réticulations périlobulaires et intralobulaires au sein des plages de verre dépoli. L'atteinte est bilatérale à prédominance sous-pleurale. [336]

Curieusement, il n'y pas de parallélisme strict entre la survenue de symptômes et celle des signes radiologiques, puisqu'il a été constaté la présence de signes radiologiques caractéristiques de SARS-CoV-2 chez des patients ayant une infection asymptomatique. [339]

- **Indications :**

□ **Indication du scanner thoracique :**

- Diagnostic si PCR négative.
- Suivi des patients post réanimation ou symptomatique initialement (atteinte > 50%).

Quatrième chapitre : Aspects diagnostiques.

- Chez un patient symptomatique suspect de SARS-CoV-2 ou cas confirmé, le scanner thoracique est le seul examen d'imagerie recommandé.
- En cas de symptôme respiratoire modéré à sévère, l'angioscanner systématique n'est pas valide.
- Chez un patient qui a eu le SARS-CoV-2 : s'il nécessite une hospitalisation, un scanner de contrôle sans injection est utile à la recherche d'une évolution fibrosante vers trois mois.
- Patient qui reste ou qui redevient symptomatique. Une imagerie est recommandée, à décider entre scanner non injecté et angioscanner, selon la clinique et la biologie. [334,335,338,340,341]

□ **Indication à l'angioscanner :**

- Patients avec D Dimères très élevées.
- Aggravation secondaire respiratoire même sous anticoagulant préventif.
- Aggravation respiratoire après une période de guérison apparente (Suivi). [334]

- **Non indication au scanner :**

- Préopératoire.
- Patient avec forme modéré et asymptomatique dans le suivi.

- **Avantages :**

- Facilement réalisable au lit du patient.
- Toujours disponible.
- Appareil ultra portable facilite la désinfection.
- Réalisation par le clinicien en charge du patient lors de la visite limite le nombre d'intervenants. [335]
- Meilleure sensibilité (en moyenne de l'ordre de 90%, elle pourrait augmenter en fonction du délai par rapport à l'apparition des symptômes : 84% entre les jours zéro et cinq, et 99% entre les jours six et onze). [342,343,344]

- **Inconvénients :**

- Manque de spécificité (en moyenne inférieure à 50%). [342,343]
- Un résultat faussement négatif est rapporté dans 2 à 56% des cas. [342,345]

Quatrième chapitre : Aspects diagnostiques.

- Il est contre-indiqué la TDM comme test de screening chez des patients asymptomatiques. [334,346,347]

- **Limites :**
 - Patient avec forme modérée et asymptomatique.
 - Pas de place pour un scanner thoracique systématique en pré-opératoire.
 - Pas de place pour le scanner thoracique systématique en pré-opératoire d'une chirurgie considérée à haut risque.
 - Pas de place pour une imagerie thoracique. Chez un patient qui a eu le SARS-CoV-2 sous forme ambulatoire et qui n'est plus symptomatique, le scanner de contrôle n'est pas indiqué.
 - Le dépistage radiologique systématique des enfants asymptomatiques n'est pas justifié.
 - En présence de symptômes évocateurs et/ou notion de contagion, en l'absence de signes cliniques de gravité, l'imagerie thoracique n'est pas systématiquement indiquée. [334,335,338]

- **Remarques :**
 - Il est enfin important de rappeler qu'un examen TDM normal n'exclut pas une infection de type SARS-CoV-2, notamment dans les 3 premiers jours de la symptomatologie. [334]

Quatrième chapitre : Aspects diagnostiques.

III. Diagnostic virologique proprement dit :

Le diagnostic virologique du SARS-CoV-2 est direct, par Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR), ou indirect, par sérologie.

III.1 RT-PCR :

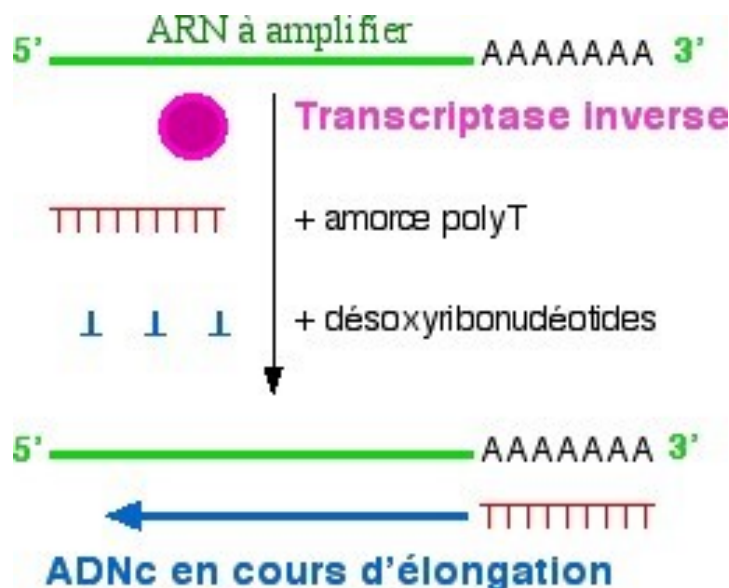
Le diagnostic direct d'infection au SARS-CoV-2 repose sur une recherche qualitative du génome viral par la technique de RT-PCR. [348]

- Principe :

Afin d'amplifier une séquence d'acide ribonucléique (ARN), une étape de transcription inverse de l'ARN en acide désoxyribonucléique (ADN) complémentaire (ADNc) est préalablement nécessaire à la PCR. [349]

A - Synthèse de l'ADNc :

La synthèse d'ADNc est catalysée par des transcriptases inverses (reverse transcriptase RT en anglais). Ces enzymes sont des ADN polymérase ARN dépendantes, capables d'utiliser un brin d'ARN comme matrice pour catalyser la synthèse du brin d'ADN complémentaire. Cela correspond effectivement à l'inverse d'une réaction de transcription de l'ADN en ARN. [350] (Voir figure 15)



Quatrième chapitre : Aspects diagnostiques.

Figure 15 : Schéma simplifié du principe de la réaction de transcription inverse en présence d'amorce polyT.

(D'après : Gil Voge. <http://www.ens-lyon.fr> > RELIE > PCR).

B - PCR :

Selon les protocoles (nombreux et variés), il est recommandé d'inhiber la réaction de transcription inverse et de détruire ou dénaturer l'hybride ARN/ADNc. Dans un premier temps, la Taq polymérase catalyse la synthèse du second brin d'ADNc en utilisant le premier brin comme matrice. [349] (Voir figure 16)

ADNc obtenu par transcription inverse



Figure 16 : Synthèse du second brin d'ADNc ainsi que la PCR dans un deuxième temps par la Taq polymérase.

(D'après : Gil Voge. <http://www.ens-lyon.fr> > RELIE > PCR).

La PCR permet ensuite d'amplifier la séquence spécifique d'ADN complémentaire selon les trois principales étapes (dénaturation, hybridation, élongation) en 2^n copies (n = nombre de cycles). [351]

Elle se déroule par cycles composés de trois étapes (Voir figure 15) :

- Étape 1 : dénaturation (à 95°C) des doubles brins d'ADN pour donner des simples brins.
- Étape 2 : hybridation (environ 55°C) d'un couple d'oligonucléotides amorces (amorce A et amorce B) qui délimitent la région d'ADN à amplifier.

Quatrième chapitre : Aspects diagnostiques.

- Étape 3 : l'élongation par une ADN polymérase thermorésistante (environ 72°C) à partir des extrémités 3'OH des amorces et ainsi la formation de brins complémentaires.

Les produits obtenus à la fin de chaque cycle servent de matrice pour le cycle suivant, l'amplification est donc exponentielle. [352,353]

Les tubes contenant le mélange réactionnel sont placés dans un appareil permettant de faire varier la température au cours du temps et appelé thermocycleur. [351]

Le mélange réactionnel contient :

- Tampon.
- Magnésium.
- Des désoxyribonucléotides : dATP, dCTP, dGTP et dTTP.
- Une amorce A et une amorce B.
- Une ADN polymérase thermorésistante.

Quatrième chapitre : Aspects diagnostiques.

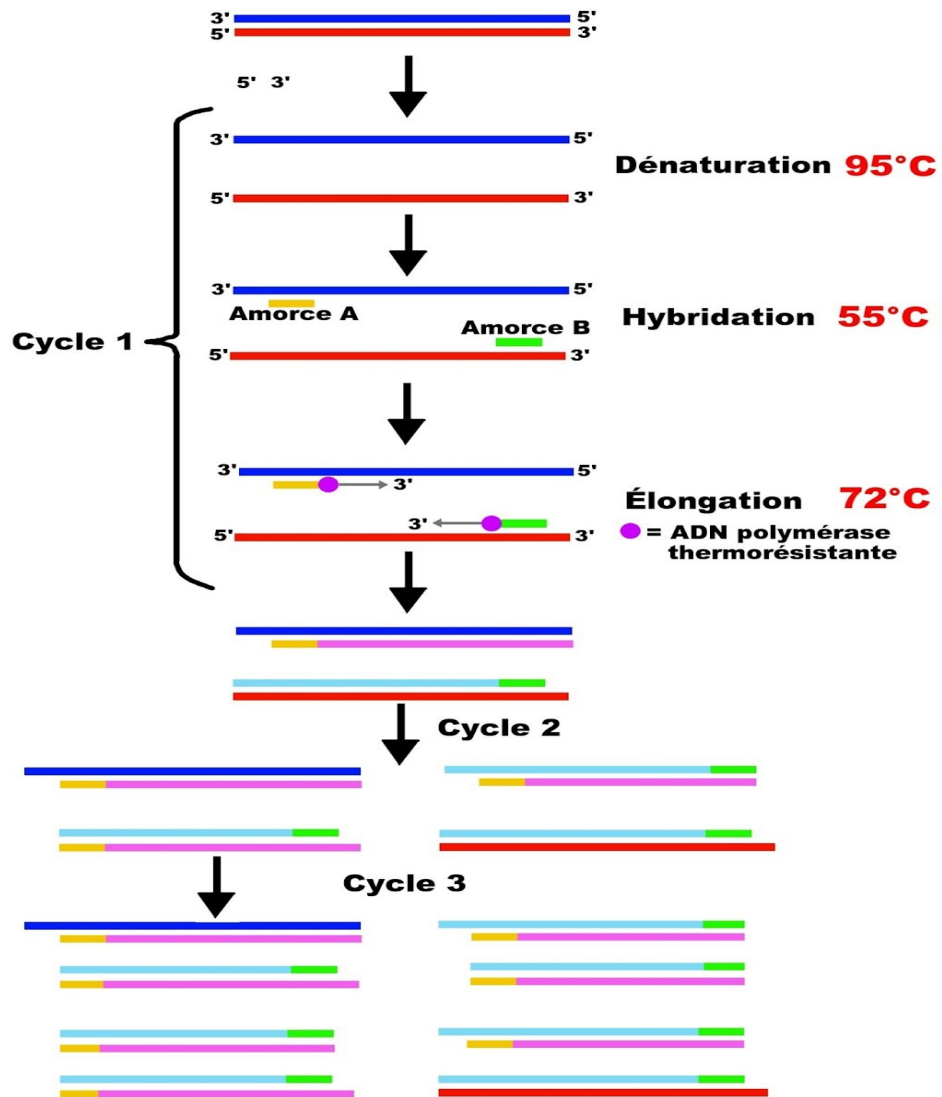


Figure 17 : Chronologie de la PCR. [351]

(D'après : Pascal FRAPERIE, Marielle MAYE-LASSERRE.
Amplification génique par PCR (Polymerase Chain Reaction). 2020).

Quatrième chapitre : Aspects diagnostiques.

Protocoles et stratégies :

Le CNR des virus des infections respiratoires (Paris et Lyon) a mis au point la première RT-PCR spécifique du SARS-CoV-2 en France, ciblant trois régions du virus : deux présentes dans le gène RdRp (nommées IP2 et IP4), propres au SARS-CoV-2, et une située sur le gène de l'enveloppe (E), retrouvé chez d'autres coronavirus tels que le SARS-CoV.[354,355]

Une comparaison entre tous les gènes ciblés a révélé que les meilleurs résultats ont été obtenus avec les gènes RdRp, [352] et les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) préconisent l'utilisation des gènes RdRp, E, N et S ou de l'ORF 1 du SARS-CoV-2 dans différentes combinaisons. [356]

En pratique deux couples d'amorces/sonde IP2 et IP4 ont été sélectionnées dans le gène RdRp et un couple d'amorces / sonde dans le gène E. [357]

Il existe différentes stratégies de détection des ARN viraux (tableau 2), avec des sensibilités et/ou des TAT (turn-around-time) variables. À ce jour, plus de 370 tests moléculaires commerciaux sont disponibles sur le marché. La grande majorité sont des trousse de qRT-PCR nécessitant une extraction d'acides nucléiques préalables et adaptables sur de nombreux thermocycleurs.

Les PCR IP2 et IP4 sont réalisables en multiplexage et proposées en stratégies de dépistage, la confirmation étant réalisée par l'amplification du gène E. L'amplification est réalisée à l'aide d'un kit de qRT-PCR en une étape.

La PCR en une étape utilisant un tube de réaction unique pour l'étape de reverse transcription et l'étape d'amplification, elle minimise le risque de contamination (et donc de résultats faussement positifs). [352,353]

Parallèlement à la RT-PCR, un test reposant sur une approche moléculaire de type RTLAMP (amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse) ciblant le gène RdRp a également été validé par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis permettant d'obtenir des premiers résultats en **5 minutes** en cas de positivité et un résultat final en **13 minutes** pour les négatifs (ID NOW™ Covid-19). Au-delà de cette validation de la FDA, plusieurs évaluations ont mis en évidence une sensibilité insuffisante de l'ordre de 70% pour recommander ce test en dépistage. [358]

Remarques :

Quatrième chapitre : Aspects diagnostiques.

-
- Une PCR négative n'élimine pas une infection par le SARS-CoV-2.
- Une PCR peut rester positive plusieurs semaines, voire quelques mois. Il s'agit de débris d'ARN du virus. Le patient n'étant plus contagieux.
- Un test positif ne préjuge pas de la contagiosité du sujet, mais seulement de la présence du génome du virus. [354]

Indications :

- Patient présentant une symptomatologie en faveur de SARS-CoV-2.
- Sujet contact avec un patient ou un soignant diagnostiqué SARS-CoV-2.
- Patients hospitalisés symptomatiques, à l'exploration d'un foyer de cas possibles au sein d'une structure d'hébergement collectif.
- Femmes enceintes symptomatiques ou aux personnels de santé ou de structures médicosociales et d'hébergement.
- Individus présentant un risque de contamination élevé.
- Des résidents des structures d'hébergement collectif (établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, établissements pénitentiaires...) et des personnels exerçant dans ces structures (en cas de cas confirmés au sein de la structure). [359,360]

Avantages et inconvénients :

Tableau 03 : Principaux avantages et inconvénients des méthodes de détection moléculaire du SARS-CoV-2. [361]

Méthodes	Principaux avantages	Principaux inconvénients
RT - PCR	Méthode de référence, sensibilité et spécificité élevées, compatibilité avec l'automatisation et les panels multiples	TAT long, temps technicien élevé sans automatisation
RT - LAMP	TAT court	Sensibilité plus faible, débit limité
TMA	Automatisation complète, sensibilité élevée, haut débit	TAT long
Genexpert®	TAT court, automatisation complète	Coût élevé, débit limité

Limites :

Quatrième chapitre : Aspects diagnostiques.

- Malgré les bonnes performances des PCR, il existe toujours un risque de résultats faussement négatifs. La plupart d'entre eux concernent le cadre pré-analytique, comme :

- Le moment de la collecte des échantillons (trop tôt ou trop tard dans l'évolution de l'infection).
- Infections tardives avec des manifestations atypiques.
- La qualité du prélèvement (matériel insuffisant) et de transport de l'échantillon (récipient inapproprié, exposition à des températures, etc...).
- La capacité du virus à muter (changement de séquence des régions dans lesquelles les amorces s'hybrident), ou l'inhibition de la PCR. [362]

Remarque :

Selon des travaux effectués aux États-Unis, le taux de faux négatifs de PCR serait de 38% le jour de l'apparition des symptômes, et de 20% trois jours plus tard. Quant aux faux positifs, notamment lors des premiers tests, il y en aurait moins de 1%. [352]

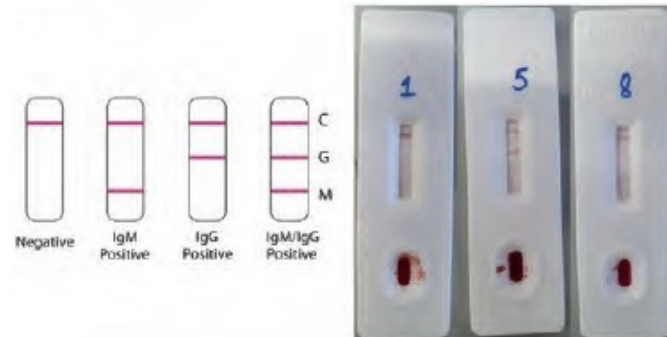
III.2 Tests rapides (TDR) :

- Principe :

La plupart des TDR destinés au diagnostic de SARS-CoV-2 reposent sur une méthode d'immunodétection de type « sandwich » avec une lecture qui peut être soit manuelle soit automatisée, et se présentent sous forme de dispositifs à flux latéral simples d'utilisation, comme ceux qui sont couramment employés pour le dépistage du VIH, du paludisme et de la grippe.

Les TDR sont généralement constitués d'une cassette en plastique avec des puits pour l'échantillon et le tampon, une membrane de nitrocellulose, une ligne de test à laquelle sont fixés des anticorps spécifiques pour la détection des complexes anticorps-antigènes cibles conjugués et une ligne témoin à laquelle sont fixés des anticorps spécifiques pour la détection des anticorps conjugués. Il y a 3 lignes différentes : une pour les IgG, une pour les IgM et une pour le contrôle. **(Voir figure 18)**

Quatrième chapitre : Aspects diagnostiques.



Test Immunochromatographique COVID-19 sur bandelette de nitrocellulose CMTA/UCLouvain et Zentech : (1) Test négatif ; (5) Présence d'IgG ++ et d'IgM + ; (8) IgM ++

Figure 18 : Les tests rapides immunochromatographiques sur bandelette de nitrocellulose (aussi appelés communément « Lateral Flow Assay » ou « LFA »).

(D'après : Jean-Luc Gala, Omar Nyabi, Jean-François Durant, et al. Méthodes diagnostiques du SARS-CoV-2. Mai 2020).

Quatrième chapitre : Aspects diagnostiques.

Dans le cas du SARS-CoV-2, l'analyte le plus souvent ciblé par les TDR est la nucléocapside du virus, cette protéine étant privilégiée en raison de son abondance relative. En règle générale, tout l'équipement nécessaire à la réalisation du test, y compris le matériel de prélèvement des échantillons, est fourni dans le kit commercial, à l'exception d'un minuteur. Après avoir prélevé l'échantillon respiratoire et l'avoir appliqué sur la membrane, l'opérateur lit les résultats dans un délai de 10 à 30 minutes.

La plupart des tests actuellement disponibles sur le marché nécessitent des échantillons prélevés par écouvillonnage nasal ou nasopharyngé, mais certains fabricants mènent des études pour évaluer les performances de leurs tests avec d'autres types d'échantillons, comme la salive, les sécrétions buccales et les échantillons issus de systèmes de prélèvement.

Les TDR du SARS-CoV-2 sont très peu nombreux à avoir fait l'objet d'un examen réglementaire rigoureux. Seuls quatre tests bénéficient d'une autorisation d'utilisation d'urgence octroyée par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis d'Amérique, et deux autres tests ont été approuvés par l'Agence japonaise des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux. Seules trois sociétés ont soumis des documents pour demander une autorisation d'utilisation d'urgence au titre de la procédure EUL (Emergency Use Listing) de l'OMS.

Parmi les tests figurent dans l'Emergency Use Listing (EUL) de l'OMS :

- Panbio SARS-CoV-2 Ag Rapid Test (Abbott).
- STANDARD Q SARS-CoV-2 Ag Test (SD Biosensor). [363,364]

- **Indications :**

- Diagnostic des patients symptomatiques dans les premiers jours après apparition des symptômes.
- Lutte contre la propagation de l'épidémie (dépistage des individus contagieux avec une excrétion virale importante).
- Praticiens (doctor test).
- Diagnostiquer les clusters. [363]

- **Avantages :**

- Facile à utiliser.

Quatrième chapitre : Aspects diagnostiques.

- Plus celui-ci est effectué tôt après l'apparition des symptômes (charge virale élevée), plus la sensibilité est meilleure. [363]
- Délai de rendu de résultats (environ 10 - 30 minutes). [366]
- **Inconvénients :**
 - Sensibilité de moins de 70% (moindre que celle de la PCR).
 - Les performances de certains tests de détection d'antigène sont inférieures à celles de la PCR.
 - Dépend du moment du prélèvement, plus celui-ci est effectué plus tard après l'apparition des symptômes (charge virale diminuée), plus la sensibilité est mauvaise.
 - Les cas négatifs doivent être repris en PCR. [363,365,366,367]

III.3 Sérologie :

- **Principe :**

Après une infection au SARS-CoV-2, la plupart des individus développent une réponse immunitaire adaptative humorale. Les tests sérologiques réalisés sur prélèvement sanguin, généralement par ponction veineuse, permettent de détecter la production d'immunoglobulines (Ig) dirigées contre le virus. [368] (**Voir annexe 06**)

Différents types de tests sont disponibles sur le marché : automatisables (de type Enzyme-Linked Immunosorbent Assay [ELISA] ou chimiluminescence (Enzyme Immunoassay), ou unitaires (Immuno-chromatographiques). Ils ciblent pour la plupart la protéine de structure S ou la nucléoprotéine. [369]

Le plus courant consiste à fixer des anticorps anti-IgG et IgM humaines sur la surface de la cassette et de coupler un antigène du virus avec des particules d'or colloïdal. Si l'échantillon du patient contient des anticorps anti-SARS-CoV-2 alors ces anticorps se fixeront à l'antigène présent dans la zone de conjugaison de la cassette et le complexe formé migrera jusqu'au anti-IgG et/ou IgM humaines fixés sur la membrane. On verra alors apparaître une bande colorée (voir les différents résultats possibles en haut Figure 18). [368]

Le niveau d'anticorps IgM commence à augmenter environ une semaine après l'infection initiale, tandis que les IgG apparaissent plus tard que les IgM (généralement dans les 14 jours suivant l'infection) et peuvent durer 6 mois, voire plusieurs années, ce qui signifie que les IgG servent d'indicateur d'une infection antérieure. Les patients qui sont infectés par le SARS-CoV-2 peuvent être rapidement identifiés par la surveillance simultanée des IgM et des IgG. [370, 371, 372,373] (**Voir figure 19**)

Quatrième chapitre : Aspects diagnostiques.

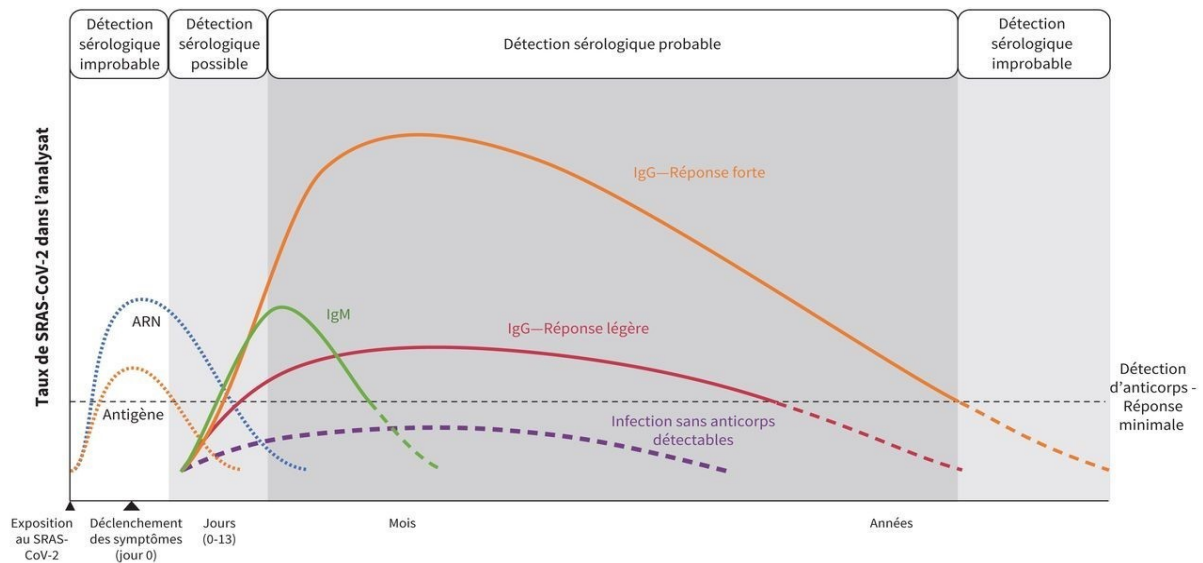


Figure 19 : Description et projection de la cinétique de la réponse immunitaire à l'infection causée par le SARS-CoV-2.

(D'après : Paul Van Caesele, Dana Bailey, Sarah E Forgie, Tanis C Dingle, Mel Krajdjen. *Sérologie du SRAS-CoV-2 (COVID-19) : Répercussions sur la pratique clinique, la médecine de laboratoire et la santé publique*. 7 Décembre 2020).

- **Remarque :**

- Des cas de réinfections ont été rapportés dans la littérature. [363]
- Les Ig totales, ainsi que les IgG seules ou associées aux IgM peuvent être détectées selon les tests utilisés.
- La sérologie est généralement positive 1 à 3 semaines après le début de l'infection, un résultat positif ne veut pas dire que le patient est immunisé. [374]

- **Indications des tests sérologiques :**

- Enquêtes séro-épidémiologiques dans le cadre de la surveillance épidémiologique.
- Diagnostic initial de patients symptomatiques graves hospitalisés, si tableau clinique ou scanographique évocateur et RT-PCR négative.
- Diagnostic de rattrapage de patients symptomatiques graves hospitalisés mais n'ayant pas été en mesure de réaliser un test RT-PCR avant sept jours.
- Diagnostic initial de patients symptomatiques sans signes de gravité suivis en ville si tableau clinique évocateur et test RT-PCR négatif.

Quatrième chapitre : Aspects diagnostiques.

- Diagnostic de rattrapage chez des patients symptomatiques avec suspicion clinique sans signes de gravité mais n'ayant pas été en mesure de réaliser un test RT-PCR avant sept jours.
- Diagnostic étiologique à distance chez des patients symptomatiques sans signes de gravité diagnostiqués cliniquement mais n'ayant pas fait l'objet d'une RT-PCR depuis la mise en place de la phase 2 (à partir de la semaine 10 de 2020). de et ce

Quatrième chapitre : Aspects diagnostiques.

- Détection d'anticorps chez les professionnels soignants non symptomatiques lors de dépistage et détection de personne-contact par RT-PCR selon recommandations en vigueur après une RT-PCR négative, uniquement à titre individuel sur prescription médicale.
- Détection d'anticorps chez les personnels d'hébergement collectif non symptomatiques lors de dépistage et détection de personne-contact par RT-PCR selon les recommandations en vigueur après une RT-PCR négative, uniquement à titre individuel sur prescription médicale. [363,375,376,377,378]

- **Avantages :**

- Prélèvement simple du sang.
- Meilleure sensibilité et spécificité pour les IgG et Ig totale à partir de J14 (ELISA), à partir de J7 (les autres tests mesurant les IgG et IgM de manière séparée).
- Tests automatisables.
- Résultats rapides dans 10 à 15 minutes.
- Haute efficacité de détection : surveillance simultanée des IgM et des IGg.
- Détection sans aucun équipement de test.
- Facile à utiliser, il est compatible avec le sérum / le sang total / le plasma. ▪ Stockage à température ambiante. [370,371]

- **Inconvénients :**

- Le test est négatif dans les premiers jours de la contamination car le système immunitaire n'a pas produit suffisamment d'anticorps.
- L'incertitude subsiste sur la protection, l'immunité contre le virus, que garantit la présence d'anticorps, et si c'est le cas, sur sa durée. [379]

- **Limites :**

- Les concentrations d'anticorps sont plus faibles pour les asymptomatiques et les paucisymptomatiques. [380]
- Cinétique des anticorps représentent des limites pour les études séro-épidémiologiques. [379,381]

IV. Interprétations clinique des résultats :

Tableau 04 : Interprétation clinique des résultats des tests diagnostiques. [382]



Face au scénario complexe que nous observons durant cette pandémie avec des vagues successives de contamination, non seulement le diagnostic doit être rapide et complet, mais le dépistage doit être à la fois être le plus efficace possible et exigeant des tests de laboratoire adéquats et efficaces dépendant de la situation. De plus, ces tests doivent également fournir des informations épidémiologiques, mesurer l'ampleur de la situation et le rythme intervalle. [382]

*Cinquième chapitre :
Aspects thérapeutiques*

Cinquième chapitre : Aspects thérapeutiques

I. Prise en charge thérapeutique :

I.1 Traitement non spécifique :

I.1.1 Traitement symptomatique :

Il est principalement basé sur la prise en charge de l'hyperthermie par du paracétamol et la surveillance de l'hydratation. Une synthèse des données récentes de pharmacovigilance montre que les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent aggraver la survenue des infections et entraîner des complications graves. [383] **I.1.2 Anticoagulants :**

Selon les rapports, les patients du SARS-CoV-2 souffrent de thrombose fréquente, en particulier ceux en soins intensifs. Cela a conduit des groupes universitaires à recommander une thromboprophylaxie systématique chez les patients hospitalisés. Devant l'instabilité de ces patients en phase aiguë et les interactions médicamenteuses potentielles avec les médicaments expérimentaux, un relais des anticoagulants oraux vers une héparinothérapie a été préconisé. [384]

I.1.3 Antibiothérapie :

Pour les cas simples du SARS-CoV-2, l'utilisation de l'antibiotique n'est pas nécessaire. Elle ne doit être envisagée qu'en présence d'une pneumopathie nécessitant une prise en charge en raison d'une comorbidité ou d'un facteur de gravité. En réanimation, une céphalosporine de troisième génération associée à un macrolide sera privilégiée, afin de couvrir *Legionella pneumophila*. [385] **I.2 Traitement spécifique :**

I.2.1 Antiviraux :

I.2.1.1 Remdésivir :

Un analogue nucléosidique de l'adénosine interférant avec l'ARN polymérase qui permet la réplication du SARS-CoV-2, il a été développé à l'origine pour lutter contre le virus Ebola. [386]

Le 29 Avril, les États-Unis ont annoncé des résultats positifs non publiés. L'une des études non publiées a révélé que les patients présentant des symptômes graves traités par le remdésivir se rétablissaient plus rapidement (11 jours au lieu de 15 jours). [387]

Malgré un résultat défavorable d'une étude multicentrique randomisé fait en Chine, en double aveugle et contrôlé par placebo publiée dans The Lancet, la Food and Drug

Cinquième chapitre : Aspects thérapeutiques

Administration a attribué au remdésivir une autorisation d'utilisation d'urgence permettant aux hôpitaux américains de le prescrire aux malades en soins intensifs. [389,390]

Depuis le 2 juillet, il est commercialisé en France dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte pour les cas graves chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg. [390]

I.2.1.2 Lopinavir/ritonavir :

L'association lopinavir/ritonavir est un inhibiteur des protéases utilisé dans le cadre de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), commercialisé sous le nom de Kaletra®. Il est disponible en France depuis 2001. [391]

Des analyses statistiques réalisées à posteriori publiés en Mars 2020 ont retrouvé un possible bénéfice d'un jour sur le délai d'amélioration clinique. [392] Ces données ont conduit le HCSP à discuter en Mars, sa prescription au cas par cas dans les formes graves de Covid-19 prises en charge à l'hôpital. [393]

I.2.1.3 Chloroquine et hydroxychloroquine :

La chloroquine (Nivaquine®) et son dérivé hydroxylé l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) sont des alcaloïdes appartenant au groupe des quinoléines. Ces deux molécules sont utilisées dans le traitement des crises aiguës de certaines formes intra-érythrocytaires du paludisme. L'hydroxychloroquine est également utilisée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux. [394] (**Voir figure 20**)

Les mécanismes d'action de ces médicaments seraient multiples, notamment une activité anti-inflammatoire, antivirale et un effet immunomodulateur. Dans le contexte actuel de pandémie à coronavirus SARS-CoV-2, on s'intéresse par l'action antivirale de ces deux médicaments. [395] - **L'activité antivirale :**

Par l'inhibition de deux étapes clés pour l'entrée de virus :

- **La liaison :**

En interférant avec la glycosylation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2, le récepteur cellulaire du SARS-CoV 2), cette altération peut réduire l'efficacité de la liaison entre l'ACE 2 sur les cellules hôtes et la protéine S du SARS-CoV-2. Ainsi, la liaison aux récepteurs des cellules est empêchée et l'infection est donc évitée. [396] ▪ **La fusion :**

Cinquième chapitre : Aspects thérapeutiques

La CQ et HCQ sont des bases faibles. Une fois qu'elles pénètrent dans une cellule, elles sont concentrées dans des organites à faible pH, tels que l'endosome, l'appareil de Golgi et les lysosomes. Comme le virus utilise les endosomes comme mécanisme d'entrée, l'augmentation du pH des endosomes par CQ inhibe le processus de fusion des virus et de l'endosome. [397] (Voir figure 21)

Les protéases lysosomales activent la fusion entre l'hôte et les membranes virales en clivant les protéines de surface du coronavirus. L'augmentation du pH du lysosome empêche l'activité des protéases de telle sorte que ce processus de fusion est perturbé.

Sans le pH nécessaire pour que l'endosome et le lysosome puissent exécuter la fonction de clivage, la réplication et l'infection par le coronavirus sont bloquées. [398]

A noter que l'Algérie a adopté un protocole thérapeutique à base de chloroquine en Mars 2020. [399]

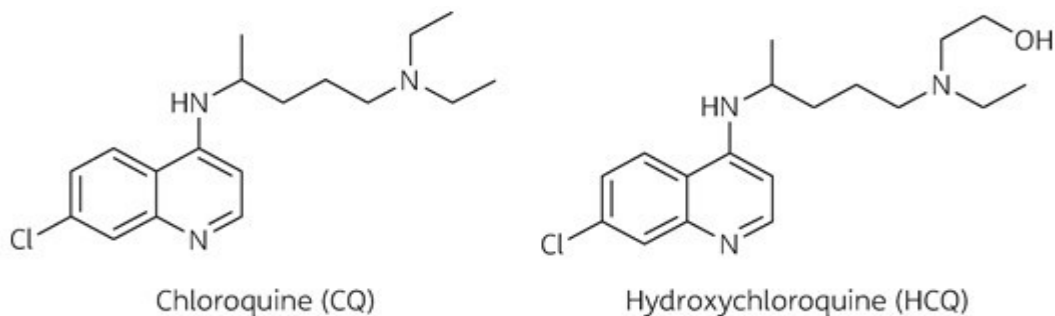


Figure 20 : Structure chimique de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine.

(D'après : Dan Zhou, et al. COVID-19 : A recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression, Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2020).

Cinquième chapitre : Aspects thérapeutiques

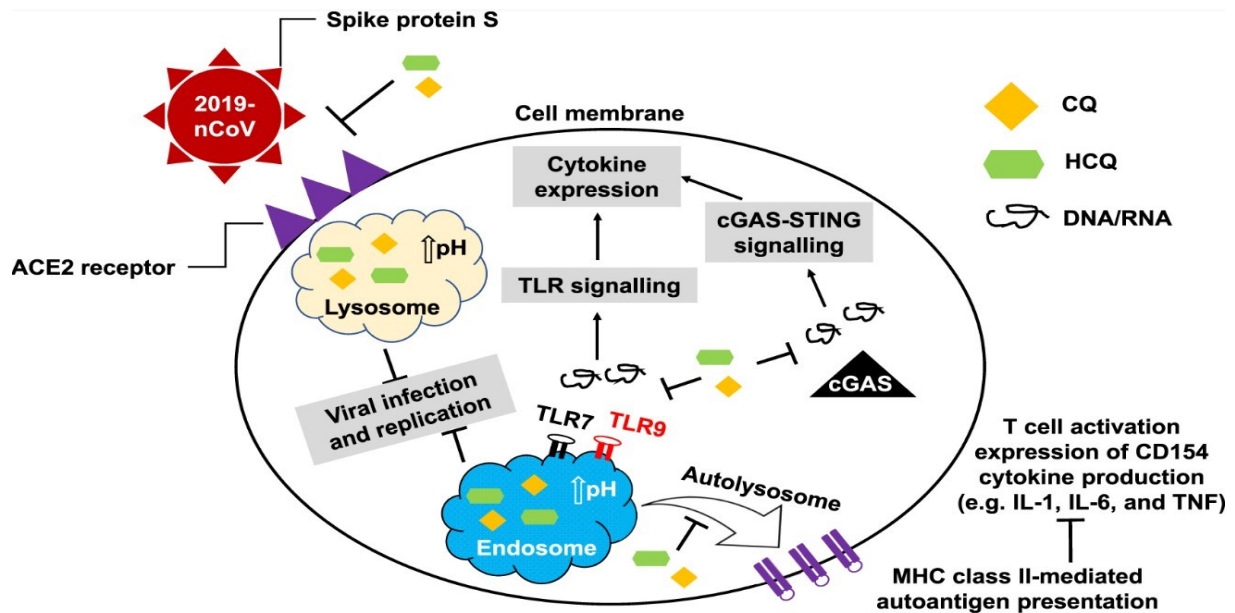


Figure 21 : Mécanismes antiviraux de la CQ et la HCQ.

(D'après : Dan Zhou, et al. COVID-19 : a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020).

I.2.2 Les agents immunomodulateurs :

I.2.2.1 Les anticorps polyclonaux :

Le XAV-19 traitement développée par la société de biotechnologie Xenothera, repose sur une technologie unique de production d'anticorps polyclonaux protecteurs similaires à la réponse naturelle humaine. C'est un anticorps glyco humanisé conçu à partir de sérum de porc génétiquement modifié qui a l'avantage d'être efficace contre les variantes. Il est destiné aux patients atteints de pneumonie modérée au début de l'hospitalisation pour prévenir l'aggravation de la maladie et éviter la réanimation. [400]

I.2.2.2 Les anticorps monoclonaux : (Les anti-interleukines)

Le tocilizumab et le sarilumab sont des anticorps humanisés dirigés contre le récepteur de l'interleukine IL 6, utilisés pour traiter les maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde. [390] - Tocilizumab :

Fin Octobre 2020, l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) a annoncé les résultats d'une étude montrant que l'utilisation du tocilizumab réduisait de moitié le nombre de patients en réanimation. Néanmoins, une étude portant sur 389 patients publiée en Janvier 2021 a montré que le tocilizumab réduisait la probabilité de progression vers la

Cinquième chapitre : Aspects thérapeutiques

ventilation mécanique, mais n'améliorait pas la survie, tandis qu'une autre étude indiquait une réduction de la mortalité jusqu'à 14 %. [401]

L'hépatotoxicité, l'action immunomodulatrice et le prix élevé de ce médicament représentent des limites d'utilisation. [402]

- **Sarilumab :**

Sanofi et Regeneron Pharmaceuticals ont lancé une étude multicentrique, en double aveugle et randomisée en Mars 2020. L'analyse préliminaire des résultats n'a montré aucun bénéfice clinique. En raison des rapports de certains effets secondaires graves, le laboratoire a décidé d'arrêter le test. [403]

I.2.2.3 Plasma convalescent :

Le plasma est issu de patients guéris de SARS-CoV-2, cette technique a déjà été utilisée dans le cadre d'autres infections respiratoires virales graves telles que la grippe H1N1 et H5N1. [404]

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a autorisé en Avril 2020, l'utilisation du plasma convalescent dans le cadre compassionnel. Les principaux effets indésirables rapportés sont des réactions d'hypersensibilité, des syndromes pseudo-grippaux et des œdèmes pulmonaires. [402] **I.2.2.4 Les interférons :**

Les IFN sont les premières cytokines produites lors d'une infection virale, ils agissent sur l'immunité innée et adaptative. Jusqu'à présent, une étude prospective randomisée de patients atteints de SARS-CoV-2 léger à modéré a été publiée, elle a étudié l'IFN- β -1b sous-cutané associé à la ribavirine et au lopinavir-ritonavir, le temps de séroconversion semble être réduit dans le groupe IFN. [405]

I.2.2.5 Azithromycine :

L'azithromycine est un antibiotique connu pour ses effets immunomodulateurs lié à l'induction de l'interféron, il est parfois utilisé pour traiter certaines maladies respiratoires. Une étude observationnelle de Didier Raoult a montré une diminution de la charge virale des patients atteints de SARS-CoV-2. [406] **I.2.3 Les corticostéroïdes :**

Des résultats préliminaires de l'essai Recovery publiée le 16 Juin 2020 portent sur la comparaison de l'utilisation de la dexaméthasone à la dose de 6 mg/j pendant une durée de 1 à 10 jours versus les soins de support seuls chez les patients hospitalisés pour Covid-19,

Cinquième chapitre : Aspects thérapeutiques

indiquent que la dexaméthasone a réduit le nombre de décès d'un tiers chez les patients recevant une ventilation mécanique invasive. [407]

Une autre étude rétrospective est réalisée durant la période allant du 15 Mai 2020 au 15 Août 2020 sur 25 patients (18 hommes et 7 femmes) souffrant de détresse respiratoire aiguë admis au service de pneumologie de l'EHU d'Oran en raison du COVID-19, ayant reçu 60 mg de prednisolone par voie parentérale par jour, et d'autres ont reçu de la dexaméthasone à raison de 20 mg par jour suivi d'une dégression de la posologie.

La moyenne d'âge était de 63,26 ans, avec antécédents : diabète (36% des cas), hypertension artérielle (36%), cardiopathies (16%), asthme bronchique (16%), néoplasie (8%), dysthyroïdie (8%), surcharge pondérale (60%). Le délai moyen entre le début des symptômes et l'administration des corticoïdes était de 7 jours. L'évolution était favorable dans 24 cas. Cependant, un seul cas de décès a été recensé. Le déséquilibre glycémique était l'effet secondaire prédominant (24 % des cas). [408]

I.2.4 Autres médicaments :

D'autres pistes thérapeutiques ont été proposées comme : l'ivermectine, la colchicine, le montélukast, la nicotine, la chlorpromazine, la Mélatonine, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, le Clofoctol sans preuve d'efficacité pour le moment. [409] **I.3 Prise en charge thérapeutique en Algérie :**

I.3.1 Flux aux urgences et orientation du patient : (Voir figure 22) -

Critères de gravité pour décision d'hospitalisation : (au moins l'un des suivants)

- Polypnée (FR >21/minute).
- SaO₂ < 94% à l'air ambiant.
- Tension artérielle systolique < 90 mmHg.
- Déshydratation ou AEG brutale, sepsis.
- Signes neurologiques : agitation, confusion, somnolence, coma.
- Biologie : D-dimères > 1; CRP >50, Lactate >2,5 mmol/L, Lymphocytes <1000.
- Radiologique : atteinte de plus de 30 % ou bilatérale ou consolidation. [410]

Cinquième chapitre : Aspects thérapeutiques

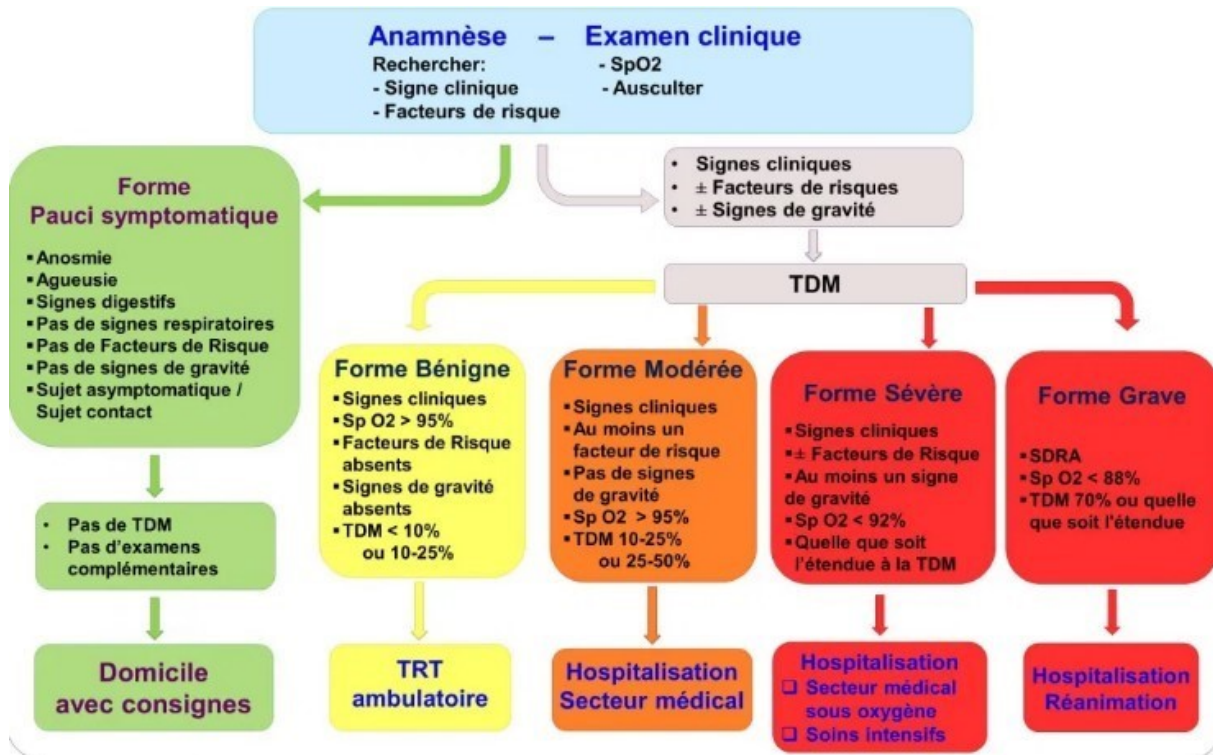


Figure 22 : Triage des patients dans les urgences de COVID.
 (D'après la cellule de veille CHU Mustapha).

Cinquième chapitre : Aspects thérapeutiques

I.3.2 Le traitement selon la gravité :

I.3.2.1 La prise en charge des formes bénignes :

- **Indication :**

Devant des patients qui ont un TDM 10%, 10-25%, sans signes de gravité et sans facteur de risque.

- **Modalités :**

- Billet d'admission (Hôpital de jour).
- Ouverture de dossier.
- Bilan sanguin (FNS, Glycémie, Urée, Créatinémie, Ionogramme sanguin).
- ECG.
- Recherche des contres indications.
- Délivrer médicaments pour la durée prévue :
 - Hydroxychloroquine 200 mg 3 X J pendant 10 jours.
 - Azithromycine 500 mg J1 puis 250 mg / J de J2 à J5.
 - Paracétamol 1000 mg 3 X J

- **Suivi :**

- Contact téléphone J2, J10.
- Consultation de contrôle programmée.

I.3.2.2 La prise en charge des formes modérées :

- **Indication :**

Patients avec signes cliniques, au moins un facteur de risque, TDM 25 - 50% et sans signes de gravité.

- **Modalités :**

- Billet d'admission : hôpital de jour.
- Ouverture de dossier.

Cinquième chapitre : Aspects thérapeutiques

- Bilan sanguin (FNS, Glycémie, Urée, Créatinémie, Ionogramme sanguin, Calcium, Albumine, Bilirubine totale et directe, Lipase, CK, ASAT, ALAT, LDH).
- ECG.
- Recherche des contres indications.
- Délivrer médicaments pour la durée prévue :
 - Hydroxychloroquine 200 mg 3 X J pendant 10 jours.
 - Azithromycine 500 mg J1 puis 250 mg / J de J2 à J5.
 - Anticoagulation : Enoxaparine 4000 UI/J (6000 UI/J si CMI > 30)
Ou Tinzaparine 3500/J (7000UI/J si CMI>30). Contre-
indication si CICr < 30 ml/mn/24h.
 - Dexaméthasone 6 mg/kg/J en cas d'aggravation.

- **Suivi et sortie :**

- Durant l'hospitalisation, il faut toujours vérifier : les paramètres de surveillance (FR, FC, T°, TA, SpO₂), la prise des médicaments, la mise à jour du dossier et de la fiche de traitement.
- Faire un ECG le J3 et un bilan biologique de contrôle le J5.
- S'il y'a une amélioration biologique et clinique de patients, la sortie est possible dès le 5^{ème} jour.

I.3.2.3 La prise en charge des formes sévères et graves :

- **Indication :**

Des patients avec des signes cliniques et qui ont une SpO₂ < 92%, des signes de gravité, et un facteur de risque.

- **Modalités :**

- Idem aux formes modérées.
- Oxygénothérapie :
 - Utilisation du saturomètre : mesure 3X / Jour tous les jours.
 - Administrer une Lunette à un débit d'oxygène de 2 à 3 l/mn, mesurer SpO₂ jusqu'à obtention SpO₂= 95%, si débit> 6L/mn utiliser un masque d'oxygène.

Cinquième chapitre : Aspects thérapeutiques

→ Dès l'obtention de la SpO₂ souhaitable, il est obligatoire de la vérifier chaque 3 h.

→ Si aucune amélioration au-delà de 15 L ou une éventuelle complication, le patient est adressé vers la réanimation. [411]

II. Mesures de prévention générales recommandées :

II.1 Prévention primaire :

- Laissez une distance d'au moins un mètre entre vous et les autres pour réduire le risque d'infection lorsque vous tousssez, éternuez ou parlez.
- Considérez le port du masque comme normal lorsque vous êtes avec d'autres personnes. Pour que les masques soient aussi efficaces que possible, il est essentiel de les porter, de les ranger et de les laver ou de les jeter correctement.
- Évitez les espaces clos, très fréquentés, et insuffisamment ventilés où vous serez en contact étroit avec d'autres personnes.
- Lavez-vous les mains régulièrement et soigneusement avec une solution hydroalcoolique ou à l'eau et au savon.
- Évitez de vous toucher les yeux, le nez et la bouche.
- Nettoyez et désinfectez les surfaces fréquemment, en particulier celles qui sont régulièrement touchées, comme les poignées de porte, les robinets et les écrans de téléphone.
- En cas de toux ou d'éternuement, couvrez-vous la bouche et le nez avec le pli du coude ou avec un mouchoir. Jetez immédiatement le mouchoir usagé dans une poubelle munie d'un couvercle et lavez-vous les mains.
- Apprenez à connaître tout l'éventail des symptômes de la COVID-19.
- Tenez-vous au courant des dernières informations auprès de sources fiables, telles que l'OMS ou les autorités sanitaires de votre région ou votre pays.
- Restez chez vous et isolez-vous si vous avez des symptômes mineurs tels que la toux, des maux de tête, une légère fièvre, jusqu'à ce que vous ayez récupéré. Appelez votre médecin ou une ligne d'assistance téléphonique pour obtenir des conseils. Demandez à quelqu'un de faire vos courses.
- En cas de fièvre, de toux et de difficulté à respirer, demandez immédiatement l'avis d'un médecin. Commencez par téléphoner, si vous le pouvez, et suivez les instructions des autorités sanitaires locales.

Cinquième chapitre : Aspects thérapeutiques

- Régime alimentaire équilibré. [412]

II.2 La vaccination :

II.2.1 Qu'est-ce qu'un vaccin ?

Un vaccin est une préparation biologique administrée à un organisme vivant afin d'y stimuler son système immunitaire et d'y développer une immunité adaptative protectrice et relativement durable contre l'agent infectieux d'une maladie particulière. On trouve dans les vaccins des suspensions de micro-organismes inactivés ou atténués, ou des produits ou dérivés de micro-organismes. L'injection est la voie d'administration la plus courante, mais certains vaccins sont donnés par voie orale ou en pulvérisations nasales. [413]

II.2.2 Comment les vaccins sont-ils mis au point ?

La mise au point d'un vaccin peut être très difficile et peut prendre des années. En général, tous les vaccins passent par trois stades de développement : le stade exploratoire, le stade préclinique et le stade clinique.

- **Stade exploratoire :**

Consiste à faire des recherches en laboratoire par les scientifiques afin de trouver des vaccins qui pourraient nous aider à développer une immunité contre une maladie avant d'y être exposés.

- **Stade préclinique :**

Les scientifiques mènent des études en laboratoire et sur les animaux pour déterminer si le vaccin créera une réponse immunitaire, et pour résoudre les problèmes de sécurité avant de le tester sur l'homme.

- **Stade clinique :**

Est constituée de 3 phases : la phase 1, la phase 2 et la phase 3.

La phase 1 :

Lors de la phase 1, le vaccin est administré à un petit nombre de personnes en bonne santé pour tester son aspect sécuritaire.

La phase 2 :

Cinquième chapitre : Aspects thérapeutiques

Au cours de cette phase, le vaccin est administré à un plus grand nombre de personnes qui correspondent aux caractéristiques de la population cible visée. Cette phase est utilisée pour évaluer l'efficacité ainsi que les éventuels effets secondaires.

La phase 3 :

Le vaccin est administré à un groupe plus large et plus diversifié afin d'établir son efficacité et de surveiller les effets secondaires. Cette phase est importante pour garantir que les avantages du vaccin l'emportent sur les risques.

Cependant, le développement des vaccins contre la COVID-19 progresse rapidement pour de nombreuses raisons, notamment :

- L'adaptation rapide des programmes de recherche existants tels que ceux axés sur la technologie à base d'ARN et de vecteur viral.
- La collaboration internationale entre scientifiques, professionnels de la santé, chercheurs, industrie et gouvernements.
- L'augmentation du financement dédié.
- Le recrutement rapide des participants aux essais cliniques.
- La mise en place rapide d'essais cliniques pour démontrer l'efficacité du vaccin.
- L'adaptation du processus d'approbation des vaccins pour examiner les données fournies par le fabricant au fur et à mesure qu'elles sont disponibles. [414]

II.2.3 Types de vaccins :

En Décembre 2020, plus de 200 vaccins candidats contre le SARS-COV-2 étaient en cours de développement, dont 52 vaccins candidats sont au stade des essais sur l'homme. Plusieurs autres vaccins candidats sont actuellement en phase 3.

Au total, huit plateformes technologiques différentes sont utilisées, dont deux sont des nouvelles plateformes vaccinales (vaccins à ADN et à ARN messenger), les autres sont des plateformes vaccinales classique comprennent des vaccins utilisant le virus entier (vivants atténués et vaccins inactivés), Vaccins à vecteurs, vaccins à base de protéines sousunitaire. [415]

II.2.3.1 Les nouvelles plateformes vaccinales :

A - Vaccin à ARN messenger :

Cinquième chapitre : Aspects thérapeutiques

Bien que les vaccins à ARN messenger contre le SARS-COV-2 soient les premiers vaccins de ce type fabriqués à large échelle, les chercheurs étudient et travaillent avec les vaccins à ARN messenger depuis des décennies. Ces vaccins ne sont pas nouveaux, car ils ont déjà été étudiés pour la grippe, le Zika, la rage et le cytomégalovirus (CMV) ainsi que pour une immunothérapie anticancéreuse.

- **Fonctionnement :**

Les vaccins à ARN messenger ne contiennent pas le virus ; ils ne peuvent donc pas donner le SARS-COV-2. De plus, ces vaccins n'affectent pas, n'interagissent pas et n'altèrent pas notre matériel génétique de quelque manière que ce soit, car l'ARN messenger ne pénètre pas dans le noyau de nos cellules. Ils utilisent plutôt la réponse de défense naturelle du corps en fournissant des instructions génétiques inoffensives données par l'ARN messenger.

L'ARN messenger délivré par le vaccin est encapsulé dans des nanoparticules de lipide pour empêcher sa dégradation trop rapide et lui permettre ainsi de pénétrer dans les cellules. Ces nanoparticules contiennent du polyéthylène glycol 2000.

Une fois à l'intérieur des cellules, l'ARNm se trouve dans le cytoplasme, les ribosomes décodent le mode d'emploi fourni par l'ARN messenger et fabriquent une protéine de spicule (protéine S) identique à celle qui se trouve à la surface du SARS-COV-2.

La protéine S est un bon antigène et sa présence va stimuler le système immunitaire pour qu'il produise des anticorps et des lymphocytes. L'ARN messenger des vaccins se décompose dans les jours qui suivent la vaccination.

Cette technologie est utilisée par les Américains **Pfizer/BioNTech** (conservé à -70C) et **Moderna**, et l'Allemand **CureVac/Bayer**.

Les vaccins à ARN messenger sont très purs. Ils ne contiennent ni antibiotique ni produit de conservation. C'est le corps qui crée lui-même les antigènes dans un premier temps et les anticorps dans un deuxième temps.

- **Efficacité :**

- Dans des études chez près de 40 000 sujets âgés de 16 ans et plus, après la 2^{ème} dose, le vaccin de **Pfizer/BioNTech** était efficace à 95 % pour prévenir la COVID-19. L'efficacité était similaire chez les personnes âgées de 65 ans et plus.
- Dans des études menées chez plus de 30 000 sujets âgés de 18 ans et plus, après la 2^{ème} dose, le vaccin de **Moderna** était efficace à 94,1 % pour prévenir la COVID-19 et à 100% pour prévenir une maladie grave. Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, le vaccin était efficace à 86,4 % pour prévenir la COVID-19. [414]

Cinquième chapitre : Aspects thérapeutiques

Les deux vaccins sont efficaces contre le variant anglais et le variant sud-africain. En revanche, le variant brésilien semble échapper partiellement à la vaccination avec le vaccin Pfizer / BioNtech. [416]

- **Indications :**

- Vaccin de Pfizer/BioNTech : à partir de l'âge de 16 ans.
- Vaccin de Moderna : à partir de l'âge de 18 ans.

Cinquième chapitre : Aspects thérapeutiques

- **Contre-indications :**

Ces vaccins sont contre-indiqués pour les personnes ayant un antécédent de réaction anaphylactique suivant l'administration d'une dose antérieure du même vaccin ou d'un autre produit ayant un composant identique.

À ce jour, il n'y a que peu ou pas de données sur l'innocuité et l'efficacité de ces vaccins pour les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes immunodéprimées et celles atteintes d'une maladie auto-immune ou démyélinisante. Toutefois, la vaccination peut leur être offerte lorsque les bénéfices surpassent les risques.

- **Effets indésirables :**

- Sensation de douleur au point d'injection après la vaccination.
- Réactions systémiques fréquentes : la fatigue, les maux de tête, la fièvre et les frissons sont fréquentes, plus souvent après la 2^{ème} dose et qui durent de 24 à 48 heures.
- Des réactions qui empêchent la poursuite des activités quotidiennes pendant 1 ou 2 jours peuvent aussi survenir chez une petite minorité de vaccinés, notamment des douleurs musculaires ou articulaires.
- Des réactions allergiques immédiates après la vaccination avec une incidence estimée de 2,0/100.000 doses administrées.
- Des cas de paralysie de Bell ont été observés au Québec, 1,7/100.000 doses administrées. [414]

B - Vaccin à ADN :

Pour produire ces vaccins, on utilise un plasmide bactérien au sein duquel on insère une cassette d'expression codant l'antigène vaccinal qui un signal de polyadénylation en 3' codant l'antigène vaccinal. Les plasmides sont ensuite amplifiés dans des *E. coli* et contiennent donc les éléments favorisant leur production dans cette bactérie.

- **Avantages :**

- Grande stabilité.
- Simple production.
- Peut être fabriqué à un faible coût.
- Provoque une réponse humorale et cellulaire.

Cinquième chapitre : Aspects thérapeutiques

- **Inconvénients :**

Ils sont malheureusement assez peu immunogéniques, nécessitant d'utiliser plusieurs doses en primo vaccination. [417]

II.2.3.2 **Les plateformes vaccinales classiques :**

A - **Vaccins à vecteur viral :**

- **Fonctionnement :**

Les vaccins à vecteur viral contiennent une version affaiblie d'un virus inoffensif pour l'humain dans lequel une partie du matériel génétique du virus a été introduite. Le vecteur utilisé peut être un adénovirus ou le virus de la rougeole. Lorsque le vecteur viral pénètre dans nos cellules, il donne des instructions pour fabriquer la protéine S. Nos cellules font alors des copies de cette protéine. Notre système immunitaire reconnaît que cette protéine est étrangère et produit des lymphocytes B et des lymphocytes T pour la neutraliser.

Cette technologie est utilisée par le Britannique **AstraZeneca**, le Russe **Sputnik V** et l'Américain **Johnson & Johnson**. [414]

- **Efficacité :**

- Le vaccin **Oxford-AstraZeneca** était initialement efficace de 71 à 91 % sur les souches d'origine. Face au variant anglais son efficacité varie de 42 à 89 %. Face au variant sudafricain, son efficacité n'offre qu'une protection minimale. Le 7 Février 2021, le ministre de la Santé de l'Afrique du Sud a suspendu le déploiement prévu d'environ 1 million de doses de vaccin. [418]
- Le vaccin **Johnson & Johnson** a signalé que son niveau de protection contre l'infection modérée à sévère par le SARS-COV-2 était de 72% aux États-Unis et de 57% en Afrique du Sud.
- Le vaccin **Sputnik V** réduit de 91,6 % le risque de contracter une forme symptomatique de la COVID-19.

- **Indications :**

Les vaccins à vecteur viral sont administrés par voie intramusculaire à partir de l'âge de 45 ans. [414]

- **Effets indésirables :**

- Sensation de douleur au point d'injection après la vaccination.

Cinquième chapitre : Aspects thérapeutiques

- Réactions systémiques fréquentes : la fatigue, les maux de tête, la fièvre et les frissons sont fréquentes.
 - Formation de caillots sanguins et risques de thrombose liés au vaccin **AstraZeneca**. [419]
- B - Vaccins à protéines sous-unitaires :**

Les vaccins sous-unitaires présentent directement un ou plusieurs antigènes de la protéine S sans les faire produire par des cellules de la personne vaccinée comme dans le cas des vaccins à vecteur ou des vaccins à ARN. Un adjuvant est ajouté pour induire une réponse immunitaire plus robuste.

Cette technologie est développée par l'Américain **Novavax** et par un projet commun au Français **Sanofi-Pasteur** et au Britannique **GSK**. [414,420] **C - Vaccins vivants atténués :**

Ces types de vaccins contiennent le virus de SARS-COV-2 affaibli par la délétion ou la modification programmée des gènes responsables de la virulence, ils ne contiennent aucun adjuvant additionnel.

Cette technologie est développée par l'Université de **Hong Kong**, les laboratoires américains **Codagenix** et **Meissa** ainsi que par le **Serum Institute of India**.

- Avantages :

- La vaccination ressemble à une infection naturelle, ce qui conduit généralement à des réponses immunitaires robustes et à une mémoire des antigènes du virus qui peut durer de nombreuses années.
- Facilité de production à grande échelle avec un coût bas. [421]

- Inconvénients :

- Risque théorique de mutation et de recombinaison avec un coronavirus sauvage pour recréer une souche sauvage.
- Problème de sécurité évident lorsque l'on s'adresse à des infections potentiellement graves nécessitant de s'assurer de leur parfaite atténuation. [422]

D - Vaccins inactivés :

Cinquième chapitre : Aspects thérapeutiques

Contrairement aux autres vaccins, les vaccins inactivés ciblent un plus large panel de protéines virales du SARS-CoV-2 que la seule protéine S. Ces types de vaccins utilisent des virus qui ont perdu tout pouvoir infectant par procédé physico-chimique.

Cette technologie est utilisée par les Chinois **Sinopharm** et **Sinovac (CoronaVac®)**, par l'Indien **Bharat**, et le Français **Valneva**.

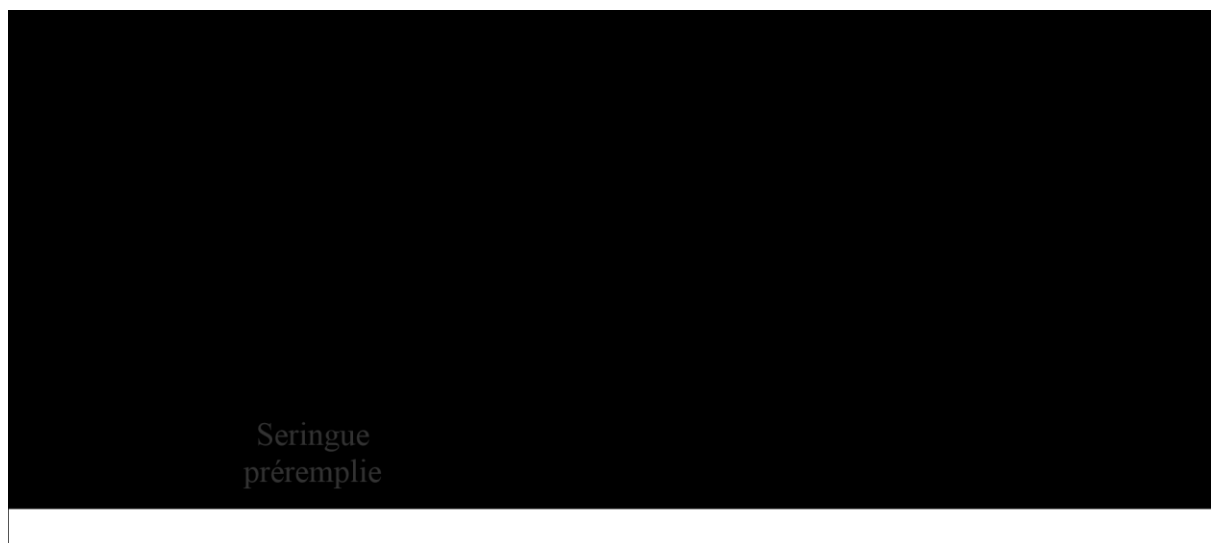
- Inconvénients :

- Ces vaccins sont moins immunogéniques que les précédents.
- Nécessitent habituellement la réalisation de 2 injections en primo-vaccination et souvent l'adjonction d'un adjuvant. [423]

II.2.4 La vaccination en Algérie :

L'Algérie a reçu le 29 Janvier 2021, 50 000 doses de vaccin **Sputnik V**. La campagne de vaccination a été lancée symboliquement le 30 Janvier 2021 à Blida, premier foyer national de Covid-19, puis dans la wilaya d'Alger, avant de s'étendre à toutes les wilayas du pays. Le 01^{er} Février 2021, 50 000 doses du vaccin **AstraZeneca** ont été réceptionnées. Ensuite un don de 200.000 doses de Chine du vaccin **Sinopharm** fin Février 2021. [424] (**Voir tableau 05**)

Tableau 05 : Principales caractéristiques des vaccins utilisés en Algérie. [425]



Conclusion

Conclusion :

Depuis l'apparition du premier cas de coronavirus en Chine au mois de Décembre 2019, le virus s'est propagé à travers le monde menant à une pandémie mondiale. Le 1^{er} cas diagnostiqué en Algérie était au mois de Février 2020.

Ce virus qui appartient à la famille des *Coronaviridae*, genre *Betacoronavirus*, sousgenre *Sarbecovirus*; est un virus enveloppé constitué de l'extérieur vers l'intérieur d'une : protéine S, hémagglutinine estérase HE, protéine d'enveloppe E, protéine de membrane M, protéine N et ARN génomique simple brin de polarité négative.

Le SARS-CoV-2 a un cycle de multiplication divisé en six phases : l'attachement, la pénétration, la décapsidation, la réplication et transcription, l'assemblage et maturation, le bourgeonnement et sortie de la cellule.

Les manifestations cliniques sont variées avec une prédilection pour le système respiratoire et digestif. Avec une prédominance masculine, les personnes diabétiques et hypertendues semblent être plus à risque d'atteinte sévère du SARS-CoV-2.

Le diagnostic repose sur des arguments cliniques, biologiques et radiologiques. L'examen clinique met en évidence une atteinte respiratoire inférieure. Différents outils de diagnostic biologique peuvent être utilisés, soit directement en détectant le matériel génétique ou des protéines virales par des techniques moléculaires représentées principalement par la RT-PCR en temps réel, ou indirectement, en détectant les anticorps d'isotype IgM et IgG anti SARS-CoV-2. L'imagerie thoracique montre un aspect typique de pneumonie alvéolointerstitielle à type d'image en verre dépoli avec ou sans réticulations réalisant l'aspect de Crazy paving.

Les médicaments utilisés actuellement sont issus d'un repositionnement de molécules déjà connues, ayant démontré leur activité antivirale in vitro, tels que la chloroquine / hydroxychloroquine et l'azithromycine.

Actuellement, il n'existe aucun vaccin qui assure une longue durée d'immunisation à cause des mutations du SARS-CoV-2. En respectant les mesures de prévention et une bonne hygiène de vie, en participant à mettre fin à la pandémie de SARS-CoV-2.

*Références
bibliographiques*

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] McIntosh K, Peiris JSM.
Coronaviruses. In: Clinical Virology, 3rd ed, Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (Eds), ASM Press, Washington, DC 2009. p1155.
- [2] Kahn JS, McIntosh K.
History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr Infect Dis J*.
24 Nov, 2005.
- [3] Hamre D, Procknow JJ.
A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med*.
Jan 1966. p3-190
- [4] McIntosh K, Becker WB, Chanock RM.
Growth in suckling-mouse brain of « IBV-like » viruses from patients with upper respiratory tract disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Dec 1967. p73-2268.
- [5] McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM.
Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. Apr 1967. p40-933.
- [6] WHO. Coronavirus never before seen in humans is the cause of SARS. 2003 [cited 2020 Jun 27]. Available from : world health organization.
- [7] Holmes KV.
SARS-associated coronavirus. *N Engl J Med*. 2003. p1948-1951.
- [8] WHO. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). 2019 [cited 2020 Jun 27]. Available from : world health organization.
- [9] Pullano G, Pinotti F, Valdano E, Boelle PY, Poletto C, Colizza V. Novel coronavirus (2019-nCoV) early-stage importation risk to Europe, January 2020. *Euro Surveill* 2020.
- [10] Shu Y, McCauley J.
GISAID : Global initiative on sharing all influenza data - from vision to reality. *Euro Surveill* 2017.
- [11] Romette JL, Prat CM, Gould EA, de Lamballerie X, Charrel R, Coutard B, et al. The European Virus Archive goes global : A growing resource for research. *Antiviral Res* 2018. p127-34.
- [12] Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus.
- [13] «L'épidémie de coronavirus à Blida : Rues de plus en plus vides, hôpitaux dépassés...», sur El Watan, 18 Mars 2020 (consulté le 26 Mars 2020). [14] « Coronavirus: 16 membres d'une même famille contaminés en Algérie », sur Le Figaro, 5 Mars 2020 (consulté le 26 Mars 2020).
- [15] International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxonomy. from : ictvonline

- [16] Mourez T , Burrel S , Boutolleau D , Pillet S.
Traité de virologie médicale . Paris : Société française de microbiologie. 2019. p793.
- [17] Na Zhu, Dingyu Zhang, Wenling Wang et Xingwang Li.
« A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 », New
England Journal of Medicine, Février 2020, (consulté le 21 mai 2020). p727-733. [18]
Centres coréens de contrôle et de prévention des maladies Incheon Ilbo. From :
incheonilbo
- [19] Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong et Jieming Qu.
« Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus
pneumonia in Wuhan, China : a descriptive study », The Lancet. Février 2020,
(consulté le 1 er Avril 2020). p507-513.
- [20] Mousavizadeh Leila, Ghasemi Sorayya.
Genotype and phenotype of COVID-19 : their roles in pathogenesis. J Microbiol
Immunol Infect 2020. From : ScienceDirect.
- [21] Daniel Wrapp, Nianshuang Wang, Kizzmekia S. Corbett et Jory A. Goldsmith. «
Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation »,
Science, Mars 2020, (consulté le 1er Avril 2020). p1260-1263.
- [22] Yun Chen, Yao Guo, Yihang Pan et Zhizhuang Joe Zhao.
« Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV », Biochemical and
Biophysical Research Communications. Avril 2020, (consulté le 26 Avril 2020).
p135-140.
- [23] Brian DA KT.
The Coronavirus Hemagglutinin-esterase Glycoprotein. In: S S, ed.
The Coronaviridae. New-York: Plenum Press.
- [24] Cohen JR, Lin LD & Machamer CE (2011).
Identification of a Golgi complex-targeting signal in the cytoplasmic tail of the severe
acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein. Journal of virology. p5794-
5803.
- [25] FANG, X, L. YE, K.A. TIMANI, et al.
Peptide domain involved in the interaction between membrane protein and
nucleocapsid protein of SARS-associated coronavirus. J. Biochem. Mol. Biol. p381-
385.
- [26] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, et al.
A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med.
2020. p727-733. From : doi.
- [27] Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, et al.
Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated
from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerg Microbes Infect.

2020. p221-236.
- [28] Wang C, Liu Z, Chen Z, Huang X, Xu M, et al.
The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis.
J Med Virol. 2020. p667–674. From : doi.
- [29] Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, et al.
Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. Cell Host Microbe. 2020. p325-328. From : doi.
- [30] Vabret A, Dina J, Brison E et al.
Coronavirus humains (HCoV). Pathol Biol. 2019. p60-149.
- [31] Par Matthew Borok.
Institut Mondor de Recherche Biomédicale – Université Paris-Créteil. De : l'arbre des connaissances.
- [32] Explique Etienne Decroly, chercheur CNRS au laboratoire Architecture et fonction des macromolécules à Marseille et membre de la société française de virologie.
from : industrie and technologies.
- [33] Fehr and Perlman Meth Mol Biol 1282 1 (2015). From : l'arbre des connaissances.
- [34] Zi-Wei Ye et Shuofeng Yuan.
« Zoonotic origins of human coronaviruses », sur International Journal of Biological Sciences, 2020, (consulté le 22 mai 2020). p1686-1697.
- [35] Shuo Su et Gary Wong.
« Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses », sur Trends in Microbiology, Juin 2016, (consulté le 23 mai 2020). p490-502.
- [36] Lok-Yin Roy Wong et Pak-Yin Lui.
« A molecular arms race between host innate antiviral response and emerging human coronaviruses », sur Virologica Sinica, Février 2016, (consulté le 23 mai 2020). p12-23.
- [37] Shuo Su et Gary Wong.
« Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses », sur Trends in Microbiology, Juin 2016, consulté le 23 mai 2020, p490-502.
- [38] Adapté de Subissi et al.
Proc Natl Acad Sci, 2014.
- [39] Ping-Kun Hsieh, Shin C. Chang, Chu-Chun Huang et Ting-Ting Lee,
« Assembly of severe acute respiratory syndrome coronavirus RNA packaging signal into virus-like particles is nucleocapsid dependent », Journal of Virology.
Novembre 2005, consulté le 13 Mars 2020. p1348-1355.
- [40] Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D et al.
Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe : a case series.
Lancet Infect Dis. 2020.

- [41] Imai N, Cori A, Dorigatti I, Baguelin M, Donnelly C, Riley S, et al.
Report 3 : Transmissibility of 2019-nCoV. London : Imperial College London. 2020.
- [42] Abbott S, Hellewell J, Munday J, Funk S.
The transmissibility of novel Coronavirus in the early stages of the 2019-20 outbreak in Wuhan : Exploring initial point-source exposure sizes and durations using scenario analysis. Wellcome Open Research 2020.
- [43] INRS. Santé et sécurité au travail. COVID-19 ET PRÉVENTION EN ENTREPRISE.
Modes de transmission et effets sur la santé. INRS 2021. p3.
- [44] A. Vabret, J. Dina, E. Brison, et al.
Coronavirus humains (HCoV). 5 mai 2020. p155.
- [45] Astrid Vabret - Meriadeg Ar Gouilh.
Chapitre38-coronavirus, traité de Virologie médicale. p554.
- [46] Christian CHIDIAC, Sibylle BERNARD-STOECKLIN, Céline CAZORLA, et al.
Haut Conseil de la santé publique (HCSP). 5 Mars 2020. p4.
- [47] Zhang W et al.
Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients : implication of multiple shedding routes Emerg Microbes Infect. Décembre 2020. p.386-389.
- [48] Lan L et al.
Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. JAMA.
27 Février 2020.
- [49] Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al.
A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission : a study of a family cluster. Lancet. 2020.
- [50] Hung IF, Cheng VC, Wu AK, et al.
Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. Emerg Infect Dis. 2004.
- [51] Huang C, Wang Y, Li X, et al.
Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020. 2020.
- [52] Zhang X, Chen X, Chen L, Deng C, Zou X, Liu W et al.
The infection evidence of SARS-COV-2 in ocular surface : a single-center cross-sectional study.
- [53] Wu P, Duan F, Luo C et al.
Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (Covid-19) in Hubei Province, China. JAMA Ophthalmol.
- [54] Li Q, Guan X, Wang X et al.
Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. N Engl J Med. 2020. p207-1199.
- [55] Chen H, Guo J, Wang C et al.

Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women : a retrospective review of medical records.

The Lancet. 2020. p15-809.

[56] Tephania H R, Sarah H W.

What are the risks of Covid-19 infection in pregnant women?. The Lancet. 2020. p2-760.

[57] Liu et collab.

INSTITUT NATIONAL DE SANTE PUBLIQUE DU QUEBEC (INSPQ) – COVID-19 : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques. 2020. p12.

[58] H. Chen et collab.

INSTITUT NATIONAL DE SANTE PUBLIQUE DU QUEBEC (INSPQ) – COVID-19 : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques. 2020. p12.

[59] Schwartz.

INSTITUT NATIONAL DE SANTE PUBLIQUE DU QUEBEC (INSPQ) – COVID-19 : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques. 2020. p12.

[60] Daniele De Luca.

De l'hôpital Antoine-Béclère de Clamart. Un cas de transmission du Covid-19 de la mère au fœtus confirmé par des médecins français. Journal Le monde. 14 juillet 2020. [61] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al.

A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 : the NEW ENGLAND JOURNAL of Med 2020. p727-33.

[62] Astrid Vabret - Meriadeg Ar Gouilh.

Traité de Virologie Médicale 2019 : SFM(Société Française de Microbiologie). p-7.

[63] Jean-Daniel Lelièvre, Agnès Gautheret-Dejean, Daniel Floret, Sophie Tchakamian.

Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. HAS (Haute Autorité de Santé). 25/11/2020. p27.

[64] Van Dorp L, Acman M, Richard D, Shaw LP, Ford CE, Ormond L, et al.

Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. Infect Genet Evol : the NEW ENGLAND JOURNAL of Med. 2020.

[65] Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al.

On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. Nat Sci Rev 2020. p23-1012.

[66] Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á, Hill V, McCrone JT, Ruis C, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. Nat Microbiol 2020. p7-1403.

[67] Forster P, Forster L, Renfrew C, Forster M.

Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. Proc Natl Acad Sci U S A.

2020. p3-9241.
- [68] Genomes. Proc Natl Acad Sci U S A 2020. p3-9241.
- [69] Pathan RK, Biswas M, Khandaker MU.
Time series prediction of COVID-19 by mutation rate analysis using recurrent neural network-based LSTM model. Chaos Solitons Fractals from : ScienceDirect 2020.
- [70] MacLean OA, Orton RJ, Singer JB, Robertson DL.
No evidence for distinct types in the evolution of SARS-CoV-2, from :
Virus Evol 2020.
- [71] Dilucca M, Forcelloni S, Georgakilas AG, Giansanti A, Pavlopoulou A.
Codon usage and phenotypic divergences of SARS-CoV-2 genes : MDPI.
Viruses 2020. p498.
- [72] Benvenuto D, Giovanetti M, Salemi M, Prosperi M, de Flora C, et al.
The global spread of 2019-nCoV: a molecular evolutionary analysis. Pathog Glob Health 2020. p7-64.
- [73] Li X, Wang W, Zhao X, Zai J, Zhao Q, Li Y, et al.
Transmission dynamics and evolutionary history of 2019-nCoV. J Med Virol 2020. p11-501.
- [74] Hahn BH, Shaw GM, Taylor ME, Redfield RR, Markham PD, Salahuddin SZ, et al.
Genetic variation in HTLV-III/LAV over time in patients with AIDS or at risk for AIDS. Science 1986. p53-1548.
- [75] Li WH, Tanimura M, Sharp PM.
Rates and dates of divergence between AIDS virus nucleotide sequences. Mol Biol Evol 1988. p30-313.
- [76] Leitner T, Albert J.
The molecular clock of HIV-1 unveiled through analysis of a known transmission history. Proc Natl Acad Sci U S A 1999. p7-10752.
- [77] Al-Qahtani AA, Mubin M, Dela Cruz DM, Althawadi SI, Ul Rehman MS, et al.
Phylogenetic and nucleotide sequence analysis of influenza A (H1N1) HA and NA genes of strains isolated from Saudi Arabia. J Infect Dev Ctries 2017. P.8-81.
- [78] Padilla-Rojas C, Lope-Pari P, Vega-Chozo K, Balbuena-Torres J, et al.
Near-complete genome sequence of a 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) strain causing a COVID-19 case in Peru. Microbiology Resource Announcements.
2020. p9.
- [79] Maitra A, Sarkar MC, Raheja H, Biswas NK, Chakraborti S, Singh AK, et al.
Mutations in SARS-CoV-2 viral RNA identified in Eastern India: possible implications for the ongoing outbreak in India and impact on viral structure and host susceptibility. J Biosci 2020. P.76.
- [80] Becerra-Flores M, Cardozo T.
SARS-CoV-2 viral spike G614 mutation exhibits higher case fatality rate.

- Int J Clin Pract. 2020.
- [81] Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell* 2020. p27-812.
- [82] Benvenuto D, Demir AB, Giovanetti M, Bianchi M, Angeletti S, Pascarella S, et al. Evidence for mutations in SARS-CoV-2 Italian isolates potentially affecting virus transmission. *J Med Virol* 2020.
- [83] Jean-Daniel Lelièvre, Agnès Gautheret-Dejean, Daniel Floret, Sophie Tchakamian. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. HAS (Haute Autorité de Santé). 25/11/2020. p29.
- [84] Tiwari M, Mishra D. Investigating the genomic landscape of novel coronavirus (2019-nCoV) to identify non-synonymous mutations for use in diagnosis and drug design. *J Clin Virol* 2020.
- [85] Wang M, Li M, Ren R, Li L, Chen EQ, Li W, et al. International expansion of a novel SARS-CoV-2 mutant. *J Virol* 2020.
- [86] Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JC, et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *bioRxiv* 2020.
- [87] Baum A, Fulton BO, Wloga E, Copin R, Pascal KE, Russo V, et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science* 2020. p8-1014.
- [88] Wong AH, Tomlinson AC, Zhou D, Satkunarajah M, Chen K, Sharon C, et al. Receptor-binding loops in alphacoronavirus adaptation and evolution. *Nat Commun* 2017. p1735.
- [89] Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, et al. The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity. *Cell* 2020. p94-1284.
- [90] Weissman D, Alameh MG, de Silva T, Collini P, Hornsby H, Brown R, et al. D614G spike mutation increases SARS CoV-2 susceptibility to neutralization. *medRxiv* 2020.
- [91] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020. 2020.
- [92] Wang D, Hu B, Hu C and al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 7 Février 2020.
- [93] Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China : a single-centered, retrospective, observational study.

- Lancet Respir Med. 24 Février 2020.
- [94] Les personnes à risque, site du ministère des Solidarités et de la Santé, 13/03/2020. [95] Actualisation de l'avis relatif aux personnes à risque de forme grave de Covid-19 et aux mesures barrières spécifiques à ces publics, HCSP, 20 Avril 2020 .
- [96] Liu, Z, Xing, B. & Xue Za, Z.
The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. Chin. J. Epidemiol. 2020. p145-151.
- [97] Sun, K, Chen, J. & Viboud, C.
Early epidemiological analysis of the coronavirus disease 2019 outbreak based on crowdsourced data : a population-level observational study. Lancet Digit. Health 2. 2020.
- [98] Shim, E, Tariq, A, Choi, W, Lee, Y. & Chowell, G.
Transmission potential and severity of COVID-19 in South Korea. Int. J. Infect. Dis. 2020. p339-344.
- [99] Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan : A Retrospective Observational Study, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 3 Avril 2020.
- [100] X Yang, Y Yu, J Xu, H Shu, J Xia, H Liu.
Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China : a single-centered, retrospective, observational study.
Lancet Respir Med.
- [101] J Zhang, X Dong, Y Cao, Y Yuan, Y Yang, Y Yan.
Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 2020.
- [102] CDC COVID-19 Response Team Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with Coronavirus Disease 2019 – United States, February 12-March 28, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020. p382-386.
- [103] Y Wan, J Shang, R Graham, RS Baric F.
Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan : an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS 2020.
- [104] N Jafar H Edriss K.
Nugent The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System.
Am J Med Sci 2016.
- [105] SE Geerlings, AI Hoepelman.
Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). FEMS Immunol Med Microbiol 1999.
- [106] C Qin, L Zhou, Z Hu, S Zhang, S Yang, Y Tao.
Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China.

Clin Infect Dis 2020.

- [107] Nancy Chow, Katherine Fleming-Dutra, Ryan Gierke, Aron Hall.
Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019. United States, February 12-March 28, 2020.
- [108] Zhang J.J, Dong X, Cao Y.Y.
Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 2020.
- [109] Guan W.J, Ni Z.Y, Hu Y.
Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020. p1708-1720.
- [110] Huang C, Wang Y, Li X.
Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020. p497-506.
- [111] Wang D, Hu B, Hu C.
Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020. p1061-1069.
- [112] Zhang J.J, Cao Y.Y, Dong X.
Distinct characteristics of COVID-19 patients with initial rRT-PCR positive and negative results for SARS-CoV-2. Allergy. 2020.
- [113] Li X, Xu S, Yu M.
Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. J Allergy Clin Immunol. 2020.
- [114] Chen N, Zhou M, Dong X.
Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China : a descriptive study. Lancet. 2020. p.507-513.
- [115] Korean Society of Infectious Diseases, Korean Society of Pediatric Infectious Diseases, Korean Society of Epidemiology Report on the epidemiological features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. J Korean Med Sci. 2020.
- [116] Garg S, Kim L, Whitaker M.
Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019–COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. MMWR. 2020. p458-464.
- [117] Shaker M.S, Oppenheimer J, Grayson M.
COVID-19 : pandemic contingency planning for the allergy and immunology clinic. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020. p1477-1488.
- [118] Abrams E.M, Szeffler S.J.

Managing asthma during COVID-19 : an example for other chronic conditions in children and adolescents. *J Pediatr.* 2020.

[119] Bhasker A.G, Greve J.W.

Are patients suffering from severe obesity getting a raw deal during COVID-19 pandemic?. *Obes Surg.* 2020. p1-2.

[120] Scheen A.J.

Obésité et risque de COVID-19 sévère. *Rev Med Suisse.* 2020. p1115-1119.

[121] Maffetone P.B, Laursen P.B.

The perfect storm : coronavirus (COVID-19) pandemic meets overfat pandemic. *Front Public Health.* 2020. p135.

[122] Frühbeck G, Baker J.L, Busetto L.

European Association for the study of obesity position statement on the global COVID-19 pandemic. *Obes Facts.* 2020. p292–296.

[123] Sattar N, McInnes I.B, McMurray J.J.V.

Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection : multiple potential mechanisms. *Circulation.* 2020.

[124] Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K.

Obesity a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality. *Mol Med Rep.* 2020. p9-19.

[125] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A.

Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020. p1574-1581.

[126] Chen R, Liang W, Jiang M.

Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China. *Chest.* 2020.

[127] Zheng Z, Peng F, Xu B.

Risk factors of critical and mortal COVID-19 cases : a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020.

[128] Cai Q, Chen F, Wang T.

Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care.* 2020.

[129] Gao F, Zheng K.I, Wang X.B.

Obesity is a risk factor for greater COVID-19 severity. *Diabetes Care.* 2020.

[130] Simonnet A, Chetboun M, Poissy J.

High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity.* 2020.

[131] Driggin E, Madhavan M.V, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G.

Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*.

1 mai 2020.

- [132] Richardson S, Hirsch J.S, Narasimhan M, Crawford J.M, McGinn T, Davidson K.W. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 3 mai 2020.
- [133] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020. p1574.
- [134] Reynolds H.R, Adhikari S, Pulgarin C. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020.
- [135] Kreutz R, Algharably E.A, Azizi M. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury : implications for COVID-19. *Cardiovasc Res*. 2020.
- [136] Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection : systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020.
- [137] Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. p1708–1720.
- [138] Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity*. 3 mai 2020.
- [139] Mehra M.R, Desai S.S, Kuy S, Henry T.D, Patel A.N. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 3 mai 2020.
- [140] Kreutz R, Algharably E.A.E.-H, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A. Hypertension, the renin–angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury : implications for COVID-19. *Cardiovasc Res*. 3 mai 2020.
- [141] Lam CM, Wong SF, Leung TN, et al. A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome. *BJOG*. 2004. p771-774.
- [142] Grossesse et projet de grossesse – Vaccination Info Service.fr –
- [143] Birth and Infant Outcomes Following Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy — SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29-October 14, 2020 - CDC - [144] Covid-19 chez la femme enceinte - Etude du King's College.
- [145] Shek CC, Ng PC, Fung GP, et al.

- Infants born to mothers with severe acute respiratory syndrome. *Pediatrics*. 2003.
- [146] Alserahi H, Wali G, Alshukairi A, Alraddadi B.
Impact of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome. *BMC Infect Dis*. 2016.
- [147] Frequently Asked Questions and Answers : Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy – center for disease control and prevention – CDC consulté le 3 Mars 2020.
- [148] Roengrudee Patanavanich 1 2, Stanton A Glantz 1.
Smoking is Associated with COVID-19 Progression : A Meta-Analysis, Centre de recherche et d'éducation sur la lutte antitabac, Département de médecine de l'Université de Californie à San Francisco, Nicotine & Tobacco Research.
12 mai 2020.
- [149] Maude Faucher, Ariane Chevrier, Cédric Gagnon, Antoine Béland, et al. LE DEVOIR. mise à jours le 26/02/2021.
- [150] Elen Davidson.
« First Covid-19 case happened in November, China government records show – report », *The Guardian*, 13 Mars 2020.
- [151] Julie Zaugg.
« Comment la Chine a laissé échapper le coronavirus », *Le Temps*, 71 Mars 2020.
- [152] Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han, et al.
« Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China : a descriptive study », *The Lancet*. 15 Février 2020. p507-513.
- [153] Jon Cohen.
« Wuhan seafood market may not be a source of novel virus spreading globally », *Science*, 26 Janvier 2020.
- [154] Antigone Barton.
«Update Wuhan coronavirus – 2019-nCoV Q&A #6: An evidence-based hypothesis», sur *Science Speaks : Global ID News*, 25 Janvier 2020.
- [155] Sarah Boseley et Rowena Mason.
« Coronavirus: 100,000 may already be infected, experts warn ». *The Guardian*.
26 Janvier 2020.
- [156] « Virus death toll up to 82 as China extends holiday », *BBC News*, 27 Janvier 2020.
- [157] Isaac Stone Fish et Maria Krol Sinclair, « Leaked Database May Be Key to China's Coronavirus Numbers », 12 mai 2020.
- [158] Qingqing Zhang et al.
Épidémiologie en chine. *Front Med (Lausanne)*. 2021.
- [159] « [그래픽] 코로나 19 국내 확진 · 퇴원자 현황 | 연합뉴스 », sur *m.yna.co.kr*, 21 Février 2020.

- [160] Jin Yong Kim, Pyoeng Gyun Choe, Yoonju Oh et Kyung Joong Oh. « The First Case of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia Imported into Korea from Wuhan, China : Implication for Infection Prevention and Control Measures », Journal of Korean Medical Science, 6 Janvier 2020.
- [161] « 신종코로나 확진자 2 명 늘어...6 번째 환자, 국내 최초 '2 차감염' », sur 의사신문, 30 Janvier 2020.
- [162] « 2019 coronavirus : The Korean clusters », sur Reuters, 17 Février 2020.
- [163] Futura avec l'AFP-Relaxnews, « Covid-19 : la Corée du Sud devient le plus gros foyer après la Chine », sur Futura, 24 Février 2020.
- [164] 진화영.
« (3e LD) La Corée du Sud affiche un taux de guérison supérieur à 50% des patients du Covid-19 », sur Agence de presse Yonhap, 28 Mars 2020.
- [165] 팔리지아노.
« (2e LD) Les réunions de 5 personnes ou plus seront interdites à l'échelle nationale », sur Agence de presse Yonhap, 22 Décembre 2020.
- [166] 박민정.
« (LEAD) Coronavirus : 762 personnes contaminées dans une prison à Séoul, un mort parmi les détenus », sur Agence de presse Yonhap, 29 Décembre 2020.
- [167] Tableau statistique du nombre de cas, de décès et de guérisons, liés au coronavirus (COVID-19) en Corée du sud. 2021.
- [168] « اعتمادی مردم را افزایش داده استکاری مقامات، بیمرگ بر اثر کرونا در ایران؛ پنهان », sur صدای آمریکا, 02 Février 2020.
- [169] Coronavirus : un ministre iranien touché. 25 Février 2020.
- [170] LCI Santé 27 Février 2020.
- [171] Marmar Kabir.
« Dans un Iran fragilisé, le coronavirus fait des ravages », sur Orient XXI, 21 Mars 2020.
- [172] Coronavirus (COVID-19) statistiques en Iran – Evolution du nombre de cas et de contaminations jour par jour.2021.
- [173] « Coronavirus : deux premières contaminations confirmées en France Le Monde. 24 Janvier 2020.
- [174] « Un touriste chinois de 80 ans, infecté par le coronavirus et hospitalisé en France, est mort », Le Monde. 15 Février 2020.
- [175] « L'essentiel - Coronavirus : revivez l'évolution de la situation samedi 29 Février », sur europe1.fr. 29 Février 2020. (Consulté le 19 Mars 2020).
- [176] Santé publique France.data.gouv.fr. mise à jour le 7 Février 2021.
- [177] « Coronavirus : Primi due casi in Italia », sur Corriere della sera. 31 Janvier 2020.
- [178] « Coronavirus outbreak grows in northern Italy, 16 cases reported in one day ». 21 Février 2020.

- [179] Presidenza del Consiglio dei Ministri Dipartimento della Protezione Civile.
- [180] Jaime Santirso.
«Los españoles repatriados de Wuhan aterrizan en Madrid», El País. 31 Janvier 2020.
- [181] Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. mscbs.gob.es.
- [182] « First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States », The New England Journal of Medicine. 5 Mars 2020.
- [183] « Second Travel-related Case of 2019 Novel Coronavirus Detected in United States », Centres pour le contrôle et la prévention des maladies, 24 Janvier 2020 : « Second Travel-related Case of 2019 Novel Coronavirus Detected in United States :
The patient returned to the U.S. from Wuhan on January 13, 2020 ».
- [184] « Coronavirus: the first three months as it happened », Nature, 22 Avril 2020.
- [185] Isaac Ghinai, Tristan McPherson, Jennifer Hunter, Hannah Kirkling, et al. « First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus2 (SARS-CoV-2) in the USA », The Lancet. 4 Avril 2020. p1137-1144.
- [186] Joanna Walters et Vivian Ho.
« Coronavirus was killing Americans weeks earlier than originally thought », The Guardian, 22 Avril 2020.
- [187] « WORLDTracking coronavirus: Map, data and timeline », 29 Février 2020.
- [188] « Coronavirus disease 2019 (COVID-19) - Situation Report – 46 », OMS. 6 Mars 2020 (consulté le 1er Avril 2020).
- [189] Carl Zimmer.
« Most New York Coronavirus Cases Came From Europe, Genomes Show », The New York Times. 8 Avril 2020.
- [190] Coronavirus Disease 2019 Cases in the U.S. cdc.gov. 7 Mars 2020.
- [191] « Covid-19 : avec plus de 20 000 morts, le bilan des États-Unis devient le plus lourd au monde », France 24. 11 Avril 2020.
- [192] Steve Kiggins.
« Coronavirus has killed at least one person in all 50 states: Wyoming reports first death », USA Today. 13 Avril 2020.
- [193] « États-Unis : des manifestants anti-confinement entrent armés dans le Capitole du Michigan », France Info. 1er mai 2020.
- [194] Neil MacFarquhar.
« The Coronavirus Has Now Killed 250,000 People in the U.S. », the New York Times. 18 Novembre 2020 (consulté le 19 Novembre 2020).
- [195] « Our Data », sur The COVID Tracking Project (consulté le 19 Novembre 2020). [196] COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU).
- [197] « Le bilan du coronavirus : premier cas confirmé au Maroc tandis qu'en Chine, l'épidémie faiblit », sur RTL Info (consulté le 5 Mars 2020).

- [198] « 2e cas de Coronavirus au Maroc : Le ministère de la Santé affirme que la femme se trouve dans "un état critique" », sur La Vie éco. 5 Mars 2020. [199] Ministère de la santé, « Le portail officiel du coronavirus au Maroc », sur covidmaroc.ma, 06/04/2020 à 18h00.
- [200] Le ministère de la santé, « Le ministère de la santé au Maroc / Page internet », sur sante.gov.ma, 6 Avril 2020.
- [201] « Cononavirus. 9 nouveaux cas au Maroc, 17 au total depuis le début », sur medias24.com, 14 Mars 2020 (consulté le 15 Mars 2020).
- [202] « Ministère de la Santé du Royaume du Maroc », sur covidmaroc.ma, 14 Juin 2020.
- [203] « Gafsa-COVID-19: legal action taken after two cases fail to comply with home-confinement measures » sur tap.info.tn, 9 Mars 2020.
- [204] Mourad Belhaj.
« Tunisie / Coronavirus : 1295 personnes en quarantaine à domicile, 7 Mars 2020.
- [205] « Abdellatif Mekki annonce la guérison du premier contaminé », 18 Mars 2020.
- [206] « Coronavirus : premier décès en Tunisie », 19 Mars 2020. [207] « Portail national de la santé en Tunisie », 18 Mars 2020.

- [208] « 1762 nouveaux cas de coronavirus et 62 décès en 24 heures », 10 Janvier 2021.
- [209] Coronavirus (COVID-19) nombre de cas en Tunisie – Evolution du nombre de cas et de contaminations jour par jour. 2021.
- [210] « L'épidémie de coronavirus à Blida : Rues de plus en plus vides, hôpitaux dépassés... », sur El Watan, 18 Mars 2020 (consulté le 26 Mars 2020). [211] « Coronavirus: 16 membres d'une même famille contaminés en Algérie », sur Le Figaro, 5 Mars 2020 (consulté le 26 Mars 2020).
- [212] « L'Algérie se mobilise face aux trois cas de Covid-19 », sur Le Monde. 3 Mars 2020.
- [213] « Coronavirus : un nouveau cas enregistré, portant à 20 cas confirmés », sur Dia-algerie. 3 Mars 2020.
- [214] Leïla Beratto.
« Algérie : l'Italien porteur du coronavirus localisé à Ouargla et mis en quarantaine », sur RFI, 27 Février 2020 (consulté le 13 Décembre 2020).
- [215] « Coronavirus: deux nouveaux cas en Algérie », sur bbc.com, 2 Mars 2020.
- [216] « Onglet:Test+Evolution », sur Ministère de la santé, 1er Avril 2020. [217] « Coronavirus : premier décès en Algérie, deux nouvelles wilayas touchées », sur TSA, 12 Mars 2020.
- [218] « Urgent », sur Algérie 360, 12 Mars 2020 (consulté le 12 Mars 2020).
- [219] « Coronavirus : premiers décès en Algérie », sur TV5MONDE, 13 Mars 2020.
- [220] « Coronavirus : l'Algérie est entrée en Phase 3 », sur TSA, 22 Mars 2020. [221] « Bulletin d'information N° 33 : sur la pandémie de la maladie à Coronavirus (COVID-19) », sur CACM, 1er septembre 2020. p4.
- [222] Dans un communiqué rendu public à l'instant, la présidence de la république a rassuré concernant l'état de santé du chef de l'état Abdelmadjid.
- [223] « Algérie : pourquoi Abdelmadjid Tebboune a été admis à l'hôpital – Jeune Afrique », sur JeuneAfrique.com, jeuneafrique1, 28 Octobre 2020 (consulté le 2 Novembre 2020).
- [224] « La Présidence donne des nouvelles de l'état de santé de Tebboune », sur tsa-algerie.com, 29 Octobre 2020 (consulté le 31 Octobre 2020).
- [225] « Algérie : Abdelmadjid Tebboune serait atteint du Covid-19 » observalgerie.com. 31 Octobre 2020.
- [226] « Bulletin d'information N° 42 : sur la pandémie de la maladie à Coronavirus (COVID-19) », sur CACM, 3 Novembre 2020. p3.
- [227] "Coronavirus COVID-19 in Algeria". Covid19.cipalgerie.com. 20 March 2021. Retrieved 20 March 2021.
- [228] « الجزائر كورونافي : توزيع عدد الإصابات المؤكدة بالفيروس عبر الولايات », sur ennaharonline.com. 6 septembre 2020 (consulté le 6 septembre 2020).
- [229] Jean-Daniel Lelièvre, Agnès Gautheret-Dejean, et al.
Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. Haute Autorité de santé (HAS). 2020. p32.

- [230] Zhou P, Yang X.L, Wang X.G, Hu B, Zhang L, Zhang W.
A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.
Nature. 2020. p270-273.
- [231] Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z.
Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2.
Cell. 2020.
- [232] Rao S, Lau A, So H.-C.
Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2,
the putative receptor of 2019-nCov : a Mendelian randomization analysis. medRxiv.
2020.
- [233] SARS-CoV-2 related proteins - The Human Protein Atlas.
<https://www.proteinatlas.org/humanproteome/sars-cov-2> (Accessed April 25, 2020).
- [234] Hikmet F, Méar L, Uhlén M, Lindskog C.
The protein expression profile of ACE2 in human tissues. bioRxiv. 2020.
- [235] Plaçais L, Richier Q.
COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte,
la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie.
Rev Med Interne. 2020. p308-318.
- [236] Wichmann D, Sperhake J.P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A.
Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19:
a prospective Cohort Study. Ann Intern Med. 2020.
- [237] Zhang Q, Cong M, Wang N, Li X, Zhang H, Zhang K.
Association of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphism and enzymatic
activity with essential hypertension in different gender. Medicine (Baltimore) 2018.
- [238] Ciaglia E, Vecchione C, Puca A.A.
COVID-19 infection and circulating ACE2 levels: protective role in women
and children. Front Pediatr. 2020.
- [239] Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W.
Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. Viruses. 2020.
- [240] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y.
Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.
Lancet. 2020. p497-506.
- [241] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H.
Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia
in Wuhan, China : a single-centered, retrospective, observational study.
Lancet Respir Med. 2020.
- [242] Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C.

Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020. p420-422.

- [243] Fox S.E, Akmatbekov A, Harbert J.L, Li G, Brown J.Q, Vander Heide R.S. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. *medRxiv*. 2020.
- [244] Lamers M.M, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem T.I. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020.
- [245] Ling Y, Xu S.-B, Lin Y.-X, Tian D, Zhu Z.-Q, Dai F.-H. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J*. 2020. p1039-1043.
- [246] Guo Y, Korteweg C, McNutt M.A, Gu J. Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. *Virus Res*. 2008. p4-12.
- [247] Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020. p1517-1520.
- [248] Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. p1708-1720.
- [249] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China : a descriptive study. *Lancet*. 2020. p.507-513.
- [250] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020.
- [251] Richardson S, Hirsch J.S, Narasimhan M, Crawford J.M, McGinn T, Davidson K.W. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020.
- [252] Feng G, Zheng K.I, Yan Q.-Q, Rios R.S, Targher G, Byrne C.D. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J Clin Transl Hepatol*. 2020. p18-24.
- [253] Li Y.-C, Bai W.-Z, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020.
- [254] Changeux J-P, Amoura Z, Rey FA, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. From : (<https://doi.org/10.32388/FXGQSB>).

- [255] Li Y.-C, Bai W.-Z, Hashikawa T.
Response to Commentary on “The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients” J Med Virol. 2020.
- [256] Mizuiri S, Ohashi Y.
ACE and ACE2 in kidney disease. World J Nephrol. 2015. p74-82.
- [257] Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo F.X, Chong M.
Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. JAMA. 2020. p1612-1614.
- [258] Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L.
Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int. 2020. p829-838.
- [259] Cao M, Zhang D, Wang Y, Lu Y, Zhu X, Li Y.
Clinical features of patients infected with the 2019 novel coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. medRxiv. 2020.
- [260] Ransick A, Lindström N.O, Liu J, Zhu Q, Guo J.-J, Alvarado G.F.
Single-cell profiling reveals sex, lineage, and regional diversity in the mouse kidney. Dev Cell. 2019. p399-413.
- [261] Su H, Yang M, Wan C, Yi L.-X, Tang F, Zhu H.-Y.
Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney Int. 2020.
- [262] Aghagoli G, Gallo Marin B, Soliman L.B, Sellke F.W.
Cardiac involvement in COVID-19 patients: risk factors, predictors, and complications : A review. J Card Surg. 2020.
- [263] Inciardi R.M, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D.
Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020.
- [264] Hua A, O’Gallagher K, Sado D, Byrne J.
Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. Eur Heart J. 2020.
- [265] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J.
Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020. p1061-1069.
- [266] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z.
Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China : a retrospective cohort study. Lancet. 2020.
- [267] Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F.

Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020.

[268] Varga Z, Flammer A.J, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel A.S.

Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020. p1417-1478.

[269] Yang J.K, Feng Y, Yuan M.Y, Yuan S.Y, Fu H.J, Wu B.Y.

Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* 2006. P623-628.

[270] Yang J.-K, Lin S.-S, Ji X.-J, Guo L.-M.

Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes.

Acta Diabetol. 2010. p193-199.

[271] Chhabra K.H, Chodavarapu H, Lazartigues E.

Angiotensin converting enzyme 2: a new important player in the regulation of glycemia. *IUBMB Life.* 2013. p731-738.

[272] Li Z, Liu G, Wang L, Liang Y, Zhou Q, Wu F.

From the insight of glucose metabolism disorder: oxygen therapy and blood glucose monitoring are crucial for quarantined COVID-19 patients. *Ecotoxicol Environ Saf.*

2020.

[273] Butler S.O, Btaiche I.F, Alaniz C.

Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients.

Pharmacotherapy. 2005. p963-976.

[274] Barton L.M, Duval E.J, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S.

COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol.* 2020. p725-733.

[275] Bouaziz J.D, Duong T, Jachiet M, Velter C, Lestang P, Cassius C.

Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *J*

Eur Acad Dermatol Venereol. 2020.

- [276] Navel V, Chiambaretta F, Dutheil F.
Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2.
Am J Ophthalmol Case Rep. 2020.
- [277] Siedlecki J, Brantl V, Schworm B, Mayer W.J, Gerhardt M, Michalakis S.
COVID-19: ophthalmological Aspects of the SARS-CoV 2 Global Pandemic.
Klin Monbl Augenheilkd. 2020. p1164-9381.
- [278] Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L.
Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019
(COVID-19) in Hubei Province, China. JAMA Ophthalmol. 2020.
- [279] V. Bonny, A. Maillard, et al.
COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. La Revue
de médecine interne 41. 2020. p380.
- [280] Finlay B.B, McFadden G.
Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral
pathogens. Cell. 2006. p767-782.
- [281] V. Bonny, A. Maillard, et al.
COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. La Revue
de médecine interne 41. 2020. p379.
- [282] Versteeg G.A, Bredenbeek P.J, van den Worm S.H.E, Spaan W.J.M.
Group 2 coronaviruses prevent immediate early interferon induction by protection
of viral RNA from host cell recognition. Virology. 2007. p18-26.
- [283] Snijder E.J, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, Onderwater J.J.M, et al.
Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute
respiratory syndrome coronavirus replication complex. J Virol. 2006. p5927-5940.
- [284] Hu Y, Li W, Gao T, Cui Y, Jin Y, Li P.
The severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid inhibits type I
interferon production by interfering with TRIM25-mediated RIG-I ubiquitination.
J Virol. 2017.
- [285] Züst R, Cervantes-Barragan L, Habjan M, Maier R, Neuman B.W, Ziebuhr J.
Ribose 2'-O-methylation provides a molecular signature for the distinction of self
and non-self mRNA dependent on the RNA sensor Mda5. Nat Immunol. 2011.
P137-143.
- [286] Barber G.N.
STING : infection, inflammation and cancer. Nat Rev Immunol. 2015. p.760-770.
- [287] Mesev E.V, LeDesma R.A, Ploss A.
Decoding type I and III interferon signalling during viral infection. Nat Microbiol.
2019. p914-924.
- [288] Devaraj S.G, Wang N, Chen Z, Chen Z, Tseng M, Barretto N.

- Regulation of IRF-3-dependent innate immunity by the papain-like protease domain of the severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem.* 2007. p32208-32221.
- [289] Yang Y, Zhang L, Geng H, Deng Y, Huang B, Guo Y.
The structural and accessory proteins M, ORF4a, ORF4b, and ORF5 of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) are potent interferon antagonists. *Protein Cell.* 2013. p951-961.
- [290] Minakshi R, Padhan K, Rani M, Khan N, Ahmad F, Jameel S.
The S.A.R.S. Coronavirus 3a protein causes endoplasmic reticulum stress and induces ligand-independent downregulation of the type 1 interferon receptor. *PloS One.* 2009.
- [291] Wathelet M.G, Orr M, Frieman M.B, Baric R.S.
Severe acute respiratory syndrome coronavirus evades antiviral signalling : role of nsp1 and rational design of an attenuated strain. *J Virol.* 2007. p11620-11633.
- [292] Frieman M, Ratia K, Johnston R.E, Mesecar A.D, Baric R.S.
Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease ubiquitin-like domain and catalytic domain regulate antagonism of IRF3 and NF-kappaB signaling. *J Virol.* 2009. p6689-6705.
- [293] Menachery V.D, Gralinski L.E, Mitchell H.D, Dinnon K.H, Leist S.R, Yount B.L.
Middle East respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein 16 is necessary for interferon resistance and viral pathogenesis. *mSphere.* 2017.
- [294] Canton J, Fehr A.R, Fernandez-Delgado R, Gutierrez-Alvarez F.J, et al.
MERS-CoV 4b protein interferes with the NF-κB-dependent innate immune response during infection. *PLoS Pathog.* 2018.
- [295] Angeletti S, Benvenuto D, Bianchi M, Giovanetti M, Pascarella S, Ciccozzi M.
COVID-2019 : the role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. *J Med Virol.* 2020.
- [296] Wang C, Liu Z, Chen Z, Huang X, Xu M, He T.
The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. *J Med Virol.* 2020.
- [297] Gordon D.E, Jang G.M, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White K.M.
A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature.* 2020.
- [298] Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Møller R, Jordan TX, et al.
Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell.* 2020.
- [299] Zhou Z, Ren L, Zhang L, Zhong J, Xiao Y, Jia Z, et al.
Overly Exuberant Innate Immune Response to SARS-CoV-2 Infection.

SSRN Electronic Journal. 2020.

- [300] Hadjadj J, Nader Yatim, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Pere H, et al.
Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients .medrxiv. 2020.
- [301] Remy K.E, Brakenridge S.C, Francois B, Daix T, Deutschman C.S, Monneret G.
Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *Lancet Respir Med.* 2020. p946-949.
- [302] Wang W, Ye L, Ye L, Li B, Gao B, Zeng Y.
Up-regulation of IL-6 and TNF-alpha induced by SARS-coronavirus spike protein in murine macrophages via NF-kappaB pathway. *Virus Res.* 2007. p1-8.
- [303] Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T.
Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008. p7809-7814.
- [304] Mehta P, McAuley D.F, Brown M, Sanchez E, Tattersall R.S, Manson J.J.
COVID-19 : consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020. p1033-1034.
- [305] V. Bonny, A. Maillard, et al.
COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de médecine interne* 41. 2020. p381.
- [306] Wölfel R, Corman V.M, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller M.A.
Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020.
- [307] Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y.
Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020.
- [308] To K.K.-W, Tsang O.T.-Y, Leung W.-S, Tam A.R, Wu T.-C, Lung D.C.
Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020. p565-574.
- [309] Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F.
Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020.
- [310] Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J.
Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA.* 2020. p1582-1589.
- [311] Ju B, Zhang Q, Ge X, Wang R, Yu J, Shna S.
Potent human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv.* 2020.

- [312] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q et al.
The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (SARS-CoV-2) From Publicly Reported Confirmed Cases : Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020.
- [313] Édouard Desvaux^a, Jean-François Faucher^b.
a Service de médecine interne gériatrique, CHU de limoges, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex, France, **b** Service de maladies infectieuses et tropicales, CHU de Limoges, 16 rue Bernard-Descottes, Revue francophone des laboratoires N° 526, Novembre 2020.
- [314] Annweiler C, Sacco G, Salles N et al.
National French survey of SARS-CoV-2 symptoms in people aged 70 and over. 18 Juin 2020.
- [315] Rahimi H, Tehranchinia Z.
A comprehensive review of cutaneous manifestations associated with SARS-CoV-2. *Biomed Res Int.* 2020.
- [316] Recalcati S.
Cutaneous manifestations in SARS-CoV-2 : a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 26 Mars 2020.
- [317] Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ.
Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 : An evidence-based review. *Am J Clin Dermatol.* 2020.
- [318] Ye Q, Wang B, Mao J.
The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in SARS-CoV-2. *J Infect.* 2020.
- [319] Traore A, Pot C, Bonvin C et al.
Neurologie et SARS-CoV-2. *Rev Med Suisse.* 2020.
- [320] Lamia Thabet, L. Thabet et al.
- Diagnostic virologique de l'infection par le SARS-CoV-2 LA TUNISIE MEDICALE -. Avril 2020.
- [321] Plan général de diagnostic et de traitement de la pneumonie pour l'infection du nouveau coronavirus (essai, cinquième édition), Bureau général de la Commission nationale de la santé et de l'hygiène, Bureau de l'administration d'État de la médecine traditionnelle chinoise. 2020.
- [322] Société française de microbiologie. Mise au point du CNR sur la réalisation des prélèvements et la sensibilité des tests RT-PCR pour la détection du Sars-CoV-2. 9 mai 2020.
- [323] Sébastien Hantz.

Laboratoire de bactériologie-virologie-hygiène, Centre de biologie et de recherche en santé François-Denis, CHU Limoges, rue Bernard-Descottes, 87000 Limoges, France. 1 Novembre 2020.

[324] Marty FM, et al.

Prélèvement nasopharyngé en vue de la réalisation d'un test diagnostique PCR.

N Engl J Med. 2020.

[325] Société française de microbiologie. Fiche : Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé de SARS-CoV-2. Version 5. 6 Avril 2020.

[326] To KK, Tsang OT, Chik-Yan Yip C et al.

Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clin Infect Dis.

12 February 2020.

[327] Avis n° 2020.047/AC/SEAP du 18 septembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article

L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de la détection du génome du virus Sars-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification (RT-PCR) sur prélèvement salivaire.

[328] Thomas Poupeau.

Sars-CoV-2 : des tests salivaires pour les enfants dès la rentrée des vacances d'hiver. Le 5 Février 2021.

[329] Sethuraman S et al.

Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA 2020. 6 Mai 2020.

[330] Maude Bouscambert, Nadine Lemaitre, Audrey Merens, Bruno Lina, Gérard Lina, sous l'impulsion de la Direction Générale de la Santé (DGS). Mise à jour 21/02/2020 – Société Française de Microbiologie (SFM).

[331] L. Plaçais, Q. Richier.

SARS CoV-2; caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie.

17 Avril 2020.

[332] Imane Jamai Amir, Zina Lebar, Ghita yahyaoui, et Mustapha Mahmoud.

SARS CoV-2 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. 24 Juillet 2020.

[333] Édouard Desvaux, Jean-François Faucher.

Covid-19 : aspects cliniques et principaux éléments de prise en charge.

31 Octobre 2020.

[334] Dr Yves WELKER, Chef de Service du SMIT au CHIPS.

Communiqué Académie de Médecine. 26 Mai 2020.

[335] GREPI de la SPLF Service de pneumologie NHC Strasbourg P. Fraisse; Organisation de la lutte contre le SARS CoV 2. 17 septembre 2020.

[336] Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamreza Nezhad A.

Coronavirus disease 2019 (Sars-CoV-2) imaging reporting and data system (COVID-RADS) and common lexicon : a proposal based on the imaging data of 37 studies.

28 Avril 2020.

[337] Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B.

Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (Sars-CoV-2) : a pictorial review. Eur Radiol. 19 Mars 2020.

[338] B.Lodé, C. Jalaber, T.Orcel, T.Morcet-Delattre, N.Crespin, S.Voisin, F.Billard, et al.

* Imagerie de la pneumonie Sars-CoV-2. 7 Mai 2020.

[339] Hu Z, Song C, Xu C et al.

Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with Sars-CoV-2 screened among close contacts in Nanjing, China. Sci China Life Sci. Mai 2020.

[340] Caruso D, Zerunian M, Polici M, Pucciarelli F, Polidori T, Rucci C, et al.

Chest CT Features of Sars-CoV-2 in Rome, Italy. Radiology. Avril 2020.

[341] Dr. chales St-Arnaud.

Covid19. Radiographie et tomdensitometrie thoracique. 04 Juin 2020.

[342] Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al.

Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (Sars-CoV-2) in China : A Report of 1014 Cases. Radiology. 26 Février 2020.

[343] Dangis A, Gieraerts C, De Bruecker Y, Janssen L, Valgaeren H, Obbels D, et al.

Accuracy and reproducibility of low-dose submillisievert chest CT for the diagnosis of Sars-CoV-2. Radiology : Cardiothoracic Imaging. April 2020.

[344] Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al.

Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with Sars-CoV-2 Pneumonia : A Longitudinal Study. Radiology. 2020 Mar 19.

[345] Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (Sars-CoV-2) : Relationship to Duration of Infection. Radiology. 2020 Feb 20.

[346] Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al.

Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to Sars-CoV-2. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. J Thorac Imaging.

2020 Apr 28.

[347] Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford J, et al.

“Sars-CoV-2 Standardized Reporting” Working Group of the Dutch Radiological Society. CO-RADS - A categorical CT assessment scheme for patients with suspected Sars-CoV-2 : definition and evaluation. Radiology. 2020 Apr 27.

- [348] Société française de microbiologie. Fiche : Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé de Sars-CoV-2. Avril 2020.
- [349] Caroline LEFEUVRE, Emilie PRZYROWSKI, Véronique APAIRE-MARCHAIS. Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2. Elsevier Masson SAS. Octobre 2020.
- [350] CNR des virus des infections respiratoires (Paris et Lyon). mis au point la première RT-PCR spécifique du Sars-CoV-2 en France. Janvier 2020.
- [351] Pascal FRAPERIE, Marielle MAYE-LASSERRE. Amplification génique par PCR (Polymerase Chain Reaction). 2020.
- [352] Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O et al. Variation in FalseNegative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction Based Sars-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med.* 2020.
- [353] Li Y, Yao L, Li J. Stability issues of RT-PCR testing of SARSCoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with Sars-CoV-2. *J Med Virol.* 1 Juin 2020.
- [354] Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for Sars-CoV-2. Mai 2020.
- [355] Corman VM, Landt O, Kaiser M et al. Detection of 2019 novel coronavirus (Sars-CoV-2) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020.
- [356] WHO.int. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (Sars-CoV-2) in suspected human cases : interim guidance. World Health Organization. 25 Mars 2020.
- [357] Chan JF, Yip CC, To KK et al. Improved Molecular Diagnosis of Covid-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific Sars-CoV-2-RdRp / Hel Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens. *J Clin Microbiol.* 23 Avril 2020.
- [358] Notomi T, Okayama H, Masubuchi. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res.* 28 Décembre 2020.
- [359] Haut Conseil de la santé publique. Coronavirus Sars CoV-2 prise en charge des personnes à risque de formes graves. 4 Avril 2020.
- [360] Haute Autorité de santé. Avis n° 2020.0032/AC/SBPP du 14 mai 2020 du collège de la Haute Autorité de santé portant sur les modalités de dépistage du virus Sars CoV-2 chez les patients admis en établissement de santé. 14 mai 2020.
- [361] Direction générale de la santé. Instruction à destination des laboratoires de biologie médicale. 11 septembre 2020.
- [362] J. Bras. *Patol. Med. Lab. Rio de Janeiro* 2020 Epub. False-negative result in molecular diagnosis of SARS-CoV-2 in samples with amplification inhibitors. 30 Nov 2020.

- [363] Pr. Wahiba Amhis Présidente de la SAMIC.
Recommandations, Tests virologiques : indications, techniques et interprétations, Sars-CoV-2. 09 Novembre 2020.
- [364] Jane Cunningham et Mark Perkins.
Détection des antigènes à l'aide de tests immunologiques rapides pour le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2, Organisation mondiale de la Santé (OMS).
11 septembre 2020.
- [365] Lambert-Niclot S, Cuffel A, Le Pape S et al.
Evaluation of a Rapid Diagnostic Assay for Detection of Sars-CoV-2 Antigen in Nasopharyngeal Swabs. J Clin Microbiol. 23 Juillet 2020.
- [366] J Clin Virol.
Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for Sars-CoV-2 diagnosis. Aug 2020.
- [367] J Clin Virol.
Evaluation of an antigen-based test for hospital point-of-care diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Apr 2021.
- [368] Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A.
Interpreting diagnostic tests for Sars-CoV-2. Mai 2020.
- [369] Wolff F, Dahma H, Duterme C.
Monitoring antibody response following SARS-CoV-2 infection: diagnostic efficiency of 4 automated immunoassays. Diagn Microbiol Infect Dis. 2020 Jul 12.
- [370] Symptomatic Sars-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. Clin Infect Dis. 2020.
- [371] Li G, Chen X, Xu A.
Profile of specific antibodies to the Sars-associated coronavirus. N Engl J Med. 2020.
- [372] D'après une communication de Anne-Geneviève Marcelin (AP-HP Pitié Salpêtrière), lors d'un webinar organisé par le Labac (réseau de laboratoires de biologie médicale accrédités), 19 Novembre 2020.
- [373] Zhao J, Yuan Q, Wang H et al.
Antibody responses to Sars CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 (Sars-CoV-2). Clin Infect Dis. 2020.
- [374] Commission européenne. Communication de la Commission. Lignes directrices relatives aux tests de diagnostic in vitro de Sars-CoV-2 et à leurs performances. 15 Avril 2020.
- [375] Tian X, Li C, Huang A et al.
Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. Emerg Microbes Infect. 2020 Feb 17.

- [376] Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie Sars-CoV-2. Rapport d'évaluation. Saint-Denis-La-Plaine. Haute Autorité de santé. 1er mai 2020.
- [377] Haute Autorité de santé. Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie Sars-CoV-2. 1 mai 2020.
- [378] GREPI de la SPLF Service de pneumologie NHC Strasbourg P. Fraisse; Organisation de la lutte contre le SARS CoV 2. 17 septembre 2020.
- [379] HAS. Cahier des charges évaluation des performances des tests sérologiques détectant les Ac anti-Sars-CoV-2. 1 mai 2020.
- [380] Granjean L, Saso A, Ortiz A et al.
The Co-Stars Study Team. Humoral response dynamics following Infection with Sars-CoV-2. 16 Juillet 2020.
- [381] Ibarondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D et al.
Rapid Decay of Anti-Sars-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. N Engl J Med. 2020.
- [382] Sébastien Hantz.
Laboratoire de bactériologie-virologie-hygiène, Centre de biologie et de recherche en santé François-Denis, CHU Limoges, rue Bernard-Descottes, 87000 Limoges, France. 1 Novembre 2020.
- [383] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves. Le 20-05-2020.
- [384] Susen S, Tacquard CA, Godon A, et al.
Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec Covid-19 et surveillance de l'hémostase. Propositions du GIHP et du GFHT, Avril 2020.
- [385] Haut Conseil de la santé publique. Coronavirus Sars-CoV-2 : recommandations sur l'usage des anti-infectieux.
- [386] Katherine J. Wu, Carl Zimmer et Jonathan Corum.
« Coronavirus Drug and Treatment Tracker », New York Times, 5 Décembre 2020.
- [387] Beigel J.H, Tomashek K.M, Dodd L.E.
Remdesivir for the treatment of Covid-19—Preliminary report. N Engl J Med. 2020.
- [388] Wang Y, Zhou F, Zhang D.
Evaluation of the efficacy and safety of intravenous remdesivir in adult patients with severe COVID-19 : study protocol for a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Trials. 2020.
- [389] «Coronavirus dans le monde : déconfinement à des rythmes variés aux Etats-Unis, qui misent sur le remdésivir ». Le Monde.fr, 02 mai 2020.
- [390] Elodie Matusik, Meriam Ayadi, Nicolas Picard, N.

Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales.

Actualités Pharmaceutiques.

[391] Agence National de sécurité du médicament et des produits de santé. Médicament lopinavir/ritonavir dans le traitement de la maladie COVID-19 à l'hôpital à titre exceptionnel. 30 Mars 2020. p1.

[392] Cao B, Wang Y, Wen D.

A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. PubMed.

[393] Elodie Matusik, Meriam Ayadi, Nicolas Picard, N. Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales. Actualités Pharmaceutiques. P27.

[394] COVID-19 et Chloroquine / hydroxychloroquine. L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) Québec. 15 Juin 2020.

[395] Mehra M.R, Desai S.S, Ruschitzka F, Patel A.N.

Retracted : hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet. 2020.

[396] Dan Zhou, Sheng-Ming Dai, Qiang Tong.

COVID-19 : a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression, Journal of Antimicrobial Chemotherapy.

[397] Médicaments Covid-19. Institut de France Académie des sciences. 7 mai 2020. p2.

[398] Chloroquine et hydroxychloroquine dans la prise en charge du COVID-19.

Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. p2.

[399] ALGÉRIE PRESS SERVICE. Covid-19 : Efficacité "quasi totale" du protocole thérapeutique à base de Chloroquine.

[400] Emilie Dedieu.

Anticorps polyclonaux : Xenothera démarre l'essai clinique de phase 3 de son traitement anti-covid. Industrie et technologie. Publié le 29/04/2021 à 10h00.

[401] Carlos Salama, Jian Han, Linda Yau, William G et al.

Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. The New England Journal of Medicine. January 2021.

[402] Elodie Matusik, Meriam Ayadi, Nicolas Picard, N.

Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales.

Actualités Pharmaceutiques. p31.

[403] Sarilumab COVID-19. Clinical Trials.gov. update may 2021.

[404] Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie J.K.

The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis.

[405] Hung I.F.N, Lung K.C, Tso E.Y.K.

Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020

[406] Gautret P, Lagier J.C, Parola P.

Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19 : results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 **[407]** RECOVERY Collaborative Group.

Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 —Preliminary Report.

N Engl J Med [Internet]. 17 juillet 2020 [cité 31 Août 2020].

[408] S. Lellou, M.Bouhadda, L. Sahnoun, N. Dali Youcef, S. Bouatam.

Place des corticoïdes dans la prise en charge du COVID-19. À propos de 25 cas. CHU Oran Algérie. 2020.

- [409] Elodie Matusik, Meriam Ayadi, Nicolas Picard, N.
Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales.
Actualités Pharmaceutiques. p32 [410]
Dr Thérèse STAUB.
Protocole pour la prise en charge des patients ayant une infection COVID confirmée
ou suspectée. CONSEIL SUPERIEUR DES MALADIES INFECTIEUSES
Luxembourg, le 2 Avril 2020. p10.
- [411] Centre Hospitalo-Universitaire Mustapha.Cellule de veille COVID-19.
Prise en charge des patients COVID-19.14 juillet 2020.
- [412] Organisation mondiale de la Santé. Maladie à coronavirus 2019 : conseils au grand
public mise à jour le 09/04/2021.
- [413] Organisation mondiale de la Santé. Définition du vaccin.
- [414] Ministère de la Santé et des Services sociaux Québec. Vaccination contre la
COVID-19 mise à jour le 19 Mars 2021.
- [415] Sylvie Lascols (assistante documentaliste), Marina Rennesson (documentaliste).
HAS Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2,
mise à jour Février 2021. p65.
- [416] Pfizer and Biontech confirm high efficacy and no serious safety concerns through up
to six months following second dose. Thursday, april 01/2021.
- [417] Sylvie Lascols (assistante documentaliste), Marina Rennesson (documentaliste).
HAS Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2,
mise à jour Février 2021. p73.
- [418] William Booth and Carolyn Y. Johnson.
The Washington post. Coronavirus pandemic. Février 2021.
- [419] La libre. Le Danemark suspend le vaccin AstraZeneca. Le 11 Mars 2021.
- [420] Sylvie Lascols (assistante documentaliste), Marina Rennesson (documentaliste).
HAS Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2,
mise à jour Février 2021.
- [421] JV Chamary.
What's The Difference Between Covid-19 Coronavirus Vaccines?. Forbes.
29 Novembre 2020.
- [422] Sylvie Lascols (assistante documentaliste), Marina Rennesson (documentaliste).
HAS Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2,
mise à jour Février 2021. p67.
- [423] Sylvie Lascols (assistante documentaliste), Marina Rennesson (documentaliste).
HAS Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2,
mise à jour Février 2021. p68.
- [424] ALGÉRIE PRESSE SERVICE. arrivée en Algérie du vaccin anti COVID. [425]
Mes vaccins.Mon carnet de vaccination électronique.

Annexes

ANNEXES

Annexe 01 : Lésions de type engelure lors d'une infection avec le SARS-CoV-2



**(D'après : Jouret G, Damsin T, Vanhakendover L, Bailleux S, Braham C, Nikkels AF.
Les manifestations dermatologiques de la COVID-19. 2020).**

Annexe 02 : Éruption morbilliforme lors d'une infection par le SARS-CoV-2



(D'après : Jouret G, Damsin T, Vanhakendover L, Bailleux S, Braham C, Nikkels AF. Les manifestations dermatologiques de la COVID-19. 2020).

Annexe 03 : Fiche de renseignements d'un prélèvement à la recherche du SARS-CoV-2

-Direction de la santé de la population :

-Hôpital de références :

-Service :

Nom du médecin traitant :

-Téléphone / Fax :

Identification du patient :

-Nom : Prénom : Sexe : M /... / F /.../

-Date de naissance : /.../.../.../ ou âge : /.../ en année

Si ≤ 1 an, /.../ en mois ou si ≤ 1 mois, /.../ en jours

-Nationalité : Adresse :

Prélèvement :

-Type des prélèvements :

1-Nasal /.. / 2-Pharyngé /.. / 3-Nasopharyngé /.. / 4-lavage broncho – alvéolaire /.. / 5-Autres /.. /

-Date du prélèvement /.../.../.../ -Date d'envoi au laboratoire /.../.../.../

Contexte épidémiologique :

-Date du début des symptômes : /././...../

-Voyage récent (≤ 14 jours) : Oui : /./ Non : /./

Si oui, pays:

Période : du: Au :

Période : du: Au :

-Contact avec un cas: suspect:/./ , confirmé:/./ , probable:/./ , Lieu de contact:.....

Information clinique :

-Date du début des symptômes: /././...../

1- Symptômes à l'admission (cocher tous les symptômes rapportés)

Flèvre (≥ 38 °c):/./

Syndrome grippal:/./

Signes respiratoires:/./ Type:.....

Signes digestifs:/./ Type:.....

douleurs musculaires:/./ , Anosmie:/./ , Agueusie:/./ , Autres :/./Préciser:.....

2- Antécédents et comorbidités: Oui/./ , Non/./ , Inconnu /./ Si oui, à préciser :

Grossesse:/./ Trimestre:..... ; Maladies cardiovasculaires:/./

Diabète:/./ Type:..... ; Maladies neurologiques ou neuromusculaires chroniques:/./

HTA :/./ , ; Immunodépression(VIH inclus):/./

Cancer:/./ ; maladies rénales:/./

Maladies du foie:/./ ; maladies chroniques du poumon:/./

Post partum \leq semaines:/./ ; Autres:/./ Préciser:.....

Hospitalisation :

-Service d'hospitalisation : ; Date d'hospitalisation:/././...../

-Patient intubé: oui:/./ non:/./ inconnu:/./

-TDM thoracique: oui:/./ non:/./ ; Si oui , image scanographique en faveur: oui:/./ non:/./

Prescription / Vaccination :

-Prise d'un antiviral: oui /./ Non /./ Si oui (préciser):..... Date de début:/././...../

-Prise de vaccin antigrippal 2019-2020: Oui/./ Non /./ si oui date :/././...../

Information de laboratoire : (Réservée au laboratoire)

-Date de réception de prélèvement:/././...../ N° d'identification:.....

-Etat de l'échantillon : Bon /./ Acceptable/./ Mauvais/./

Evolution clinique :(Suivi)

-Evolution: en cours:/./ Guérison:/./ Décès:/./

-Date de décès ou de sortie de l'hôpital:/././...../

Signature du médecin demandeur

Annexe 04 : Prélèvement à visée diagnostic au niveau nasopharyngé



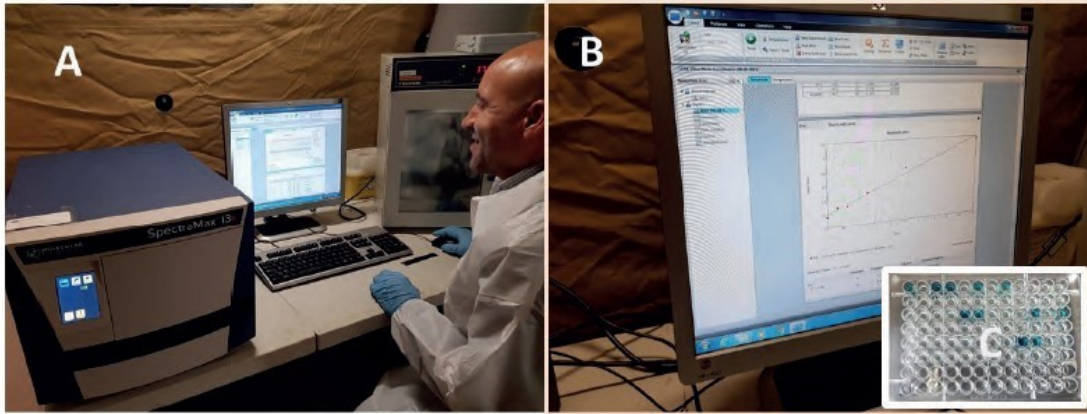
(D'après : Marty FM, et al. N Engl J Med. Prélèvement nasopharyngé en vue de la réalisation d'un test diagnostique PCR.2020).

Annexe 05 : Test salivaire pour SARS-CoV-2



(D'après : Thomas Poupeau. SARS-CoV-2 : des tests salivaires pour les enfants dès la rentrée des vacances d'hiver. Le 5 Février 2021).

**Annexe 06 : ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay,
littéralement « dosage d'immunoabsorption par d'enzyme liée »)**



(A) ELISA ; test préparatoire réalisés dans le laboratoire B-LiFE (CTMA/UCLouvain) ; (B) Droite de calibration ; (C) Paque multipuits: échantillons positifs (puits de couleur bleue)

(D'après : Jean-Luc Gala, Omar Nyabi, Jean-François Durant, et al. MÉTHODES Diagnostiques du SARS-CoV-2. Mai 2020).