



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE ABBES LAGHROUR KHENCHELA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER

FILIERE : Sciences Biologiques

OPTION: Microbiologie Appliquée

Thème

**Données scientifiques sur le
Coronavirus SARS-CoV-2.**

Présenté par :

CHEKHRIT Hakima et HARRATH Rania

Soutenu le 11/09/2021

Jury de soutenance

Président :	M^{me} YAKHLEF W (M.C.B)	Univ. Abbès Laghrouour – Khenchela
Encadreur :	M^{me} CHORFI K. (M.A.A)	Univ. Abbès Laghrouour – Khenchela
Examineur :	M^{me} NAILI O. (M.C.B)	Univ. Abbès Laghrouour – Khenchela

Année universitaire 2020/ 2021

Remerciements

Au terme de ce travail, nous tenons à remercier notre DIEU le tout puissant qui nous a donné le courage d'atteindre nos objectifs.

Nous tenons tout d'abord à adresser toute notre gratitude et remerciements à :

Dr. YAKHLEF W. Maitre de conférences à l'Université Abbés Laghrour Khenchela qui a honoré ce travail en acceptant de présider le jury. On la remercie profondément.

Dr. NAILI O, Maitre de conférences à l'Université Abbés Laghrour Khenchela, nous vous sommes très reconnaissantes d'avoir accepté d'examiner ce travail et de l'enrichir par vos remarques et propositions.

Nous tenons à exprimer nos très sincères gratitude vers notre promotrice de thèse **M^{me} CHORFI** pour son aide et ses conseils.

Nous tenons à remercier nos collègues et amis de promotion 2020/2021 Master 2 Microbiologie appliquée sans exception.

Nous remercions l'ensemble des enseignants de la faculté de science de la nature et de la vie. Université Abbes Laghrour Khenchela.

Et à toute personne ayant contribué à la réalisation de ce travail.

DÉDICACES

À ma chère mère

Nadia

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne serait remercié à sa juste valeur l'être qui a consacré sa vie à parfaire notre éducation avec un dévouement inégal associé à beaucoup de sacrifice. Votre calme, votre patience dont j'ai hérité une modeste partie ont été pour moi le phare pour l'aboutissement de ce travail. Puisse Dieu m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que vous m'avez donné ! Puisse Dieu vous garder longtemps auprès de nous et vous bénir infiniment !

À mon cher père

Rachid

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime, le respect et l'amour que je vous porte. Vous vous êtes investi à me transmettre le sens de la responsabilité, de la persévérance et de la droiture. Vous nous avez inculqué le sens du sacrifice afin de construire notre réussite. Que ce travail soit le gage de ma reconnaissance et de ma gratitude. Que Dieu le tout puissant puisse vous bénir, vous accorder une longue vie pleine de bonheur et de satisfaction

À mes chères sœurs Mounie et Afaf

Dernier-né que je suis, vous avez été pleins de patience et de dévouement envers moi. Les mots ne sauraient exprimer l'étendu de mon affection et de ma gratitude. Je vous dédie ce travail et vous exhorte au resserrement des liens de la famille dans l'amour, le respect et le courage. Que notre Seigneur vous accorde réussite, bonheur, santé et prospérité !

À mes chers beaux-frères Moncef et Amine

Vous avez été toujours présents pour les bons conseils Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie professionnelle et personnelle

Voyez dans ce travail, le témoignage de ma reconnaissance. Puisse Dieu vous accorder santé et prospérité !

À ma nièce Bouchra et sa maman Besma

Mon ange, mon joie, mon sourire, la princesse de ma vie.

À mon bras droit

Mounir

Je ne saurais vous remercier pour tout le soutien que vous m'avez accordé, vous avez toujours été présent pour moi.

À mon binôme

Hakima

Ma partenaire de mémoire, ma binôme, mon amie... sans qui rien n'aurait été pareil. Puisse Dieu vous accorder santé et prospérité

Rania

Dédicaces

Quand il y a le souci de réaliser un dessein tout devient facile pour arriver à nos fins. Malgré les obstacles qui s'opposent, en dépit des difficultés qui s'interposent les études sont avant tout notre unique et seul atout.

Je dédie ce mémoire à...

Mon très cher père Kamel :

A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez enduré pour mon éducation, pour mon bien être. Vos prières et votre présence à mes cotés ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de ma vie. Que dieu, tout puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...

Ma très chère mère Ouahiba :

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans. Tu m'as donné la vie et l'envie de vivre, les plus précieux de tous les cadeaux. Sans toi, chère maman, je ne suis qu'un corps sans âme. Tu incarnes la bonté, le bonheur et la tendresse. Tu as toujours su donner et donner sans compter. Dans tes bras j'ai grandi, petit à petit ; et aujourd'hui je ne serais pas là sans toi ma chère maman. Oui ! C'est grâce à toi que je deviens médecin. Pour toutes les peines que tu as endurées en m'accompagnant durant ce long parcours, je ne peux qu'exprimer ma gratitude absolue. Ces quelques mots ne sauront te prouver maman combien je t'aime. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

Mon très chère frère Moudjib :

Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite. J'implore Dieu qu'il vous apporte le bonheur et vous aide à réaliser vos vœux. Je vous souhaite une vie pleine de joie.

A mes chères Sœurs Amina, Wafa

Je vous remercie pour tous les moments de joie et de fêtes que nous avons partagés...

J'espère que dieu vous perpétuer entre vous l'affection et la miséricorde.

A mon cher Mari Tarek :

Ton aide et tes conseils m'ont permis de surmonter les moments les plus difficiles.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon grand amour.

Que ce travail soit pour toi le témoignage de ton soutien constant.

Que Dieu puisse bénir notre union

Mes nièces Djoud , Assil

Vous êtes la fleur de notre famille...

Mes perles brillantes, mes princesses je vous adore.

Je vous souhaite une vie pleine de réussite, de santé et de bonheur

A mon binôme Rania :

Sans toi, ce travail n'aurait pas abouti. Merci pour tous les bons et les difficiles moments, grâce auxquels nous avons produit cette mémoire. J'espère tu voir toujours bien et réaliser tes rêves

Hakima

The background features a decorative graphic consisting of three concentric circles in shades of pink, arranged in a vertical line. Two thin pink lines intersect at the center of the circles, forming a V-shape that points downwards. The circles are positioned in the upper right and lower right areas of the page.

Résumés

Données scientifiques sur le Coronavirus SARS-CoV-2.

Résumé

Le nouveau coronavirus (2019-nCoV), appelé encore le Sars-CoV-2 par le Comité international de taxonomie virale (ICTV), appartient à la famille Coronaviridae (sous-type Coronavirinae et genre β étacoronavirus). Il a été transmis à l'homme probablement par le pangolin, sur un marché de fruits de mer à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine, en décembre 2019. La découverte d'une pneumonie d'étiologie inconnue a poussé les chercheurs chinois à isoler rapidement l'agent pathogène en janvier 2020. La rapidité de la transmission interhumaine a causé une pandémie.

L'OMS a nommé, le 11 février, la maladie respiratoire provoquée par le Sars-CoV-2 : la Covid-19. Elle est considérée comme urgence de santé publique à portée internationale. En Algérie jusqu'au 18 juin 2021, 133 388 cas avaient été confirmés. 3 571 personnes étaient décédées à cause du virus.

La vitesse de propagation du SARS-CoV-2 a conduit les scientifiques partout dans le monde à mener de nombreuses recherches pour mieux connaître et affronter ce virus redoutable, qualifié par l'OMS d'« ennemi de l'humanité ». Ce mémoire résume les connaissances actuelles virologiques, épidémiologiques et diagnostique sur la Covid-19.

Mots clés : SARS-CoV-2 ; Covid-19 ; Transmission ; Epidémie ; Contagiosité.

Scientific data on the Coronavirus SARS-CoV-2.

Abstract

The new coronavirus (2019-nCoV), also called Sars-CoV-2 by the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), belongs to the family Coronaviridae (subtype Coronavirinae and genus β etacoronavirus). It was transmitted to man probably by the pangolin, at a seafood market in Wuhan, Hubei Province, China, December 2019. The discovery of pneumonia of unknown etiology prompted the researchers Chinese to isolate the pathogen rapidly in January 2020. The speed of transmission human to human caused a pandemic.

On 11 February, WHO named respiratory disease caused by Sars-CoV-2: the Covid-19. It is considered a public health emergency of international concern. In Algeria as of June 18, 2021, 133,388 cases had been confirmed. 3,571 people were died from the virus.

The speed of SARS-CoV-2's spread has driven scientists everywhere in the world world to conduct many research to better know and confront this dreaded virus, labeled by WHO as "the enemy of humanity". This brief summarizes current knowledge virological, epidemiological and diagnostic on Covid-19.

Keywords: SARS-CoV-2; Covid-19; Transmission; Epidemic; Contagiosity.

بيانات علمية عن فيروس كورونا سارس-كوف-2

ملخص

ينتمي الفيروس التاجي الجديد (NCOV-2019) الذي يطلق عليه أيضا SARS-COV-2 من قبل اللجنة الدولية للتصنيف الفيروسي (ICTV) إلى عائلة كورونا فيريداي (النوع الفرعي CORONAVIRINAE وفيروس جنس بيتاكورونا). وقد انتقل إلى البشر على الأرجح عن طريق البنغول، في سوق للمأكولات البحرية في ووهان مقاطعة هوبي الصين، في ديسمبر 2019. دفع اكتشاف الالتهاب الرئوي الغير معروف المسببات الباحثين الصينيين إلى عزل العامل الممرض بسرعة في يناير 2020. وقد تسببت سرعة انتقال العدوى من إنسان إلى آخر في انتشار الوباء.

وفي شباط / فبراير ذكرت منظمة الصحة العالمية اسم المرض التنفسي الناجم عن سارس-كوف-2: كوفيد 19. ويعتبر حالة طوارئ صحية عمومية تثير قلقا دوليا. وفي الجزائر تم حتى 18 حزيران / يونيو 2021 تأكيد 133.388 حالة، وقد توفي 3571 شخصا بسبب الفيروس.

وقد دفعت سرعة انتشار سارس-كوف-2 العلماء في جميع أنحاء العالم إلى إجراء الكثير من البحوث لفهم ومواجهة هذا الفيروس الهائل بشكل أفضل، والذي وصفته منظمة الصحة العالمية بأنه "عدو الإنسانية".

تلخص هذه الأطروحة المعرفة الفيروسية والوبائية والتشخيصية الحالية عن كوفيد 19.

الكلمات المفتاحية: سارس-كوف-2 ؛ كوفيد 19 ؛ الانتقال ؛ قابلية العدوى .

The background features a decorative graphic consisting of three overlapping circles of varying sizes, each composed of concentric rings in shades of pink. These circles are positioned in the upper right and lower right areas. Two thin, light pink lines intersect at the top left, forming a large triangular shape that frames the central text.

Table des matières

Table des matières

Liste des tableaux	i
Liste des figures	ii
Liste des abréviations	iii
Liste des annexes	vi

Revue bibliographique

Introduction	01
------------------------	----

Chapitre 1 : Coronavirus SARS-CoV-2

Éléments historiques	04
I. Coronavirus SARS-CoV-2.....	04
I.1. Découverte du Coronavirus SARS-CoV-2	04
I.2. Origine du Coronavirus SARS-CoV-2	05
I.3. Taxonomie du <i>Coronavirus SARS-CoV-2</i>	07
I.4. Structure et génome du <i>SARS-CoV-2</i>	08
I.4.1. Structure du virus.....	08
I.4.2. Organisation du génome	09
I.4.3. Rôle et expression des protéines virales structurales.....	10
I.4.4. Rôle et expression des protéines virales non structurales.....	11
II. Infection cellulaire et cycle de réplication.....	12
II.1. Attachement et pénétration du virus dans la cellule hôte.....	12
II.2. Cycle de réplication.....	14
III. Mutations et variations génétiques	15

Chapitre 2 : Épidémiologie de la COVID-19

I. Épidémiologie de la COVID-19.....	19
I.1. Propagation du SARS-CoV-2 à travers le monde.....	19
I.2. Contagiosité.....	20
I.2.1. Taux de reproduction.....	20
I.2.2. Facteur de dispersion	20
I.3. Le taux de létalité.....	20
I.4. Dangereusité du SARS-CoV-2.....	21
I.5. Transmission du SARS-CoV-2.....	21
I.5.1. Voies de transmission.....	21
I.5.1.1. Transmission par les gouttelettes.....	22
I.5.1.2. Autres voies de transmission.....	22
I.5.1.3. Transmission indirecte	22
I.6. Période d'incubation du SARS-CoV-2.....	23
I.7. Durée de la maladie et guérison	23
I.8. Symptômes cliniques.....	24
I.9. Caractéristiques de la population infectée par le SARS-CoV-2.....	24
I.10. Infection à SARS-CoV-2 chez la femme enceinte.....	24
II. Immunité et réinfection.....	25
II.1. La Lymphopénie.....	25

II.2. Activation et dysfonctionnement des lymphocytes.....	26
II.3. Anomalies des granulocytes et des monocytes.....	27
II.4. Augmentation de la production de cytokines.....	27
II.5. Augmentation des anticorps.....	28
Chapitre 2 : Diagnostic biologique de la COVID-19	
I. Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2.....	30
I.1. Tests de diagnostic direct de l'infection à SARS-CoV-2.....	30
I.1.1. Tests d'amplification des acides nucléiques (Taan).....	30
I.1.1.1. Technique de RT-PCR.....	31
I.1.2. Les tests rapides de détection des antigènes du virus SARS-CoV-2.....	34
I.1.3. Autres approches.....	34
I.2. Tests sérologiques.....	34
I.2.1. Cinétique des anticorps	34
I.2.2. Test ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay).....	35
I.3. Test radiographique.....	36
II. Développement des vaccins contre le SARS-CoV-2	37
Conclusion.....	40
Références bibliographiques.....	43
Annexes	

Liste des Tableaux

Tableau I : Fonctions putatives et sites de clivage protéolytique des 16 protéines non structurales dans orf1a/b	11
Tableau II : Médicaments antiviraux courants et puissants.	15
Tableau III : Principaux avantages et inconvénient des méthodes de détection moléculaires du SARS-CoV-2.....	31
Tableau IV : Principaux vaccins disponibles ou en phase de développement avancé	38

Liste des Figures

Figure 01 : Phylogénie et émergence des coronavirus.....	06
Figure 02 : Représentation schématique des quatre genres de coronavirus, de leur relation évolutive et de leurs hôtes animaux.....	07
Figure 03 : Structure biologique et génome du SARS-CoV-2.....	09
Figure 04 : Schéma de la protéine S et son domaine de liaison au récepteur (Receptor binding, S1 à droite) et le domaine de fusion à la membrane (S2 à gauche). S1/S2 et S2' représentent les principaux sites de clivage.....	12
Figure 05 : Représentation de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule, principalement le pneumocyte de type 2, et de son cycle de réplication.	13
Figure 06 : Présentation des deux formes de la protéine S avant et après la mutation	16
Figure 07 : Poids de la pandémie de Covid-19 déclarés selon les régions	19
Figure 08 : L'immunopathologie du COVID-19.....	26
Figure 09 : Prélèvement nasopharyngé en vue de la réalisation d'un test diagnostique PCR.	32
Figure 10 : Cinétique des marqueurs diagnostiques en fonction du stade de l'infection.....	33
Figure 11 : Les étapes de détection de l'infection de covid 19 par PCR-RT	33
Figure 12 : Test ELISA pour la détection : (a) les anticorps ou (b) les antigènes	36
Figure 13 : Comparaison entre le tissu pulmonaire d'une personne non infectée (à gauche) et d'une personne infectée par le SRAS-CoV-2 (à droite) dans une tomographie représentative.....	37
Figure 14 : Les différentes plateformes utilisées dans le cadre du développement des candidats vaccins contre le SARS-CoV-2.....	37

Liste des abréviations

ACE2 : Angiotensin-converting enzyme 2

ADN : Acide Désoxiribonucléique

ADNc : Acide Désoxiribonucléique complémentaires

ARA2 : Inhibiteur du récepteur à l'angiotensine 2.

ARN : Acide ribonucléique

CD3 : Cluster de différenciation 3

CD38 : Cluster de différenciation 38

CD4 : Cluster de différenciation 4

CD44 : Cluster de différenciation 44

CD69 : Cluster de différenciation 69

CD8 : Cluster de différenciation 8

Covid-19 : CoronaVirus Disease 2019

CXR : Chest X-Ray

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

G-CSF : : Facteur de stimulation des colonies de granulocytes

GM-CSF : Facteur de stimulation des colonies de macrophages granulocytaires

HE : Hémagglutinine esterase

HTA : Hypertension artérielle

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IgG : Immunoglobulines G

IgM : Immunoglobulines M

IL : Interleukine

IP10 : Protéine 10 inductible par l'interféron

K : Facteur de dispersion

l'ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control

FDA : Food and Drug Administration

MCP1 : Protéine chimiotactique des monocytes 1

MERS-CoV : Middle East respiratory syndrome-related coronavirus

NK : Cellules natural killer

NSB3 : Niveau de sécurité biologique 3

NSP : Protéine non structurales;

OMS : Organisation mondiale de la santé

ORF : Opening reading frame

PCR : Polymerase chain reaction

PIMS : Syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique

PNAS : Proceeding of the national academy of science

PR : Polyarthrite rhumatoïde

PV : Pseudoparticules virales

R0 : Taux de reproduction de base

RBD: Receptor Binding Domain

RdRp : Gène codant l'ARN polymérase ARN-dépendante

rRT-PCR : Real-time reverse transcription polymerase chain reaction

RT-LAMP : Reverse transcription loop-mediated isothermal amplification

S : Spike (glycoprotéines de surface)

SARS CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2.

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigu

Taan : Tests d'amplification des acides nucléiques

TAT : Turn-around-time

TMA : Transcription mediated amplification

TMPRSS2 : Transmembrane protease serine 2

TNF : Facteur de nécrose tumorale

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VLP : Virus-like particles,

Liste des annexes

Annexe 01 : Recommandations aux professeurs en collège et lycée.

Annexe 02 : Comment se laver les mains.

Annexe 03 : Bien utiliser son masque.

Annexe 04 : Grands principes de nettoyage

Annexe 05 : Distanciation physique.

Annexe 06 : Gestes barrières

Annexe 07 : Conduite à tenir si mon test covid-19 est positif

The background features a white page with decorative elements. In the top right and bottom right corners, there are large, overlapping circles in various shades of pink. Two thin, light pink lines originate from the top left and extend towards the center, framing the top-right circles. The word "Introduction" is written in a bold, pink, cursive font, centered on the page.

Introduction

Introduction

Depuis la fin de l'année 2019, une série de cas de pneumonie virale due à un nouveau bêta-coronavirus est apparue en Chine dans la région de Wuhan (**Gilbert *et al.*, 2020**), avant de se diffuser au monde entier, créant la plus grande pandémie infectieuse depuis la grippe espagnole de 1918. Ce coronavirus, nommé SARS-CoV-2 (pour *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2*) est responsable d'un tableau clinique appelé COVID-19 par l'OMS (pour *COronaVirus Disease 2019*), associant plusieurs atteintes d'organes mais avant tout une atteinte des voies aériennes supérieures et inférieures (**Cao *et al.*, 2020**)

L'émergence du SRAS-CoV-2 a été marquée comme la troisième introduction d'un coronavirus hautement pathogène dans la population humaine après le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV) et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) dans le vingt-et-unième siècle (**Li *et al.*, 2020**)

Les coronavirus sont des virus à gros ARN simple brin positif enveloppés qui infectent les humains, mais aussi un large éventail d'animaux. Comme d'autres virus, le SRAS-CoV-2 infecte les cellules épithéliales alvéolaires pulmonaires en utilisant l'endocytose médiée par les récepteurs via l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) comme récepteur d'entrée (**Velavan *et al.*, 2020**)

Les symptômes cliniques peuvent varier de fatigue, fièvre, maux de tête, dyspnée, congestion nasale, nausées, diarrhée et toux. La complication la plus grave du COVID-19 est la pneumonie qui pourrait par conséquent conduire à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) accompagné de neutrophilie, lymphopénie et thrombocytopénie. C'est une infection virale généralement associée à une forte réponse immunitaire et à une inflammation (**Elemam *et al.*, 2020**)

Le diagnostic de Covid 19 repose sur des arguments épidémiologiques, cliniques, radiologiques et biologiques. Au laboratoire, différents outils peuvent être utilisés permettant le dépistage des personnes infectées, soit directement en détectant le matériel génétique du virus (ARN viral), par des techniques moléculaires représentées principalement par la RT-PCR en temps réel, ou les protéines virales, ou indirectement, en détectant l'immunisation anti-virale faisant suite à l'infection, et ce en recherchant les anticorps d'isotype IgM et IgG anti SARS CoV 2 par différentes techniques. Ces différents outils sont complémentaires et leurs performances diagnostiques dépendent directement de la cinétique de l'évolution de la maladie, permettant, lorsqu'ils sont utilisés à bon escient, d'augmenter la sensibilité diagnostique du COVID-19 au laboratoire.

Les traitements et vaccins contre la COVID-19 font l'objet d'intenses travaux de recherche depuis le début de la pandémie. Travaillant le plus vite possible, des scientifiques du monde entier collaborent et innovent pour fournir des tests de dépistage, des traitements et des vaccins qui, ensemble, permettront de sauver des vies et de mettre fin à la pandémie.

Des vaccins sûrs et efficaces changeront la donne. Mais pour le moment, il faut continuer à porter un masque, à respecter les distances physiques et à éviter les lieux bondés. Le fait d'être vacciné ne signifie pas qu'il faut renoncer à toute prudence, prendre des risques et en faire prendre aux autres, notamment parce qu'on ignore encore dans quelle mesure les vaccins protègent non seulement contre la maladie, mais aussi contre l'infection et la transmission (**Berkani *et al.*, 2020**)

Compte tenu de cette crise sanitaire unique dans notre histoire et des dispositions qui ont été mises en place à l'échelle internationale de confinement et de lutte contre cette épidémie de coronavirus 2019, il apparaît important de faire un point complet à ce jour sur les connaissances de SRAS-Cov-2.

Objectifs de l'étude

Notre étude est une synthèse bibliographique dont l'objectif général est de comprendre les principales caractéristiques épidémiologiques, virologiques et cliniques des cas de COVID-19.

Pour atteindre les objectifs escomptés, nous avons opté pour une démarche structurée, composée de trois chapitres qui sont :

- Le premier représente des généralités sur le Coronavirus SARS-CoV-2
- Puis nous développerons dans une seconde partie les repères épidémiologiques du COVID-19
- Et enfin, le troisième chapitre représente les méthodes du diagnostic biologique du COVID-19

The background features a decorative graphic consisting of three overlapping circles of varying sizes, each composed of concentric rings in shades of pink. Two thin, light pink lines intersect at the top left, forming a large 'V' shape that frames the circles. The text 'Chapitre 01' is written in a bold, cursive pink font, positioned in the lower-left quadrant of the page.

Chapitre 01

Éléments historiques

Les coronavirus (CoV) consistent un des virus qui infectent plusieurs espèces. Les premiers CoV se rapportent aux animaux et n'ont d'abord pas reçu l'appellation « coronavirus », apparue plus tardivement dans le 1^{er} rapport du Comité international de taxonomie virale (ICTV) en 1971.

En 1968, le terme « coronavirus » fait officiellement son apparition dans la revue Nature. Ce nouveau groupe de virus se définit alors, à partir de critères essentiellement morphologiques. Il faut attendre mars 2003, et l'identification du coronavirus le SarsCoV qui est l'agent infectieux responsable du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS) (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) pour que les coronavirus suscitent l'intérêt de la communauté médicale et scientifique. En effet, le SARS-Cov se trouve à l'origine de la première pandémie infectieuse du XXI^e siècle.

En septembre 2012, un nouveau coronavirus, le MERS COV émerge au MoyenOrient (Middle-East respiratory syndrome-related coronavirus, MERS-CoV), plus précisément en Arabie Saoudite, responsable d'un syndrome respiratoire sévère, confirmant le haut potentiel d'émergence de ces virus. Enfin, le dernier coronavirus humain en date, le SARS-Cov-2 apparaît à Wuhan en Chine, il s'avère responsable d'une sévère pandémie en 2020. Nous nous proposons d'étudier cette maladie tout au long de cette thèse.

I. Coronavirus SARS-CoV-2

I.1. Découverte du Coronavirus SARS-CoV-2

En décembre 2019, une épidémie de pneumonies, décrite à l'époque comme d'allure virale de cause inconnue a émergé dans la ville de Wuhan (province de Hubei, Chine). Le 9 janvier 2020, la découverte d'un nouveau coronavirus a été annoncée officiellement par les autorités sanitaires chinoises et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (**Baeck et al., 2020**). La transmission interhumaine a entraîné la propagation du virus vers la Thaïlande puis vers d'autres pays, causant une pandémie aujourd'hui. Après l'Asie, l'Europe, les États-Unis et l'Iran sont les régions du monde les plus touchées.

D'abord appelé 2019-nCoV puis **SARS-CoV-2**, “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” par le groupe de travail Coronavirus du Comité international de taxonomie des virus (**Wu et al., 2020**), ce virus est différent du virus SARS-CoV responsable de l'épidémie de SRAS en 2003. Il est également différent du virus MERS-CoV responsable d'une épidémie évoluant depuis 2012 au Moyen-Orient. Ce nouveau virus est l'agent responsable de cette nouvelle maladie infectieuse respiratoire appelée **Covid-19** (pour CoronaVirus Disease 2019), il

s'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans (**Bonney *et al.*, 2020**).

Le CoviD19 est une pneumopathie sévère pour environ 15 à 20 % des personnes contaminées. Les manifestations cliniques sont dominées par des symptômes respiratoires pouvant aller de la simple toux ou gêne laryngée jusqu'au SDRA (syndrome de détresse respiratoire aigu) (**El Boussadani *et al.*, 2020**). La présentation clinique de cette pandémie varie de formes asymptomatiques ou de symptômes modérés de type pseudo-grippal à une pneumonie bilatérale sévère avec détresse respiratoire aiguë pouvant aller jusqu'au décès. Une réplication rapide du virus dans les 24 premières heures suivant l'infection et un nombre de reproduction relativement élevé (environ 3) ont été décrits (**Hantz, 2020**)

C'est une maladie de forte contagiosité, c'est à dire qu'une personne porteuse du virus peut en contaminer entre 2,3 et 5,7 autres. Son taux de mortalité est estimé entre 1 et 2% mais il peut être supérieur dans certains pays en cas de débordement des services de santé. Les populations à risques sont les personnes âgées de plus de 60 ans et spécialement si elles sont porteuses d'un ou plusieurs facteurs de comorbidité comme les maladies cardiovasculaires, le diabète, les maladies respiratoires chroniques, l'hypertension artérielle ou le cancer (**Plaçais, 2020**).

I.2. Origine du Coronavirus SARS-CoV-2

Au moment du séquençage des premiers isolats de SARS-CoV-2, les coronavirus les plus proches disponibles dans les bases de données étaient les souches bat-SL-CoVZXC21 et bat-SL-CoVZC45, isolées en 2015 et 2017 à partir de chauves-souris de la région de Zhoushan, située à l'est de la République populaire de Chine dans la province du Zhejiang, et dont les génomes présentent 88 % d'identité avec le SARS-CoV-2. La séquence du génome du SARS-CoV-2 est plus distante de celles du SARS-CoV (79 % d'identité) et du MERS-CoV (50 % d'identité), responsables des épidémies humaines précédentes (**Figure 01**). Il fut alors conclu que le SARS-CoV-2 était un nouvel agent infectieux à transmission interhumaine appartenant à la famille des SARS-CoV, dont le réservoir animal était la chauve-souris (**Sallard *et al.*, 2020**).

L'origine zoonotique (issue d'un hôte animal avec transmission à l'homme) des CoV est largement documentée (**Kern, 2020**). Les virus de cette famille infectent plus de 500 espèces de chiroptères (ordre de mammifères comprenant plus de 1 200 espèces de chauves-souris) qui représentent un réservoir important pour son évolution en permettant, entre autres, la recombinaison des génomes chez des animaux infectés simultanément par différentes souches virales (**Luk *et al.*, 2019; Menachery *et al.*, 2020**).

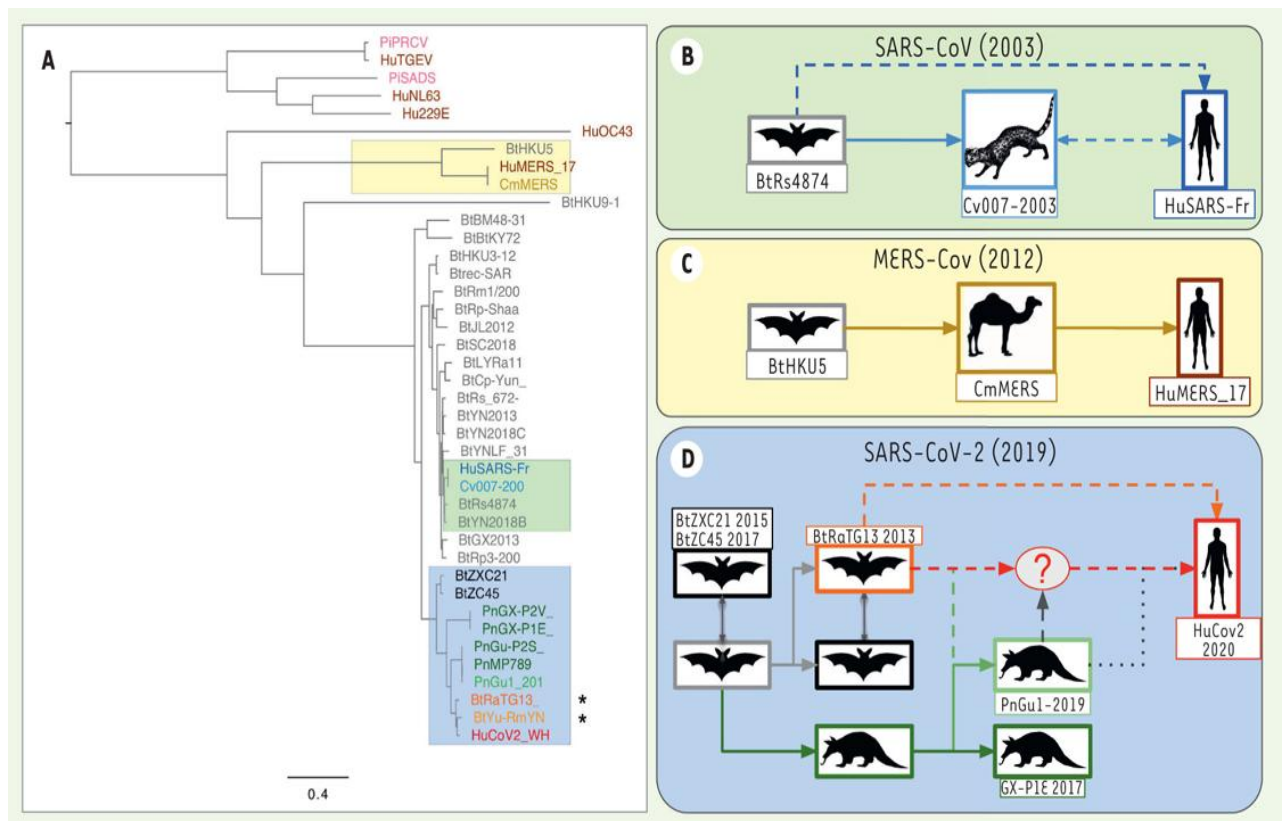


Figure 01 : Phylogénie et émergence des coronavirus (Sallard *et al.*, 2020).

A. Arbre de génomes complets de coronavirus, en se fondant sur un alignement multiple (clustalw) suivi d'une inférence en maximum de vraisemblance (PhyML). Les génomes assemblés à partir de données métagénomiques sont marqués d'une étoile. Le préfixe des virus correspond aux espèces: Bt (chauve-souris), Hu (humain), Pn (pangolin), Cv (civette), Cm (dromadaire), Pi (porc).

B. Pour la pandémie SARS-Cov de 2003, l'hôte intermédiaire est la civette.

C. Pandémie MERS-CoV de 2012, avec le dromadaire comme hôte intermédiaire.

D. Pandémie Covid-19. Plusieurs scénarios sont proposés concernant le dernier hôte avant la transmission à l'homme.

Il est admis que la transmission zoonotique des CoV à l'homme passe par une espèce hôte intermédiaire, dans laquelle des virus mieux adaptés aux récepteurs humains peuvent être sélectionnés, favorisant ainsi le franchissement de la barrière d'espèce. Les vecteurs de la transmission zoonotique peuvent être identifiés en examinant les relations phylogénétiques entre les nouveaux virus et ceux isolés à partir de virus d'espèces animales vivant dans les régions d'émergence (Cui *et al.*, 2019).

L'identité de cet animal intermédiaire fait l'objet de nombreuses interrogations depuis le début de l'épidémie. Le candidat au rôle d'hôte intermédiaire, serait le pangolin malais (*Manis javanica*), un mammifère insectivore qui était l'un des nombreux animaux en vente vivants au marché de Wuhan (contrebande illégales) (Lam *et al.*, 2020). Plus précisément, le SARS-CoV-2 montre 97,4 % d'identité avec le coronavirus du pangolin malais pour la séquence d'acides aminés formant l'important domaine de liaison au récepteur (RBD : receptor binding domain). En effet, le coronavirus du pangolin et le SARS-CoV-2 présentent une identité parfaite pour les

cinq acides aminés critiques pour la liaison du domaine RBD au récepteur ACE2 humain (Coutard *et al.*, 2020).

Est-ce que ces observations de phylogénétique constituent une preuve que le pangolin est sans doute l'hôte intermédiaire et le responsable de la recombinaison génétique qui aurait créé le SARS-CoV-2? En fait, il n'est pas totalement exclu que le coronavirus du pangolin et le SARS-CoV-2 présentent simplement une convergence d'évolution puisque la séquence génétique du récepteur cellulaire ACE2 du pangolin est assez similaire à celui de l'humain (84,8 %) tandis que si on le compare à la chauve-souris, il est de 80,8 %. Par contre, un autre élément fait pencher la balance vers le pangolin comme l'hôte intermédiaire probable. Les coronavirus trouvés chez le pangolin ne possèdent pas le site de clivage nommé *furin like* de la protéine de surface (spike protein), parfaitement comme le SARS-CoV-2 (Coutard *et al.*, 2020).

I.3. Taxonomie du *Coronavirus SARS-CoV-2*

Découverts au cours des années 1960, les coronavirus appartiennent au domaine *Riboviria*, à l'ordre des *Nidovirales*, à la famille des *Coronaviridae*, et à la sous-famille des *Coronavirinae* (présent surtout chez les mammifères). La sous-famille des *coronavirinae* est classifiée en quatre genres à savoir l'*alphacoronavirus* (*alpha-CoV*), le *bêtacoronavirus* (*bêta-CoV*), le *gammacoronavirus* (*gamma-CoV*) et le *deltacoronavirus* (*delta-CoV*) et le SARS-CoV-2 appartient au genre des *Betacoronavirus* (Figure 02). (Juckel *et al.*, 2020).

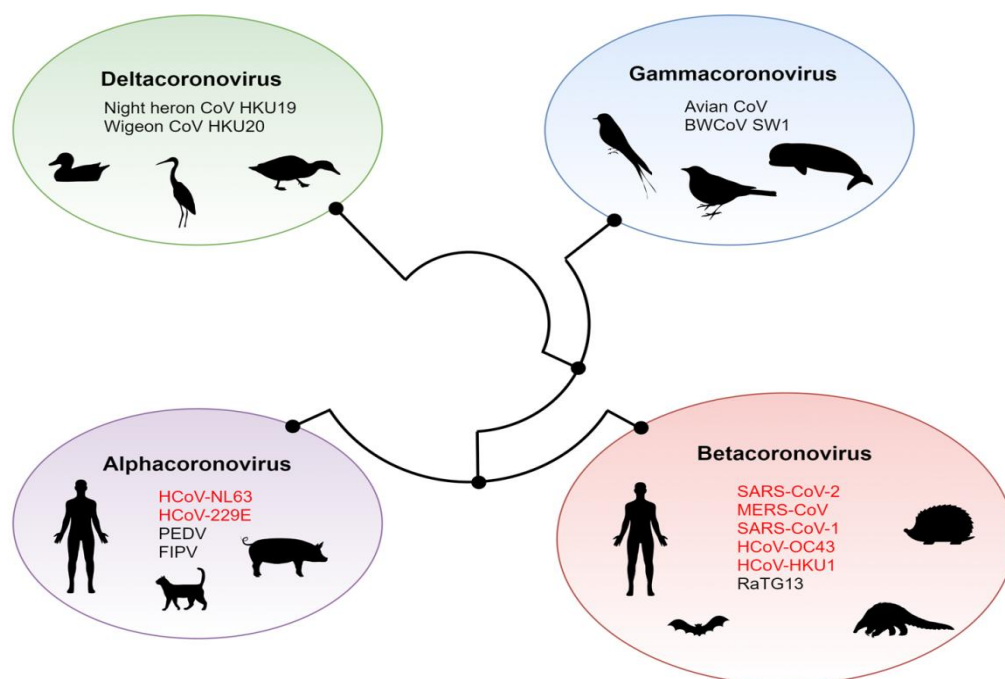


Figure 02 : Représentation schématique des quatre genres de coronavirus, de leur relation évolutive et de leurs hôtes animaux (Singh *et al.*, 2021).

Ces groupes de coronavirus ont tendance à infecter différents groupes d'animaux (**Figure 02**). Les *alphacoronavirus* et les *bêtacoronavirus* se trouvent principalement chez les mammifères, tandis que les *gammacoronavirus* et les *deltacoronavirus* se trouvent principalement chez les oiseaux, bien que les *gammacoronavirus* infectent également certains cétacés, notamment les bélugas et les grands dauphins (**Singh et al., 2021**).

Les coronavirus qui ont provoqué la récente épidémie et les flambées pandémiques de maladies, y compris le SRAS, le MERS et le COVID-19, dans les populations humaines appartiennent à un sous-groupe de *bêtacoronavirus* connu sous le nom de *Sarbecovirus*. Les membres de ce groupe de coronavirus sont abondants chez les chauves-souris et autres mammifères (**Figure 02**).

Parmi les quatre autres souches de coronavirus précédemment identifiées associées à des symptômes bénins du rhume chez l'homme, HCoV-229E et HCoV-NL63 appartiennent à *Alphacoronavirus*, et HCoV-OC43 et HCoV-HKU1 sont classés comme un sous-groupe différent de *Betacoronavirus* appelé *Embecovirus* (**Lu et al., 2020**).

I.4. Structure et génome du SARS-CoV-2

I.4.1. Structure du virus

Les coronavirus (abrévés en CoV) constituent un groupe de virus dont le nom (issu du latin *corona* signifiant « couronne »), fait référence à l'apparence unique du virus au microscope électronique sous forme de petites sphères d'environ 130 nanomètres de diamètre avec un bord de projections ressemblant à la couronne solaire. Ce sont des virus à ARN simple brin enveloppés de sens positif qui ont été isolés pour la première fois chez l'homme en 1965 (**Gachelin, 2020**).

La nucléocapside, hélicoïdale, formée de la protéine de capsid (N) complexée à l'ARN viral, est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface S [spike], E [enveloppe], M [membrane] (**Figure 03**). La protéine S est la protéine qui lie le répéteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet l'entrée dans la cellule. Elle est formée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire (**Wrapp et al., 2020**).

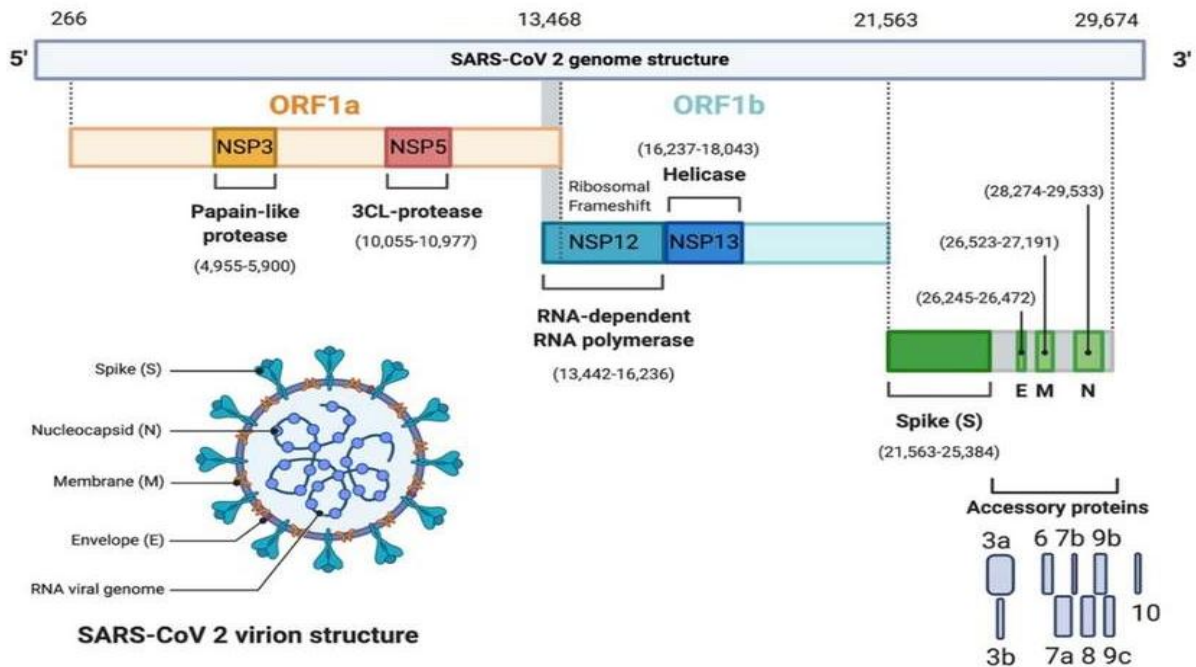


Figure 03 : Structure biologique et génome du SARS-CoV-2 (Alanagreh *et al.*, 2020).

ORF : Open Reading Frame ; NSP : protéine non structurales; RdRp : gène codant l'ARN polymérase ARN-dépendante ; S,E,M,N : gènes codant les protéines de structure (S [spike], E [enveloppe], M [membrane], N [nucléoprotéine]).

I.4.2. Organisation du génome

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire linéaire non segmenté positivement polarisé de 29,9 kb, les coronavirus ont la particularité de posséder le plus long génome à ARN parmi les virus à ARN. Le génome comprend deux régions non codantes en 5' et en 3'. Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène réplicase (composé de *orf1a* et *orf1b*) qui sera traduit en deux polyprotéines, par la suite clivées en seize protéines non structurales indispensables à la réplication virale. Le tiers restant du génome code essentiellement pour les protéines de structures du virus dont trois glycoprotéines membranaires - la protéine Spike (S), les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E) ainsi que la protéine de capsid (N) (**Figure 03**). Certains coronavirus en possèdent une cinquième : l'hémagglutinine esterase (HE) (Bonny *et al.*, 2020).

Les coronavirus présentent une grande diversité génétique liée à la plasticité de leur génome. Ainsi, au cours de leur évolution, ils ont pu acquérir un certain nombre de gènes codant des protéines leur permettant d'enrichir leur potentiel d'adaptation. Cette diversité génétique est liée à plusieurs facteurs : apparition et sélection de mutations lors de la réplication du génome ARN, insertions ou délétions ayant pour conséquence une modification des régions codantes, recombinaisons facilitées par la nature discontinue de la transcription du génome. La région du génome qui subit la plus forte sélection est le gène codant la protéine de surface S

qui s'attache au récepteur cellulaire et qui est l'épitope des anticorps neutralisants (**Ye et al., 2020**)

I.4.3. Rôle et expression des protéines virales structurales

La première protéine structurale, la protéine Spike (S), est une protéine de 180-200 kDa, très fortement glycosylée, qui s'assemble sous forme de trimères et est ancrée à la surface de l'enveloppe virale. C'est cette protéine qui donne cette apparence en forme de couronne aux coronavirus en microscopie électronique. Elle est constituée de deux domaines, S1 et S2, et permet à la particule virale de se fixer à un récepteur membranaire exprimé par la cellule hôte afin d'engager son entrée dans cette dernière. La liaison au récepteur cellulaire repose sur le domaine S1 de la protéine S, qui contient un domaine de liaison au récepteur (*receptor-binding domain*, RBD). Le domaine S2 est, quant à lui, un domaine de fusion nécessaire pour la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule (**Juckel et al., 2020**).

La seconde protéine structurale, codée par le génome, est la protéine d'enveloppe E. Petite protéine de 8 à 12 kDa, elle est la moins abondante des protéines de l'enveloppe virale, mais elle n'est pourtant pas la moins importante. Elle se compose en N-terminal d'un court ectodomaine hydrophile, d'un long et unique domaine transmembranaire et d'un segment hydrophile en C-terminal, formant l'endodomaine. La découverte d'une activité de canal ionique suggère que cette protéine intervient dans la sécrétion des nouveaux virions. Cette protéine semble également indispensable à l'assemblage de l'enveloppe virale. En effet, plusieurs études ont montré que la protéine E, ainsi que la protéine M, étaient nécessaires pour produire des particules sub-virales, c'est-à-dire des particules dépourvues de génome et qui ont les mêmes taille et forme qu'une particule virale complète (**Bos et al., 1996**).

La protéine membranaire M est la troisième protéine structurale codée par le génome. Elle est la plus abondante des protéines constituant l'enveloppe virale. Protéine de 25 à 35 kDa, elle possède au moins un site de glycosylation (O- ou N-glycosylation selon le genre du virus) localisé au niveau d'un très court ectodomaine. Ce domaine est suivi de trois domaines transmembranaires, eux-mêmes suivis d'une longue séquence C-terminale qui représente plus de la moitié de la protéine. La protéine M est considérée comme le moteur de l'assemblage des particules virales, en raison des diverses interactions intermoléculaires qu'elle établit avec les autres protéines (M-S, M-E, M-N, M-M), les interactions M-M et M-E étant les plus importantes pour l'assemblage (**Juckel et al., 2020**).

La quatrième et dernière protéine structurale est la protéine de nucléocapside (N), une phosphoprotéine de 43-50 kDa associée à l'ARN génomique pour former la nucléocapside hélicoïdale (**De Haan et al., 2005**).

I.4.4. Rôle et expression des protéines virales non structurales

Plus d'une dizaine de cadres de lecture (en anglais *open reading frame*, ORF) constituent le génome viral. Deux ORF dénommées ORF1a et ORF1b, constituant les deux tiers de ce génome, codent 2 polyprotéines, pp1a et pp1ab. Ces deux ORF présentent un unique codon d'initiation et de terminaison. Elles ne constituent par conséquent qu'un seul et unique cadre de lecture.

La biosynthèse des deux polyprotéines est rendue possible grâce à un décalage du cadre de lecture causé par une structure secondaire particulière de l'ARN génomique, un pseudo nœud, qui provoque le retour en arrière d'une base sur le ribosome. Pp1a et pp1ab sont les précurseurs de 15 à 16 protéines, dites non-structurales, que l'on nomme nsp (*non-structural proteins*), qui seront produites par auto-clivage des deux précurseurs (Juckel *et al.*, 2020).

Les protéines ainsi produites s'assemblent ensuite entre elles pour former le complexe réplicase-transcriptase indispensable à la réplication et à la transcription de l'ARN génomique viral lors de l'infection. Le rôle des protéines non structurales est résumé dans le **tableau I**.

Tableau I : Fonctions putatives et sites de clivage protéolytique des 16 protéines non structurales dans orf1a/b (Chan *et al.*, 2020)

NSP	Rôle et expression	Amino-acide position	Site de clivage
NSP1	Echapper à la réponse anti-virale de l'hôte	M1 – G180	(LNGG'AYTR)
NSP2	Inconnu	A181 – G818	(LKGG'APTK)
NSP3	Domaine PL-pro putatif	A819 – G2763	(LKGG'KIVN)
NSP4	Complexe avec nsp3 et 6 : formation de DMV	K2764 – Q3263	(AVLQ'SGFR)
NSP5	Domaine 3CL-pro	S3264 – Q3569	(VTFQ'SAVK)
NSP6	Complexe avec nsp3 et 4: formation de DMV	S3570 – Q3859	(ATVQ'SKMS)
NSP7	Complexe avec nsp8: Primase	S3860 – Q3942	(ATLQ'AIAS)
NSP8	Complexe avec nsp7: Primase	A3943 – Q4140	(VKLQ'NNEL)
NSP9	Activité de liaison ARN / ADN	N4141 – Q4253	(VRLQ'AGNA)
NSP10	Complexe avec nsp14: fidélité de réplication	A4254 – Q4392	(PMLQ'SADA)
NSP11	Peptide court à la fin de orf1a	S4393 – V4405	(la fin de orf1a)
NSP12	ARN polymérase-ARN dépendante	S4393 – Q5324	(TVLQ'AVGA)
NSP13	Hélicase	A5325 – Q5925	(ATLQ'AENV)
NSP14	Exon: exonucléase 3' – 5'	A5926 – Q6452	(TRLQ'SLEN)
NSP15	Xendou:endoribonucléase spécifique poly (U)	S6453 – Q6798	(PKLQ'SSQA)
NSP16	2'-O-MT:2'-O-ribose méthyltransférase	S6799 – N7096	(la fin de orf1b)

Chacune des protéines nsp possède une activité précise : nsp12 est ainsi responsable de l'activité polymérase dépendante de l'ARN et nsp14, de l'activité de relecture, permettant de corriger de potentielles erreurs insérées lors de la synthèse d'un nouveau brin d'ARN viral (Neuman *et al.*, 2014).

II. Infection cellulaire et cycle de réplication

II.1. Attachement et pénétration du virus dans la cellule hôte

L'entrée du virus regroupe toutes les étapes allant de son contact avec la cellule hôte jusqu'à la libération de son génome à l'intérieur de la cellule. La capacité des coronavirus, comme pour les autres virus, à entrer dans une cellule hôte pour l'infecter, repose sur la reconnaissance d'un récepteur que celle-ci exprime à sa surface. Dans le cas des coronavirus, c'est la protéine S qui est responsable de la reconnaissance du récepteur cellulaire, souvent une protéine ayant une activité enzymatique.

La protéine S est constituée de deux domaines, le domaine S1 responsable de la liaison du virus à son récepteur (RBD, Receptor Binding Domain) et le domaine S2 responsable de la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire (**Figure 04**) (Bonnin, 2018).

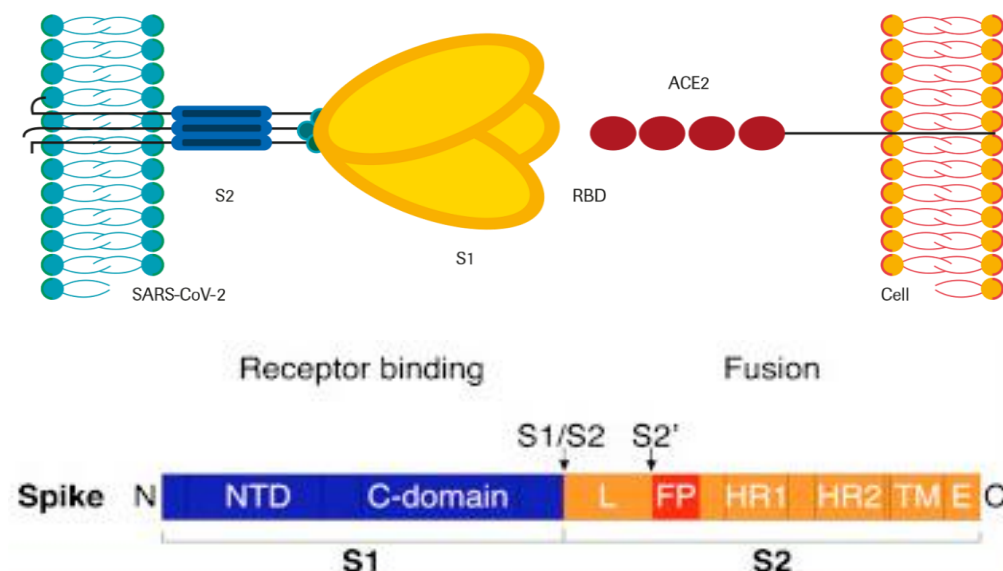


Figure 04 : Schéma de la protéine S et son domaine de liaison au récepteur (Receptor binding, S1 à droite) et le domaine de fusion à la membrane (S2 à gauche). S1/S2 et S2' représentent les principaux sites de clivage.

Dans le cas du virus SARS-CoV-2, la protéine S utilise comme récepteur l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*) exprimée, entre autres, à la surface des cellules pulmonaires, des pneumocytes de type II et des macrophages alvéolaires. ACE2 est aussi exprimée par les cellules endothéliales vasculaires du cœur, et

intervient dans la régulation de la pression sanguine, ce qui pourrait expliquer le plus haut risque des personnes souffrant de maladies cardio-vasculaires, comme l'hypertension, en cas de COVID-19 (Zhou *et al.*, 2020).

Après fixation à ACE2, la spicule virale (S) subit une modification conformationnelle exposant S2 et sera clivée en deux sites par une protéase 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. (Figure 04).

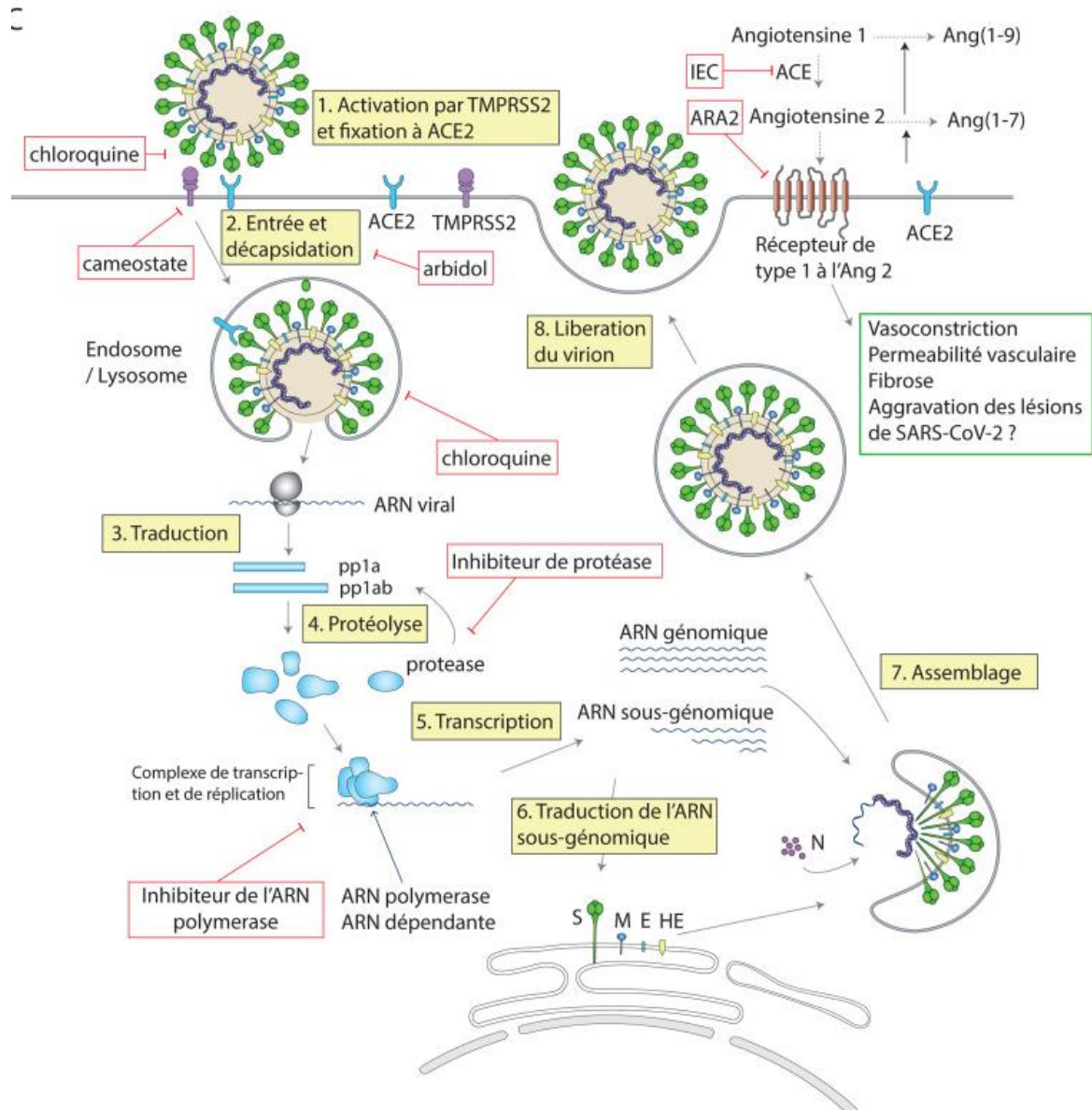


Figure 05 : Représentation de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule, principalement le pneumocyte de type 2, et de son cycle de réplication (Bonny *et al.*, 2017).

ORF opening reading frame; TMPRSS2 Transmembrane protease serine 2; ACE Enzyme de conversion de l'angiotensine; IEC inhibiteur de l'enzyme de conversion; ARA2 inhibiteur du récepteur à l'angiotensine 2.

S'ensuit ensuite un rapprochement entre l'enveloppe du virus et la membrane cellulaire, toutes deux formées par une bicouche lipidique qui fusionneront donc. Parmi ces protéases, la molécule TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) qui est présente à la surface de la cellule permet la fusion du virus avec la membrane plasmique de la cellule hôte.

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. 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. (**Figure 05**).

De façon intéressante, en dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T *in vitro* (**Wang et al., 2020**).

II.3. Cycle de réplication

Le cycle de réplication des coronavirus a été largement étudié. Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymerase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication (**De Wilde et al., 2017**).

Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales (**De Wit et al., 2016**).

La connaissance du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication. Un bref tour d'horizon des principales stratégies antivirales proposées aujourd'hui comme traitement potentiel de la COVID-19 est présenté sur le **tableau II**. Les médicaments utilisés figurent aussi sur la **figure 05**.

Comme toute maladie virale, la COVID-19 pose un dilemme du point de vue thérapeutique. Grâce à l'expérience acquise lors des précédentes épidémies de MERS-Cov et SARS-CoV et aux connaissances des désordres physiopathologiques de la COVID-19, une approche thérapeutique a été proposée. Les traitements associent un repositionnement des

molécules déjà utilisées comme traitement à visée antivirale, anti-inflammatoire, l'oxygénothérapie, la ventilation non invasive et décubitus ventral dans les formes avec pneumonies modérées et sévères. Les anticoagulants pour prévenir les complications vasculaires et l'antibiothérapie pour les co-infections, Il n'en demeure pas moins qu'à l'heure actuelle, l'approche thérapeutique pose toujours problème. (Shah *et al.*, 2020)

Tableau II : Médicaments antiviraux courants et puissants. (Alanagreh *et al.*, 2020).

Médicaments	Catégories de stratégies de thérapie	Mécanismes de thérapie	Statut
Phosphate de chloroquine / hydroxychloroquine	Anti-paludisme anti-viral anti-inflammatoire	Augmentation du pH endosomal, interférant avec la glycosylation des récepteurs cellulaires du SARS-CoV-2, immunomodulateur	Approuvé par la FDA pour être utilisé dans une situation d'urgence, mis en œuvre dans de nombreux protocoles de traitement
Remdesivir	Médicament antiviral (analogue nucléosidique)	Interférer avec la réplication virale	Antiviral expérimental, des essais cliniques sont en cours
Baricitinib	Médicament contre la polyarthrite rhumatoïde (PR), inhibiteur de la protéine kinase 1 associée à l'AP2 (AAK1)	Interférer avec l'entrée virale en inhibant l'un des régulateurs de l'endocytose	Approuvé par la FDA (Food and Drug Administration)
lopinavir/ritonavir	inhibiteur de la protéase du VIH	Pourrait agir en inhibant la protéase du SRAS-CoV-2 pour le clivage des protéines, interférant avec la réplication du virus	Approuvé par la FDA
Darunavir	inhibiteur de la protéase du VIH	Pourrait agir en inhibant la protéase du SRAS-CoV-2 pour le clivage des protéines, interférant avec la réplication du virus	Approuvé par la FDA
Mésylate de Camostat	Inhibiteur de la protéase transmembranaire, sérine 2 (TMPRSS2)	Interférer avec l'entrée virale	Japon approuvé
Favipiravir	Analogue nucléosidique	Se lie au RdRp viral et réduit sa reproduction	Enquête
Cepharanthie, Selamectin et chlorhydrate de méfloquine	Activités anti-virales anti-inflammatoires	Réduction significative des effets cytopathiques du SRAS-CoV-2 et diminution de la charge virale	Enquête
Ivermectine	Antiparasitaire	Inhibe la réplication du SRAS-CoV-2 in vitro	Approuvé par la FDA

III.2. Mutation et variations génétiques

D'une manière générale, les virus à ARN peuvent muter plus facilement que les virus à ADN. Cela tient à leur façon de répliquer leur génome lorsqu'ils se multiplient, un processus qui a tendance à générer des erreurs. Toutefois, comme d'autres coronavirus, SARS-CoV-2 est

plutôt stable car il possède une enzyme qui corrige ces erreurs (une exoribonucléase) (**Zhukova, et al., 2021**).

Aux premières heures de la pandémie, les scientifiques chinois ont rapidement partagé la séquence génétique du premier SARS-CoV-2. Depuis, cette souche de Wuhan sert de génome de référence à l'étude des mutations accumulées par le virus. Bien que les variants anglais, sud-africain et autres progressent rapidement, la souche majoritaire en Occident est toujours D614G. Par rapport à la souche de Wuhan, elle possède une mutation à la position 614 de la protéine S, un acide aspartique a laissé sa place à une glycine. Un changement qui semble mineur mais qui a permis au mutant D614G de se substituer à la souche originelle.

Portée par les scientifiques de l'Institut Francis Crick de Londres, elle indique que la mutation D614G a rendu la protéine S plus flexible, facilitant ainsi son interaction avec le récepteur ACE2 cellulaire. Grâce à une technique microscopique de pointe, la cryo-microscopie électronique, les scientifiques ont observé que la protéine S du mutant adoptait préférentiellement sa forme « ouverte », une forme où les *receptor binding domain* sont accessibles et prêts à interagir avec ACE2.

Au contraire, la protéine S de la souche non mutée est sous sa forme « fermée », où les *receptor binding domain* (RBD) sont masqués. Selon les scientifiques, cela explique la meilleure infectiosité de D614G (**Figure 10**). (**Benton et al., 2021**)

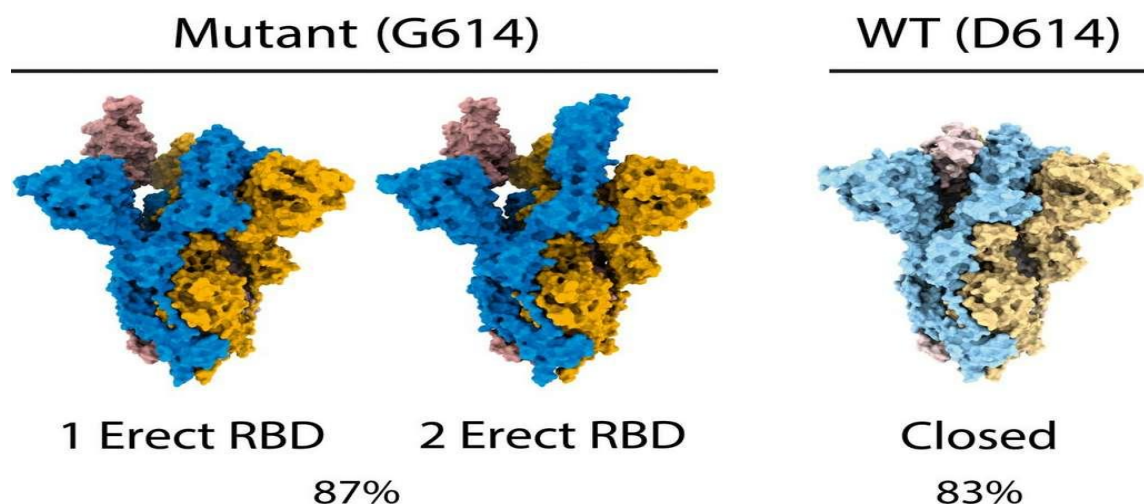


Figure 06 : Présentation des deux formes de la protéine S avant et après la mutation (**Benton et al., 2021**)

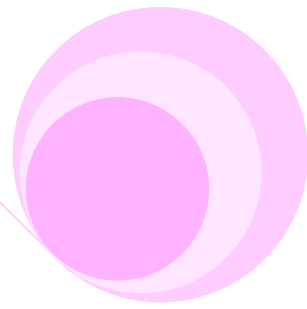
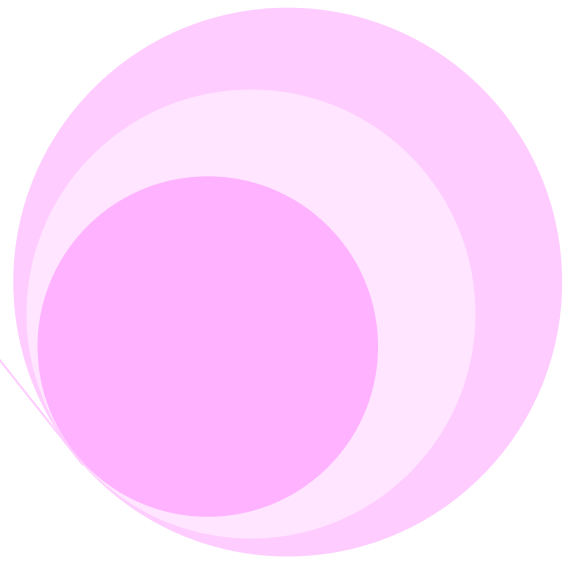
Sur le mutant D164G, 87 % des protéines S ont au moins un RBD (*receptor binding domain*) accessible, alors que les souches non mutées possèdent 83 % de protéine S fermée où le RBD n'est pas accessible.

Dans une seconde étude, parue dans *eLife*, les scientifiques de plusieurs centres de recherche de New York se sont posé la même question et sont parvenus à une conclusion différente. Ces derniers ont utilisé une technique d'interférométrie bi-couche, une technique qui

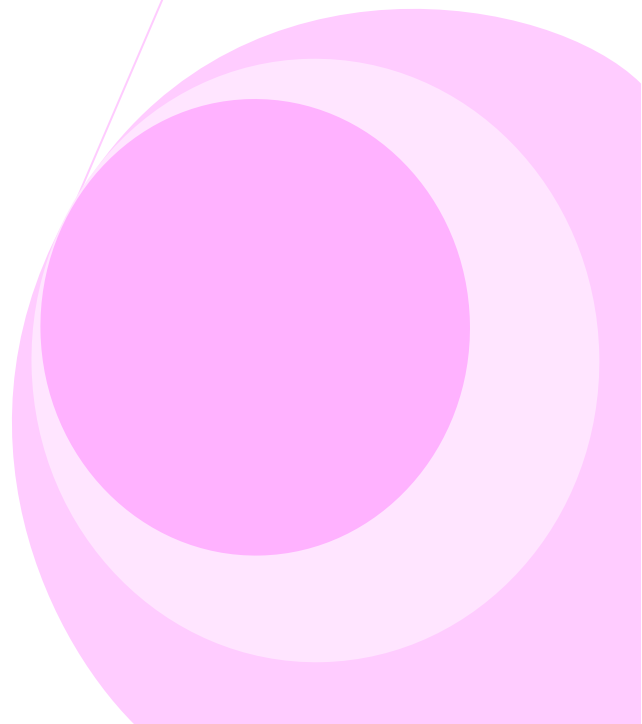
permet d'étudier l'interaction entre deux molécules, pour mesurer la constante de dissociation entre la protéine S et le récepteur ACE2. Celle-ci est plus importante pour la souche D614G que pour la souche non mutée. Cela témoigne d'une interaction plus solide et plus durable entre le virus et son récepteur.

De plus, ils ont montré que la protéine S mutée résiste mieux aux attaques des protéases lorsque les virions s'assemblent à l'intérieur des cellules. Ainsi, à leur sortie de la cellule, les virions D614G disposent de plus de protéines S fonctionnelles à leur surface que les souches ne possédant pas cette mutation . **(Daniloski et al., 2021)**

Pour comprendre les raisons de son succès, les scientifiques ont étudié sa biologie lors d'expériences *in vitro* et *in vivo*, notamment sur des hamsters. Ces études, parues à la fin de l'année 2020 dans *Nature* et *Science*, sont parvenues à la même conclusion : la souche D614G est plus infectieuse, elle se réplique plus facilement dans les cellules humaines. Les hamsters infectés par D614G ont une charge virale plus élevée et des anticorps neutralisants moins efficaces. **(Kern, 2021)**



Chapitre 02



I. Epidémiologie de la COVID-19

I.1. Propagation du SARS-CoV-2 à travers le monde

Depuis son apparition, l'épidémie de Coronavirus SARS-CoV-2 a tué 3.845.051 personnes pour 177.588.390 cas recensés, selon le comptage de l'université Johns Hopkins, vendredi 18 juin 2021. Les États-Unis sont le pays le plus endeuillé avec 601.239 morts (pour 33.517.146 cas). Ils sont suivis du Brésil qui compte 496.004 morts (pour 17.702.630 cas) et de l'Inde, submergée par la dernière vague, qui déplore 383.490 morts (pour 29.762.793 cas, un chiffre qui pourrait être largement sous-estimé, selon les experts de l'OMS). Le Mexique est au quatrième rang, avec 230.792 morts, un chiffre dont on craint là aussi qu'il soit très en deçà de la réalité, pour 2.467.643 cas. (OMS, 2021)

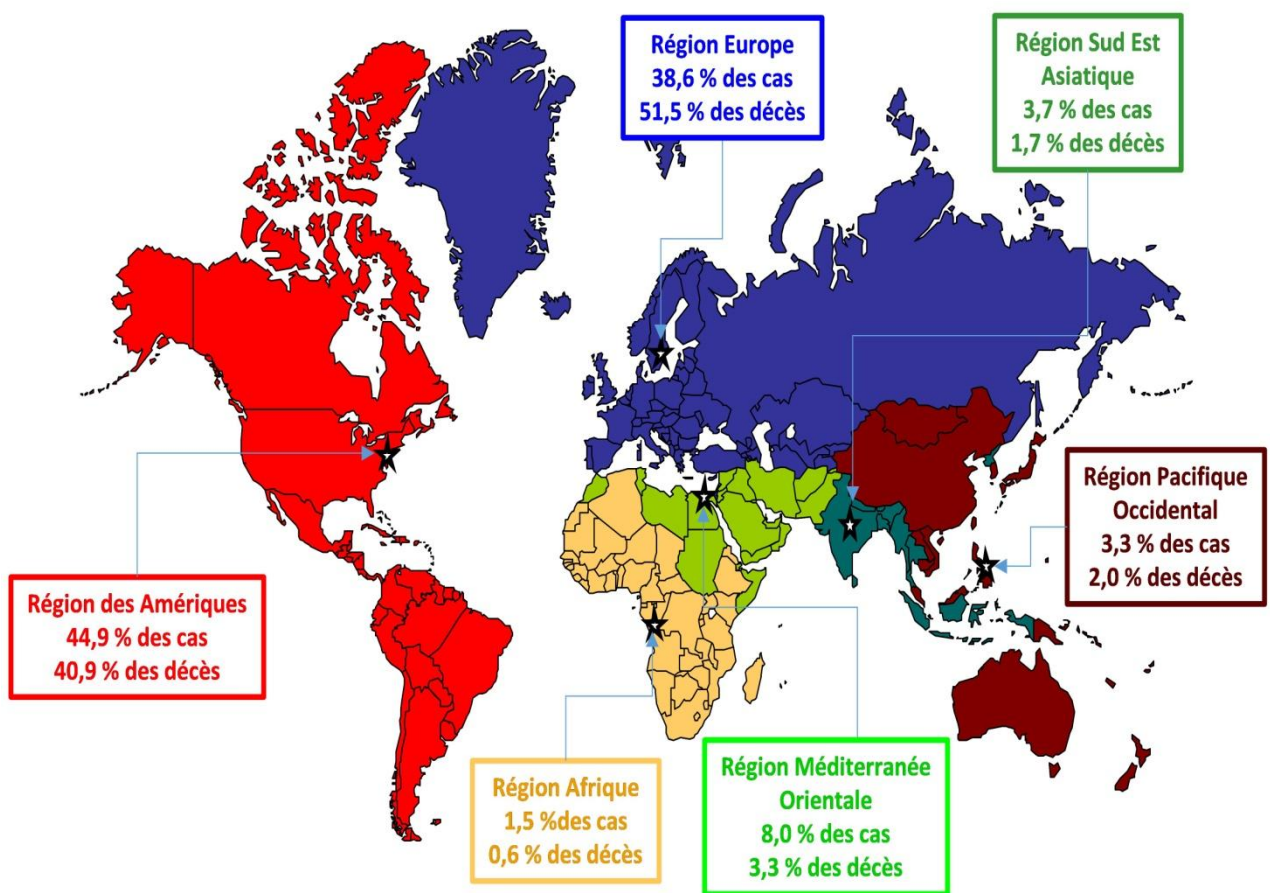


Figure 07 : Poids de la pandémie de Covid-19 déclarés selon les régions (OMS, 2021)

En Europe, ce sont le Royaume-Uni (128.220 morts), l'Italie (127.225), la France (110.864) et l'Allemagne (90.331) qui ont jusqu'à présent été les plus durement frappés.

Aux portes de l'Europe, la Russie déplore plus de 126.300 décès, un chiffre en très forte hausse ces dernières semaines à cause d'un rattrapage statistique des autorités sanitaires. En Asie, l'autre pays fortement touché est l'Iran, avec 82.746 décès. (OMS, 2021)

À cette date, en Algérie : 133 388 cas avaient été confirmés. 3 571 personnes étaient décédées à cause du virus (OMS, 2021)

I.2. Contagiosité

I.2.1. Taux de reproduction

Le taux de reproduction (R_0) est un indicateur qui apprécie le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux. C'est le nombre moyen de sujets auxquels un malade risque de transmettre la maladie dans une population non immunisée contre le virus. Si le R_0 est supérieur à 1, alors la maladie tend à s'étendre d'elle-même en l'absence d'action. Il faut dire que le confinement réduit sensiblement ce fameux indice. Des études supposent que le risque de contamination est plus important les premiers jours d'apparition des signes cliniques et pourrait persister plus de trois semaines (Chen *et al.*, 2020); (Lescure *et al.*, 2020).

En général, les études arrivent à un R_0 entre 2 et 3 pour la COVID-19, ce qui signifie que chaque personne qui contracte la maladie va la refiler à 2 ou 3 autres personnes en moyenne (Cliche, 2020)

I.2.2. Facteur de dispersion

Les épidémiologistes calculent aussi un «facteur de dispersion», ou «k», qui indique jusqu'à quel point le R_0 varie d'un groupe ou d'un individu à l'autre. Il existe plusieurs manières de le calculer, mais en général il varie entre 0 et 1. Plus il est proche de 1, plus la propagation est homogène et régulière : la plupart des malades vont infecter à peu près le même nombre de gens. À l'inverse, plus le k approche de 0, et plus la maladie progresse par «à coup», par bonds imprévisibles : une grande partie des malades n'infecteront personne ou presque, mais une petite minorité sera responsable de la majorité de la propagation. (Cliche, 2020)

I.3. Le taux de létalité

Le taux de létalité d'une infection représente la probabilité de mourir pour une personne infectée, qu'elle aille ou non à l'hôpital. Le taux de létalité des cas (sous-entendu cliniques) concerne quant à lui la probabilité de mourir pour une personne infectée qui est suffisamment malade pour se présenter dans un hôpital ou une clinique. Ce taux est donc plus élevé que le taux de létalité de l'infection, car les personnes qui se présentent à l'hôpital sont généralement plus gravement malades. Il est plus adapté de l'utiliser dans le cadre d'un dépistage de masse, tandis qu'il sera plus important en cas de diagnostic ciblé chez les malades présentant des symptômes et des facteurs de risque.

Le 30 mars 2020, une modélisation réalisée à partir de 44 672 cas confirmés à travers le monde dont 1 023 décès estimait un taux de létalité ajusté de 1,4 %, atteignant 6,4 % dans la population âgée de plus de soixante ans (OMS, 2020)

I.4. Dangerosité du SARS-CoV-2.

La dangerosité d'une infection est liée à deux paramètres indépendants, sa contagiosité (capacité de circuler d'un organisme à un autre) et sa virulence (capacité à faire des dégâts).

La virulence se mesure par le taux de mortalité et de complication. L'infection COVID-19 est récente et les données évoluent tous les jours. En février la première étude publiée sur plus de 70 000 cas retrouvait un taux de mortalité de 2,3%. D'autres estimations parlaient de 3% voir 4%. Les chiffres varient d'un pays à l'autre. Il est probable que de nombreuses personnes qui présentent peu de signes n'aient pas été prises en compte pour le calcul de ce taux. Le taux de mortalité est le risque de mourir en contractant la maladie. Ce n'est pas le nombre de décès total lié à la maladie. C'est le rapport entre le nombre de décès et le nombre de malades. Le taux de mortalité est le risque pour la population infectée et non pour toute la population.

L'indice de contagiosité (le nombre de personnes contaminées par un malade) du coronavirus est compris entre 1,5 et 3,5. C'est là aussi deux fois plus que la grippe,. Le SARS-CoV- 2 infecte toutes les classes d'âge, mais de façon différenciée. 87% des patients ont entre 30 et 79 ans, alors que moins de 1% ont moins de 10 ans. Il s'agit aussi d'une différence avec la grippe. (Maréchal, 2020)

I.5. Transmission du SARS-CoV-2

La transmission est un mécanisme de passage d'un micro-organisme depuis un réservoir (sujet porteur) vers un hôte susceptible. Pour qu'une infection survienne, l'agent infectieux doit pénétrer dans l'organisme par une porte d'entrée spécifique, et ce en concentration suffisante (dose infectante). Le passage d'un micro-organisme nécessite un vecteur : le sang, des aliments, des gouttelettes et des aérosols (transmission dite aéroportée), la salive, des instruments de soin, des dispositifs médicaux... Un même micro-organisme peut être transmis par plusieurs voies. (Pellat *et al.*, 2020).

I.5.1. Voies de transmissions

La transmission zoonotique a d'abord semblé être une cause plausible, car la majorité des premiers cas avaient des antécédents d'exposition à des marchés de fruits de mer. Cependant, fin janvier 2020, le nombre de personnes ayant développé la maladie sans exposition au marché ou une autre personne présentant des symptômes respiratoires a augmenté. La propagation de la maladie parmi les personnes qui ne se sont pas rendues à Wuhan et parmi les travailleurs de la

santé a suggéré une propagation du virus de personne à personne. Le mode exact de transmission de ce virus est inconnu. Mais, comme avec d'autres virus respiratoires, l'infection transmise par des gouttelettes, directement ou indirectement, par des vecteurs passifs est probablement le mode de transmission prédominant. À l'heure actuelle, il n'y a aucune preuve de transmission aérienne du virus. (**Lescure *et al.*, 2020**).

I.5.1.1. Transmission par les gouttelettes

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air.

Bien que le virus puisse survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale, il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes (**Van Doremalen *et al.*, 2020**).

I.5.1.2. Autres voies de transmission

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles (**Wölfel *et al.*, 2020**) et le sang des patients infectés (**Zheng *et al.*, 2020**). Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains (**Lamers *et al.*, 2020**), il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés (**Dong *et al.*, 2020**). Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit (**Zheng *et al.*, 2020**).

I.5.1.3. Transmission indirecte

La transmission de virus à partir de surfaces sèches contaminées est avérée de longue date, y compris l'auto-inoculation des muqueuses buccales, nasales et oculaires par les mains ayant touché ces surfaces. La survie de SARS-CoV-2 sur surface a été étudiée par projection d'une solution contenant le virus sur diverses surfaces ; à divers temps, chaque surface a été frottée à l'aide d'un coton tige qui a servi à infecter des cellules en culture (pouvoir infectieux). Le virus reste viable et donc infectant jusqu'à 72 h sur le plastique, mais avec une diminution du titre infectieux d'un facteur 1259 ; cette même chute du titre sera atteinte en 48 h sur un objet acier inoxydable dans les conditions expérimentales retenues. Sur une surface de cuivre, on ne

retrouve pas de SARS-CoV-2 viable après 4 h, alors qu'il faudra attendre 24 h pour obtenir le même résultat sur du carton.

Une autre étude très récente montre que les faces interne et externe des masques de protection peuvent être contaminées pendant plusieurs jours par le virus SARS-CoV-2. (**Pellat *et al.*, 2020**).

I.6. Période d'incubation du SARS-CoV-2

C'est l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé de Covid-19 et la date d'apparition des signes cliniques, notion importante pour déterminer la durée de l'isolement afin de contrôler la propagation de l'infection. La période d'incubation varie de deux à quatorze jours (médiane cinq jours). Or, l'étude de Guan *et al.*, réalisée sur un large échantillon, a suggéré une moyenne de trois jours, avec une extrême arrivant à 24 jours. (**Backer *et al.*, 2020**).

Pendant le délai d'incubation, le sujet peut être contagieux : il peut être porteur du virus avant l'apparition des symptômes ou à l'apparition de signaux faibles. (**Leboyer, 2021**)

I.7. Durée de la maladie et guérison

Depuis le 22 février 2021, les personnes testées positives à la Covid-19 ou symptomatiques doivent s'isoler pendant 10 jours à partir de la date des premiers symptômes. En cas de fièvre persistante, l'isolement est prolongé de 48 heures après la disparition de la fièvre. Les sujets asymptomatiques testés positifs doivent s'isoler pendant 10 jours à partir du jour du prélèvement positif.

Il est à ce jour difficile d'en donner les critères de guérison. La définition officielle de la guérison est le retour du patient à l'état général dans lequel il était avant de tomber malade. 60 À 70% environ des formes symptomatiques de Covid-19 guérissent en peu de temps, soit une semaine à dix jours. Cela signifie que les personnes concernées ne présentent plus de symptômes de la maladie et s'en sortent sans séquelles.

Les personnes qui continuent d'avoir des symptômes même après l'épisode principal ne sont pas considérées comme guéries. Elles ne sont plus contagieuses, n'ont plus le virus dans l'organisme mais on ne peut pas dire qu'elles sont guéries car les symptômes persistent, plusieurs semaines voire plusieurs mois. Une partie de ces symptômes sont séquellaires, d'autres sont moins bien compris actuellement. Ce sont les personnes souffrant de covid long Elles vont nécessiter une prise en charge spécifique. (**Iglesias *et al.*, 2020**).

I.8. Symptômes cliniques

Une étude récente dirigée par l'équipe du professeur Nan-Shan Zhong, sur un échantillon de 55 924 cas confirmés en laboratoire, a révélé que les manifestations cliniques courantes étaient la fièvre (88,7%), la toux (67,8%), la fatigue (38,1%), la production d'expectorations ou flegme épais des poumons (33,4 %), essoufflement (18,6%), maux de gorge (13,9%) et maux de tête (13,6%); douleurs osseuses ou articulaires 15%. De plus, une partie des patients ont manifesté des symptômes gastro-intestinaux, avec diarrhée (3,8%) et vomissements (5,0%) Toux de sang: 1%; Yeux gonflés: 1%.

Les manifestations cliniques étaient cohérentes avec les données précédentes de patients dans la province du Hubei (**Chen *et al.*, 2020**). La fièvre et la toux étaient les symptômes dominants alors que les symptômes respiratoires supérieurs et les symptômes gastro-intestinaux étaient rares, suggérant les différences de tropisme viral par rapport au SARS-CoV , MERS-CoV et à la grippe. Les personnes âgées et les personnes atteintes de troubles sous-jacents (Hypertension, bronchopneumopathie chronique obstructive, diabète, maladies cardiovasculaires) ont rapidement décompensées sur un syndrome de détresse respiratoire aiguë associé à un choc septique, suivie d'une acidose métabolique difficile à corriger avec un trouble de la coagulation, entraînant même la mort (**Huang *et al.*, 2020**).

Les résultats des examens de laboratoire, chez la plupart des patients présentaient un nombre de globules blancs normal ou diminué et une lymphocytopenie (**Chen *et al.*, 2020**). Mais chez les patients sévèrement atteints, les taux de neutrophiles, de D-dimère, d'urée sanguine et de créatinine étaient significativement plus élevés, et le nombre de lymphocytes a continué de diminuer. De plus, les facteurs inflammatoires (interleukine (IL) -6, IL-10, facteur de nécrose tumorale α (TNF- α)) augmentent, traduisant l'état immunitaire des patients (**Huang *et al.*, 2020**).

I.9. Caractéristiques de la population infectée par le SARS-CoV-2

Les études menées à Wuhan ont montré que la majorité des patients atteints de Covid-19 sont des hommes adultes, Cette dominance masculine est possiblement expliquée par la fréquence plus élevée de facteurs de risques de sévérité de la maladie dans la population masculine. Les principales comorbidités retrouvées dans la population étudiée étaient l'hypertension artérielle (HTA) (15 à 30 %), le diabète (7,4–19 %) et les pathologies vasculaires (2,5–8 %). Les fumeurs représentaient 6 à 12, 6 % des patients hospitalisés. (**Zhou *et al.*, 2020**; **Wu *et al.*, 2020**).

L'atteinte des enfants est moins fréquente et moins grave, néanmoins des auteurs ont décrit l'atteinte des nourrissons moins d'un mois (**Guan *et al.*, 2020**; **Verity *et al.*, 2020**).

La fatigue intense ou asthénie liée à la covid-19 est moins souvent observée chez les sujets jeunes. Le symptôme de la perte d'odorat et celui de la diminution ou perte du goût sont plus fréquents lors des formes légères, mais ne sont pas forcément plus présents chez les enfants. (Falgarone, 2021).

I.10. Infection à SARS-CoV-2 chez la femme enceinte

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 COVID-19. 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.

Les travaux révèlent que les manifestations cliniques les plus courantes étaient la fièvre pour 40% ainsi que la toux pour 39% d'entre elles. Cependant, les chercheurs ont constaté que les femmes enceintes étaient moins susceptibles que les femmes non enceintes de signaler des symptômes de fièvre et de douleurs musculaires. Elles étaient toutefois plus à risque d'avoir besoin d'une admission dans une unité de soins intensifs dans le cas où elles développaient une forme grave de la maladie, et plus à risque d'accoucher prématurément.

On a peu de données concernant la possible transmission de l'infection de la mère au fœtus ou au nouveau-né par "transmission verticale" (avant, pendant ou après l'accouchement). Aucune étude n'a rapporté de preuve de la présence de virus dans le lait maternel des femmes infectées, les tests effectués sur le lait de 6 femmes infectées ont tous été négatifs. (Bême, 2021)

II. Immunité et réinfection

Il a été démontré que le SRAS-CoV-2 perturbe les réponses immunitaires normales, entraînant une altération du système immunitaire et des réponses inflammatoires incontrôlées chez les patients sévères et critiques atteints de COVID-19. Ces patients présentent une lymphopénie, une activation et un dysfonctionnement des lymphocytes, des anomalies des granulocytes et des monocytes, des taux élevés de cytokines et une augmentation des immunoglobulines G (IgG) et des anticorps totaux. Les schémas immunitaires de COVID-19 sont schématisés sur la **Figure 08**. (Li *et al.*, 2020)

II.1. La lymphopénie

La lymphopénie est une caractéristique clé des patients atteints de COVID-19, en particulier dans les cas graves. Les patients atteints de COVID-19 sévère sont plus susceptibles de présenter une lymphopénie à l'admission, ce qui indique un prédicteur significatif pour les patients sévères. Les patients présentent également une réduction marquée du nombre de cellules CD4+ T, CD8+ T, NK et B. Les pourcentages de lymphocytes étaient inférieurs à 20 % dans les

cas graves. Une analyse plus poussée a montré une diminution significative du nombre de cellules T, en particulier de cellules T CD8⁺ dans les cas graves par rapport aux cas bénins. Fait intéressant, le nombre de cellules B se situe dans la plage normale indiquant que les cellules B altérées ne sont pas aussi importantes que les cellules T ou NK altérées. (Li *et al.*, 2020)

Ces données indiquent que la lymphopénie peut être utilisée comme indicateur de la gravité de la maladie et du pronostic des patients atteints de COVID-19.

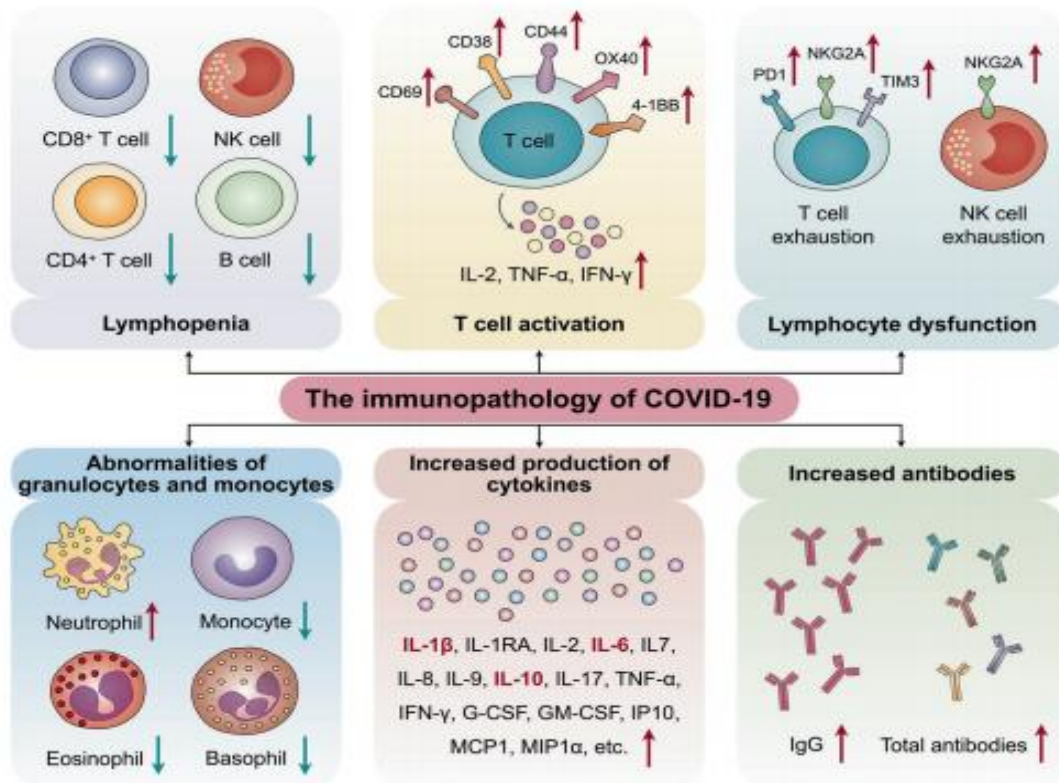


Figure 08 : L'immunopathologie du COVID-19. (Li *et al.*, 2020)

II.2. Activation et dysfonctionnement des lymphocytes

L'activation des lymphocytes T a été étudiée dans certains cas de COVID-19. Dans une étude portant sur 128 échantillons de convalescence, la réponse des lymphocytes T CD8⁺ s'est produite plus fréquemment que la réponse des lymphocytes T CD4⁺. De plus, les cellules T spécifiques du virus des cas graves présentaient un phénotype de mémoire centrale et des niveaux élevés d'interféron (IFN)- γ , de facteur de nécrose tumorale (TNF)- α et d'interleukine (IL)-2 par rapport à celui du groupe léger. CD69, CD38 et CD44 sont fortement exprimés sur les cellules T CD4⁺ et CD8⁺ des patients atteints de COVID-19 par rapport aux témoins sains. De plus, l'expression d'OX40 et 4-1BB, molécules clés pour favoriser l'expansion clonale et amorcer les réponses immunitaires, est remarquablement augmentée, en particulier chez les patients sévères, indiquant que les cellules T sont susceptibles d'être activées chez les patients atteints de

COVID-19. Une autre étude a également démontré que les cellules T CD4+ et CD8+ activées sont présentes dans le sang avant le soulagement des symptômes. (Li *et al.*, 2020)

De plus, les cellules T chez les patients atteints de COVID-19 présentent des phénotypes d'épuisement. Les niveaux de protéine de mort cellulaire programmée et de domaine d'immunoglobuline des cellules T et de domaine de mucine-3 sur les cellules T CD8+ sont augmentés dans les stades manifestement symptomatiques par rapport au stade prodromique, et les niveaux de pointe sont détectés dans des conditions sévères. De plus, l'expression du récepteur membre de la sous-famille des cellules tueuses de type lectine sur les lymphocytes cytotoxiques, y compris les cellules T NK et CD8+, est élevée. Ainsi, des niveaux d'épuisement élevés et une diversité fonctionnelle réduite des cellules T peuvent prédire une progression sévère chez les patients atteints de COVID-19. (Li *et al.*, 2020)

II.3. Anomalies des granulocytes et des monocytes

Le nombre de granulocytes et de monocytes est également anormal chez les patients atteints de COVID-19. Les neutrophiles et le rapport neutrophiles/lymphocytes, indicateurs généralement importants pour les cas graves et les résultats cliniques médiocres, sont significativement plus élevés chez les patients sévères que chez les patients non sévères. Dans une autre étude, 38 % des 99 cas de Wuhan présentaient une augmentation des taux de neutrophiles. Pendant ce temps, un pourcentage réduit d'éosinophiles, de basophiles et de monocytes a été observé chez les patients sévères. (Li *et al.*, 2020)

II.4. Augmentation de la production de cytokines

L'augmentation de la production de cytokines est une autre caractéristique clé du COVID-19 sévère. La plupart des cas graves de COVID-19 présentent une augmentation extrême des cytokines inflammatoires, notamment IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF), facteur de stimulation des colonies de macrophages granulocytaires (GM-CSF), protéine 10 inductible par l'interféron (IP10), protéine chimiotactique des monocytes 1 (MCP1), protéine d'inflammation des macrophages-1 α , IFN- γ et TNF- α représentant une « tempête de cytokines ». En particulier, IL-1 β , IL-6 et IL-10 sont les trois cytokines les plus élevées dans les cas graves. Une étude a également montré que les niveaux de cytokines, y compris IL2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α et IFN- γ , sont élevés dans les cas graves et critiques de COVID-19, en particulier IL-6 et IL-10, qui a montré une augmentation spectaculaire des niveaux.

Chez les patients non sévères, les taux de cytokines, notamment IL-1 β , IL-1RA, IL-2R, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IFN- γ , TNF- α , G-CSF, GM-CSF, IP10, MCP1, sont également

régulés positivement dans le sang mais sont significativement inférieurs à ceux des patients sévères. (Li *et al.*, 2020)

II.5. Augmentation des anticorps

La détection d'anticorps spécifiques au SRAS-CoV-2 (IgM et IgG) combinée à des dosages d'acides nucléiques fournit la base du diagnostic COVID-19. Fait intéressant, Zhang et al ont découvert qu'une réponse IgG accrue est étroitement associée à la gravité de la maladie, indiquant un marqueur complémentaire simple pour distinguer les cas graves des cas non graves. Une autre étude a également montré que moins de 40 % des patients présentaient des anticorps au cours des 7 premiers jours de la maladie, qui augmentent ensuite rapidement à 100 % au jour 15 après le début de la maladie. Un titre plus élevé d'anticorps totaux était indépendamment associé à un pire résultat clinique des patients atteints de COVID-19 et était significativement plus rapide que celui des IgM et IgG. (Li *et al.*, 2020)

Dans une autre étude, dans les 19 jours suivant l'apparition des symptômes, 100 % des patients ont été testés positifs pour les IgG antivirales. Nicol et al. ont rapporté que la sensibilité pour la détection des IgG, > 14 jours après l'apparition des symptômes, était de 100 %, et la spécificité était également excellente pour les IgG ; cependant, la spécificité était significativement différente entre IgA (78,9 %) et IgM (95,8 %). (Li *et al.*, 2020)

The background features a decorative graphic consisting of three concentric circles in shades of pink, arranged vertically. Two thin pink lines intersect at the center of the circles, forming a V-shape that points downwards. The circles are positioned in the upper right and lower right areas of the page.

Chapitre 03

I. Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2

L'utilisation des tests diagnostiques pour l'identification des personnes présentant une infection causée par le virus SARS CoV 2 a été primordiale pour le contrôle de l'épidémie mondiale qui a débuté à la fin de l'année 2019. Cette dernière continue à toucher une bonne partie du globe. Dans quelques pays, l'utilisation de ces tests à grande échelle a été la pierre angulaire du succès des stratégies de confinement. Dans d'autres, où la capacité de tests est limitée, une stratégie de priorisation de l'utilisation de ces tests pour un groupe de personnes a été adoptée. Les tests diagnostiques ne cessent d'évoluer et la compréhension de la nature de ces tests, de l'indication de leur utilisation et de l'interprétation des résultats obtenus, est d'une importance capitale.

Vu la non spécificité des symptômes cliniques liés au COVID19, le diagnostic de ce dernier repose sur des outils radiologiques (Tomodensitométrie) et biologiques. Ces derniers peuvent être directs basés sur l'identification du virus en détectant l'ARN viral (Diagnostic moléculaire) ou les protéines virales (Tests antigéniques), ou indirects basés sur la détection des anticorps anti SARS CoV2 développés après l'infection (Tests sérologiques). (**Berkani et al., 2020**)

I.1. Tests de diagnostic direct de l'infection à SARS-CoV-2

I.1.1. Tests d'amplification des acides nucléiques (Taan)

Trois des défis majeurs du diagnostic moléculaire sont **(a)** de détecter de petites quantités d'ARN viral pour réduire le nombre de faux négatifs, **(b)** de différencier le signal positif parmi différents pathogènes pour diminuer le nombre de faux positifs et **(c)** avoir un débit important, afin de tester rapidement un grand nombre de patients avec la meilleure fiabilité. Des tests moléculaires et sérologiques ont été comparés au cours de l'épidémie de Sars-CoV-1, montrant une sensibilité et une spécificité accrues pour les méthodes moléculaires. Pour cette raison et compte tenu de la physiopathologie de l'infection à Sars-CoV-2, la PCR en temps réel après transcription inverse (RT-PCR) est le test validé pour le diagnostic précoce chez les patients suspectés d'infection par le SARS-CoV-2 (**Hantz, 2020**).

Il existe différentes stratégies de détection des ARN viraux (tableau III), avec des sensibilités et/ou des TAT (turn-around-time) variables. A ce jour, plus de 370 tests moléculaires commerciaux sont disponibles sur le marché, ce qui rend le choix du biologiste parfois très délicat ne sachant quel est le niveau de validation de chaque test. La grande majorité sont des trousseaux de qRT-PCR nécessitant une extraction d'acides nucléiques préalables et adaptables sur de nombreux thermocycleurs.

Tableau III : Principaux avantages et inconvénient des méthodes de détection moléculaires du SARS-CoV-2. (Hantz, 2020).

Méthodes	Principaux avantages	Principaux inconvénients
rRT-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

rRT-PCR : *real-time reverse transcription polymerase chain reaction*

TMA : *transcription mediated amplification*

TAT : *turn-around-time*

RT-LAMP : *reverse transcription loop-mediated isothermal amplification*

D'autres systèmes sont plus intégrés et donc plus automatisés. Cependant, il faut garder à l'esprit qu'un système automatisé permet certes une meilleure traçabilité et évite de potentielles erreurs humaines mais souvent ne réduit pas le TAT. Quelques systèmes néanmoins présentent les avantages de l'ensemble des systèmes automatisés mais avec un TAT de moins d'une heure. De format simplex ou multiplex, ils permettent d'améliorer la prise en charge des patients, notamment en ce qui concerne les procédures d'isolement mais ils restent cependant difficilement utilisables pour un grand nombre d'échantillons et leur coût est souvent beaucoup plus élevé (Wolters, *et al.*, 2020).

I.1.1.1. Technique de RT-PCR

Différents protocoles ont été proposés pour la détection de l'ARN viral par RT PCR en temps réel. Ces protocoles diffèrent par les gènes viraux détectés. Les premières publications ont montré que le diagnostic était possible en ciblant le gène *spike* (S) du virus avec une bonne spécificité (différenciant le SARS-CoV-2 du SARS-CoV-1), mais une sensibilité limitée (Zhou *et al.*, 2020). La sensibilité a été encore améliorée lors de l'intégration d'autres gènes viraux spécifiques, tels que les gènes *RNA dependant RNA polymerase* (*RdRp*), nucléocapside (N) et enveloppe (E) (Corman *et al.*, 2020). Une comparaison entre tous les gènes ciblés a révélé que les meilleurs résultats ont été obtenus avec les gènes *RdRp* (Chan *et al.*, 2020), et les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) préconisent l'utilisation des gènes *RdRp*, *E*, *N* et *S* dans différentes combinaisons (OMS, 2020).

La RT-PCR a l'avantage de la spécificité qui serait de 100% (il y aurait zéro faux positifs) et de passer de grandes séries en même temps mais demande entre 3 et 6 h pour obtenir le résultat sans compter l'acheminement du prélèvement. (Thabet *et al.*, 2020)

Le test de référence de dépistage du Sars-CoV-2 repose sur la détection de l'ARN viral par RT-PCR sur prélèvements rhino-pharyngés dont les performances seraient meilleures que sur prélèvements oro-pharyngés (figure 09).



Figure 09 : Prélèvement nasopharyngé en vue de la réalisation d'un test diagnostique PCR. (Marty *et al.*, 2020)

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 apparition des symptômes. Elle diminue ensuite lorsque la réponse immunitaire (IgM puis IgG) apparaît (Figure 10). Au-delà de la première semaine, on observe une meilleure détection au niveau des prélèvements profonds et des selles. (Hantz, 2020).

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. Quant aux prélèvements plus profonds (expectorations, lavages broncho-alvéolaires), ils ne peuvent être envisagés qu'en cas d'hospitalisation. 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. (To *et al.*, 2020)

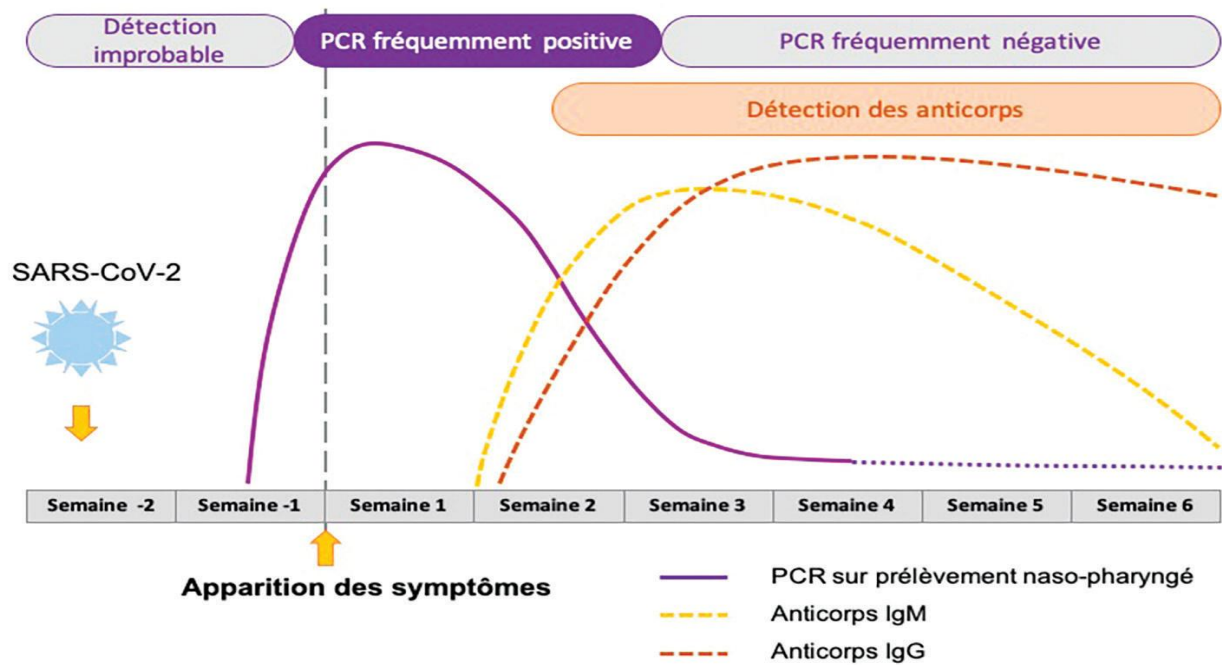


Figure 10 : Cinétique des marqueurs diagnostiques en fonction du stade de l’infection. (Hantz, 2020).

Les étapes de détection de l’infection de covid 19 par PCR-RT sont résumées sur la **figure 11**

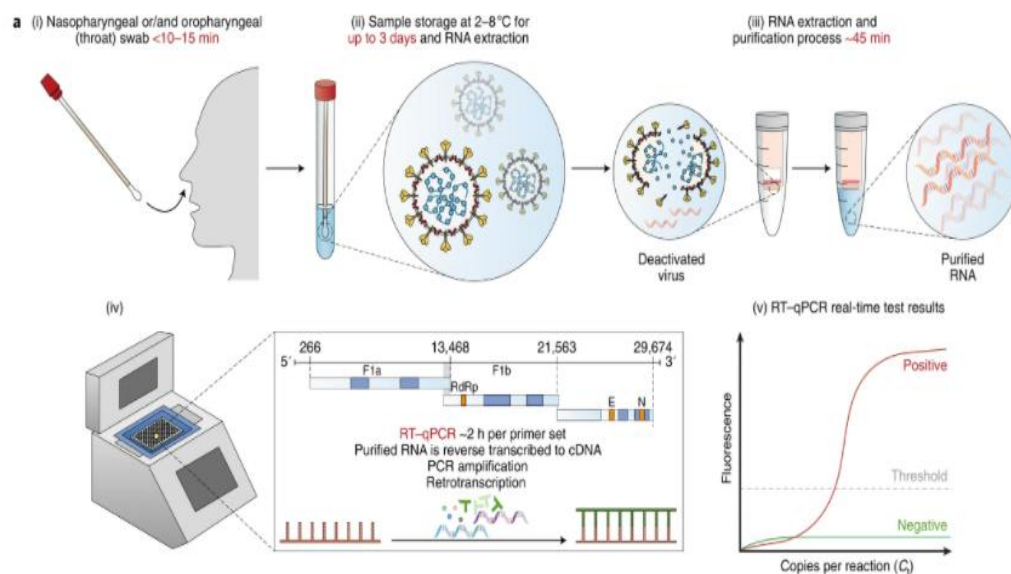


Figure 11 : Les étapes de détection de l’infection de covid 19 par PCR-RT (Wang et al. 2020).

(i) Un écouvillon nasopharyngé recueille des échantillons de patients.

(ii), (iii) L'ARN est extrait de fluides contenant des cellules infectées par le SRAS-CoV-2 et des particules virales libres.

(iv) L'ARN viral récupéré est ensuite rétrotranscrit en ADNc et amplifié pour la détection des acides nucléiques viraux. Les régions conservées des gènes RdRp et E sont les segments viraux subgénomiques amplifiés avec une sonde fluorogène par qPCR.

(v) Les cas positifs dépassent le seuil de détection.

I.1.2. Les tests rapides de détection des antigènes du virus SARS-CoV-2

Plusieurs solutions de **tests antigéniques** rapides permettant la détection d'antigènes sont apparues sur le marché. Le principe repose en général sur l'immunochromatographie avec une lecture qui peut être soit manuelle soit automatisée. Leur principal avantage est le délai de rendu de résultats (environ 10-15 minutes), bien inférieur à la plus rapide des solutions de PCR. Cependant, avec une sensibilité de moins de 70 %, les performances de certains tests de détection d'antigène sont inférieures à celles de la PCR. Ces tests peuvent être néanmoins envisagés dans une stratégie de dépistage des individus contagieux (avec une excrétion virale importante) et pour diagnostiquer plus tôt les clusters. Ce type de test pourrait par ailleurs être largement diffusable auprès des praticiens (doctor test) selon une stratégie de dépistage de première ligne si leur performance s'avère corrélée à la contagiosité des patients. (**Lambert-Niclot *et al.*, 2020**)

Comme pour le PCR, cela se passe dans le nez... Un écouvillon est enfoncé dans chaque narine, est trempé dans un réactif chimique. Il suffit ensuite de déposer quelques gouttes sur la plaquette et de patienter. Comme pour le test de grossesse, le résultat apparaît sous forme de traits. Une barre, négatif, deux barres, positif.

I.1.3. Autres approches

Parallèlement à ces techniques de diagnostic moléculaire, le séquençage et la phylogénie sont essentiels pour l'identification et la confirmation correctes de l'agent viral causal.

Par ailleurs, elles sont également utiles pour établir les liens avec les isolats et séquences précédents, ainsi que pour déterminer, en particulier pendant une épidémie, les mutations nucléotidiques ou d'acides amines et évaluer ainsi la divergence moléculaire. Récemment, ces approches ont permis d'identifier trois situations de recontamination chez des patients ayant développé une Covid-19 plusieurs semaines ou mois auparavant à Hong Kong, au Nevada et en Belgique. (**To *et al.*, 2020; Van Elslande *et al.*, 2021**)

I.2. Tests sérologiques

I.2.1. Cinétique des anticorps

L'un des inconvénients des tests sérologiques est la sensibilité limitée à un stade précoce, lorsque l'hôte n'a pas encore développé d'anticorps spécifiques. Dans le cas spécifique du Sars-CoV-2, les données de la littérature ont montré une production d'anticorps commençant après la première semaine d'infection et généralement détectable à partir de la seconde. Les anticorps de type IgM apparaissent à partir de J7 et les anticorps de type IgG à compter de J10 (**Hantz, 2020**).

La détection de ces anticorps témoigne donc d'une exposition au Sars-CoV-2 mais on ignore à ce jour si la présence de ces anticorps détectés est corrélée à une protection (anticorps neutralisants) et quelle est la durée de persistance de cette protection éventuelle sachant que plusieurs études ont rapporté une décroissance du titre d'anticorps avec le temps. Cette décroissance est variable d'un individu à l'autre et dépend de l'antigène. Une étude a montré que la demi-vie des anticorps anti-nucléoprotéine serait de 52 jours avec 50 % des patients négatifs en six mois tandis que la demi-vie des anticorps anti-*spike* serait de 85 jours. Enfin, les concentrations d'anticorps sont plus faibles pour les asymptomatiques et les paucisymptomatiques que les patients ayant présenté des formes cliniques sévères (différence statistiquement significative pour les IgG ; $p = 0,005$) (Ibarrondo *et al.*, 2020; Zhao *et al.*, 2021)

Le test de référence pour doser les anticorps antiviraux est le test de neutralisation du virus. Il permet de mesurer si les anticorps dans un échantillon de serum peuvent empêcher les cellules sensibles d'être infectées lorsque l'anticorps est mélangé avec une dose d'épreuve standardisée de virus, ce que l'on définit comme un anticorps neutralisant. Cependant, l'utilisation de ce test pour le Sars-CoV-2 nécessite de travailler dans des laboratoires à haute sécurité (NSB3) utilisant des virus infectieux. Une alternative consiste à réaliser un test de neutralisation utilisant des pseudoparticules virales (PV) qui portent la protéine *spike* du Sars-CoV-2. Les dosages de neutralisation des PV peuvent ainsi être effectués à des niveaux de confinement inférieurs mais restent du domaine des laboratoires de recherche de par la technicité à mettre en œuvre (Hantz, 2020).

I.2.2. Test ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)

L'ELISA est une technique de micropuits sur plaque conçue pour détecter et quantifier des substances telles que des peptides, des protéines, des anticorps et des hormones. Le test peut être qualitatif ou quantitatif, et le délai d'obtention des résultats est généralement de 1 à 5 heures.

Dans le cas du SRAS-CoV-2 les puits de plaque sont généralement recouverts d'une protéine virale. S'ils sont présents, les anticorps antiviraux dans les échantillons de patients se lieront spécifiquement, et le complexe anticorps-antigène lié peut être détecté avec un anticorps conjugué supplémentaire pour produire une lecture colorimétrique (Figure 12). Le test ELISA est rapide et a la capacité de tester plusieurs échantillons et est adaptable à l'automatisation pour un débit accru, mais peut être variable en sensibilité (Younes *et al.*, 2020)

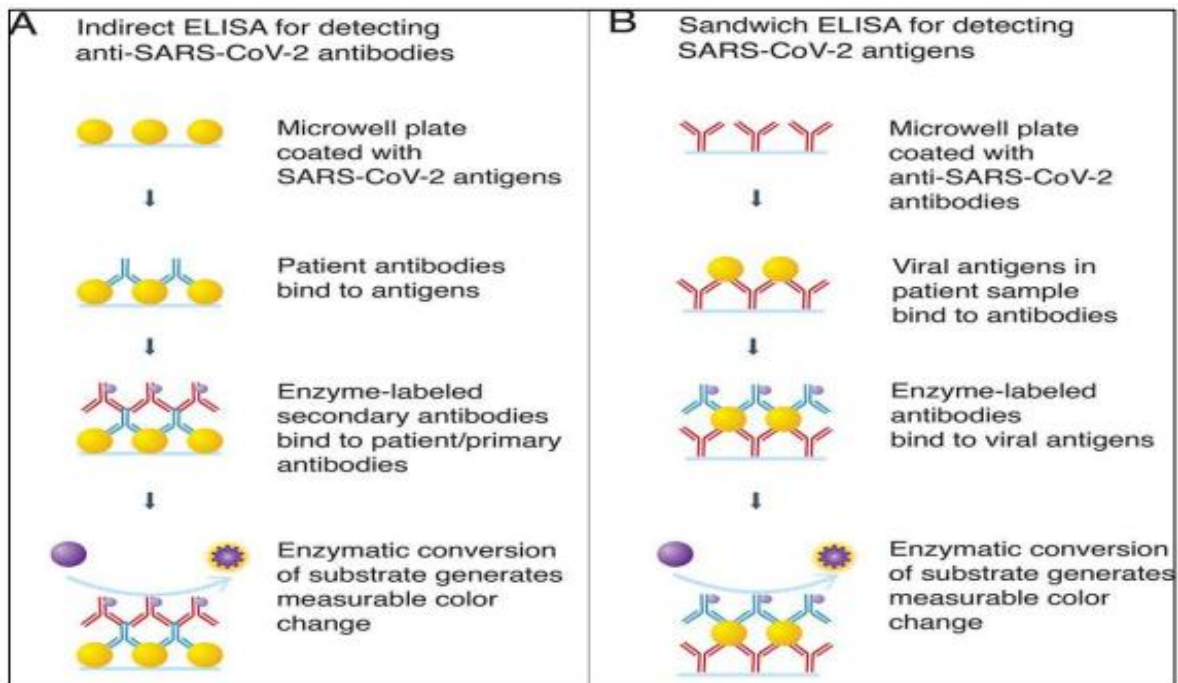


Figure 12 : Test ELISA pour la détection : (a) les anticorps ou (b) les antigènes (**Berkani et al., 2020**)

I.3. Test radiographique

Des tests de diagnostic supplémentaires pour COVID-19 permettent d'affirmer et de surveiller l'infection virale. Le *CXR (Chest X-Ray)* conventionnel possède une sensibilité de près de 60% pour la détection initiale de la maladie pulmonaire liée au COVID-19. Ces anomalies CXR incluent la zone inférieure bilatérale et la consolidation périphériquement prédominante et les opacités floues.

De plus, les tomodensitogrammes montrent un motif de « halo inversé » et des signes d'épaississement septal. Des images scanographiques distinctives illustrent un verre dépoli parenchymateux pulmonaire bilatéral et des opacités pulmonaires consolidées avec une morphologie parfois arrondie et une dispersion pulmonaire marginale (**Figure 13**).

La pénétration pulmonaire avec prédominance périphérique est observée chez les personnes infectées à la fois par le SRAS-CoV et le MERS-CoV. Cependant, la tomodensitométrie thoracique montrant des opacités pulmonaires en verre dépoli et une alliance est plus indicative d'une infection par le SRAS-CoV-2 (**Wang et al., 2020**)

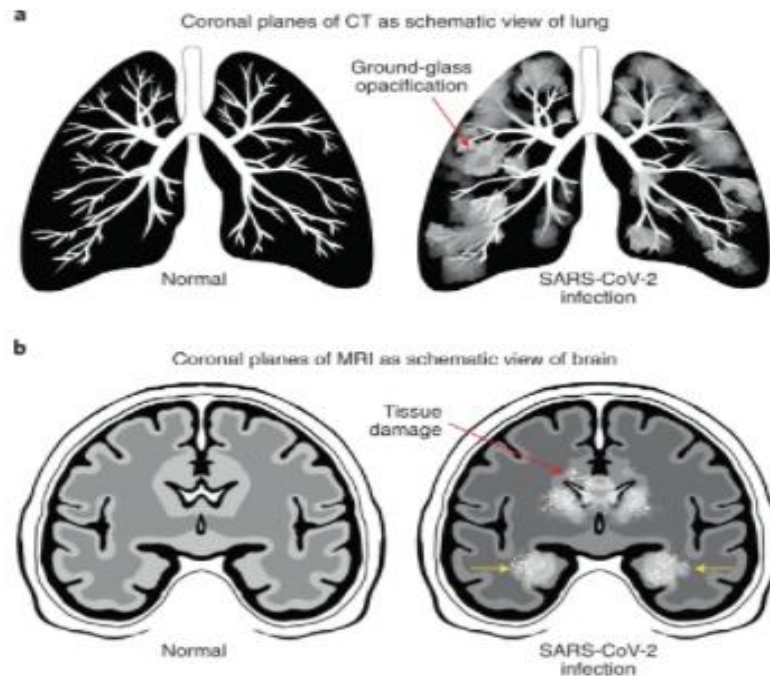


Figure 13 : Comparaison entre le tissu pulmonaire d'une personne non infectée (à gauche) et d'une personne infectée par le SRAS-CoV-2 (à droite) dans une tomodensitométrie représentative. (Wang *et al.*, 2020)

II. Développement des vaccins contre le SARS-CoV-2

Au 12 novembre 2020, selon la liste de l’OMS, plus de 200 candidats vaccins contre l’infection par le SARS-CoV-2 sont en cours de développement, dont 48 sont entrés en phase clinique et, parmi eux, 11 font actuellement l’objet d’essais de phase 3.

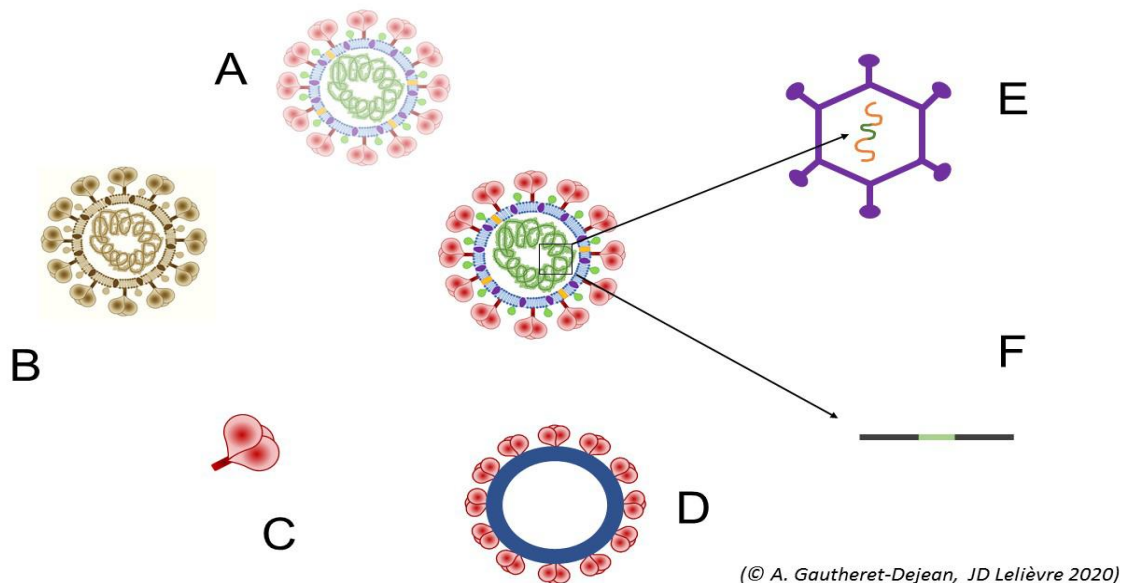


Figure 14 : Les différentes plateformes utilisées dans le cadre du développement des candidats vaccins contre le SARS-CoV-2 (Hantz, 2020).

A : Vaccin vivant atténué B: Vaccin inactivé C: Vaccin protéique D: Virus like particles (VLP) E: Vecteur viral (adénovirus) F: Acide nucléique seul (ADN ou ARN)

Au total, huit plateformes technologiques différentes sont utilisées, dont deux n'ont jamais été à l'origine de vaccins encore commercialisés (vaccins à ADN et à ARN) (**Figure 14**). L'ensemble de ces plateformes comprend : des vaccins utilisant le virus entier (vivants atténués et vaccins inactivés), des vaccins à base de protéines (sous-unités protéiques et vaccins « virus-like particles, VLP »), des vaccins utilisant le matériel génétique viral codant pour certaines protéines (vaccins ARN et ADN et viral répliquatif ou non répliquatif. Parmi les candidats vaccins en phase 3 de développement, on compte 4 vaccins de type vecteur viral non répliquatif, 4 vaccins inactivés, 2 vaccins ARN et 1 vaccin protéique.

Il a été démontré que les anticorps dirigés contre la protéine spike du virus SARS-CoV-1 pouvaient neutraliser le virus et prévenir l'infection. Dès lors, l'immense majorité des vaccins en cours de développement contre le SARS-CoV-2, virus très proche du SARS-CoV-1, contiennent au moins une partie de la protéine spike qui peut être limitée au seul domaine S1 ou au RBD. Il est à noter toutefois que plusieurs équipes pensent qu'il pourrait être intéressant d'inclure des épitopes T dans les vaccins pour déclencher une réponse plus large. Les candidats vaccins reposant sur ce type d'approche sont à un stade très préliminaire de développement

Tableau IV : Principaux vaccins disponibles ou en phase de développement avancé (Tougeron *et al.*, 2021)

Vaccin et laboratoire	Type	Type d'essai	Population	Utilisable chez L'immunodéprimé
Comirnaty®BNT162b2 Pfizer/BioNtech	ARNm	Phase III Approuvé par l'ANSM	Exclusion des patients avec une chimiothérapie en cours (pas de résultat du sous-groupe cancer disponible)	Oui
mRNA-1273 Moderna/NIH	ARNm	Phase III Approuvé par l'ANSM	Exclusion des patients avec une chimiothérapie ou une immunothérapie de plus de 14 jours au cours des 6 derniers mois en cours (pas de résultat du sous-groupe cancer disponible)	Oui
CVnCoV CUREVAC	ARNm	Phase III	Exclusion des patients avec un cancer actif (pas de résultat du sous-groupe cancer disponible)	Oui
AstraZeneca/Université d'Oxford	Adénovirus non réplicatif	Phase III Approuvé par l'ANSM	Exclusion des patients avec un antécédent de cancer sauf si traitement curatif et risque faible de récurrence selon l'investigateur	Oui
Gam-Covid-Vac (Sputnik V®) Russie MH/Gamaleya Research Institute	Adénovirus non réplicatif	Phase III	Exclusion des patients avec un antécédent de cancer	Oui
Ad5-nCoV/Convidecia CanSino Biologics	Adénovirus non réplicatif	Phase III	Exclusion des patients avec un cancer actif (pas de résultat du sous-groupe cancer disponible)	Oui
Merck/Pasteur	Adénovirus réplicatif	Phase III Arrêt du développement		Non
BBIBP-CoV Wuhan Institute of Biological Products / Sinopharm	SARS-CoV2 inactivé	Phase III	Exclusion des patients avec un antécédent de cancer	Oui
BBIBP-CoV Beijing Institute of Biological Products / Sinopharm	SARS-CoV 2 inactivé	Phase III	Exclusion des patients avec un antécédent de cancer	Oui
NVXCoV2373 Novavax	Protéine recombinante	Phase III	Exclusion des patients avec un antécédent de cancer dont la fin de traitement date de moins de 1 an	Oui
CoVLP Medicago/GSK	Virus-like Particles	Phase III	Exclusion des patients avec un antécédent de chimiothérapie anti-cancéreuse de moins de 3 ans	

A decorative graphic featuring three overlapping circles of varying sizes, each composed of concentric rings in shades of pink. The circles are positioned in the upper right and lower right areas of the page. Two thin, light pink lines intersect at the top left, forming a triangular shape that frames the circles.

Conclusion

Conclusion

Les coronavirus constituent une famille de virus dont certains peuvent infecter les humains, entraînant le plus souvent des symptômes bénins de type rhume. Néanmoins, trois épidémies mortelles sont déjà survenues au 21^e siècle, dont celle en cours. Elles impliquent des coronavirus émergents, hébergés par des animaux et soudain transmis à l'homme : les SRAS-CoV et le MERS-CoV.

Alors que l'épidémie liée au coronavirus SARS-CoV-2 s'est propagée dans le monde, la recherche se mobilise pour accélérer la production des connaissances sur ce virus, sur la maladie qu'elle provoque (Covid-19) ainsi que les moyens de la guérir et de la prévenir.

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie respiratoire grave résultant d'une infection par un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2). L'un des problèmes les plus critiques liés au COVID-19 est le taux de propagation élevé, des millions de personnes ont été infectées dans le monde et des centaines de milliers de décès ont été enregistrés jusqu'à présent. Les patients souffraient de différents symptômes comme la fièvre, la toux sèche et la fatigue qui sont légères dans environ 80% des cas, mais la gravité du cas peut évoluer pour développer une détresse respiratoire ou une insuffisance respiratoire, et donc, la nécessité d'une unité de soins intensifs sera augmentée.

La gravité de la maladie est liée à l'âge et aux comorbidités des sujets infectés ; les personnes âgées sont gravement affectées et ont besoin de soins intensifs. La gravité des symptômes est également liée à sa durée, pour les cas bénins, les symptômes peuvent durer 2 semaines tandis que pour les cas graves, ils varient de 3 à 6 semaines. Contact direct avec les cas confirmés sont le principal moyen de transmission de la maladie entre les personnes, car le SRAS-CoV-2 est transmis par l'air expiré et les aérosols. Le diagnostic de COVID-19 se fait par réaction en chaîne polymère (PCR), tomodensitométrie (CT), scanner et prise de sang.

Pour les cas bénins, un traitement de soutien est le seul choix comprenant des antibiotiques, des vitamines, des oligo-éléments et des antipyrétiques, tandis que pour ceux souffrant de détresse respiratoire, l'oxygénothérapie avec ou sans ventilation mécanique doit être instaurée et individualisée selon chaque cas.

L'Algérie est confrontée à une troisième vague de Covid-19, qui se traduit par une pénurie d'oxygène pour les particuliers et certains hôpitaux en raison de problèmes de gestion des stocks et de distribution. Un peu partout, des bénévoles s'organisent pour soulager les malades. Selon les chiffres officiels, communiqués par le ministère de la santé le 5 août, le

total des cas confirmés de coronavirus s'élève à 177 963, celui des décès à 4 441 cas, alors que le nombre des patients guéris est passé à 119 152.

The background features a decorative graphic consisting of three concentric circles in shades of pink, arranged in a vertical line. Two thin, light pink lines intersect at the top center, forming a V-shape that frames the circles. The circles are positioned in the upper right and lower right areas of the page.

Références

Bibliographiques

Références bibliographiques

1. **Alanagreh, L. A., Alzoughool, F., & Atoum, M. (2020).** The human coronavirus disease COVID-19: its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms. *Pathogens*, 9(5), 331.
2. **Backer, J. A., Klinkenberg, D., & Wallinga, J. (2020).** Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Eurosurveillance*, 25(5), 2000062.
3. **Baeck, M., Peeters, C., Cuvelier, M., Famerée, L., Harkemanne, E., Ickx, F., ... & Herman, A. (2020).** Manifestations cutanées associées au COVID-19. *Louvain médical*, 139, 247.
4. **Bême D. (2021).** Incidence de la COVID-19 sur les issues de grossesse: examen systématique et méta-analyse. *CMAJ*, 193(22), E813-E822.
5. **Berkani, L. M., Belaid, B., & Djidjik, R. (2020).** COVID-19: Outils diagnostiques au laboratoire. *Revue Algérienne d'allergologie*. Vol, 5(01), 2543-3555.
6. **Bonnin, A. (2018).** Caractérisation de la protéine S du coronavirus humain 229E (Doctoral dissertation, Université du Droit et de la Santé-Lille II).
7. **Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., & Richier, Q. (2020).** COVID-19: physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de médecine interne*, 41(6), 375-389.
8. **Bos, E. C., Luytjes, W., Van Der Meulen, H., Koerten, H. K., Spaan, W. J. (1996).** The production of recombinant infectious DI-particles of a murine coronavirus in the absence of helper virus. *Virology*, 218(1), 52-60.
9. **Cao, Y., Liu, X., Xiong, L., & Cai, K. (2020).** Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*, 92(9), 1449-1459.
10. **Chan, J. F. W., Kok, K. H., Zhu, Z., Chu, H., To, K. K. W., Yuan, S., & Yuen, K. Y. (2020).** Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 221-236.
11. **Chan, J. F. W., Yip, C. C. Y., To, K. K. W., Tang, T. H. C., Wong, S. C. Y., Leung, K. H., ... & Yuen, K. Y. (2020).** Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/HeI real-time reverse transcription-PCR assay validated in vitro and with clinical specimens. *Journal of clinical microbiology*, 58(5), e00310-20.

12. **Chen, H., Guo, J., Wang, C., Luo, F., Yu, X., Zhang, W., ... & Zhang, Y. (2020).** Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The lancet*, 395(10226), 809-815..
13. **Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... & Zhang, L. (2020).** Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*, 395(10223), 507-513.
14. **Cliche J-F. (2020).** Le «facteur humain», angle mort de la lutte contre la COVID-19. *Le soleil*
15. **Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K., ... & Drosten, C. (2020).** Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*, 25(3), 2000045.
16. **Coutard, B., Valle, C., de Lamballerie, X., Canard, B., Seidah, N. G., Decroly, E. (2020).** The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral research*, 176, 104742.
17. **Cui, J., Li, F., Shi, Z. L. (2019).** Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17(3), 181-192.
18. **Daniloski, Z., Jordan, T. X., Ilmain, J. K., Guo, X., Bhabha, G., & Sanjana, N. E. (2021).** The Spike D614G mutation increases SARS-CoV-2 infection of multiple human cell types. *Elife*, 10, e65365.
19. **De Haan, C. A., Rottier, P. J. (2005).** Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. *Advances in virus research*, 64, 165-230.
20. **De Wilde, A. H., Snijder, E. J., Kikkert, M., & van Hemert, M. J. (2017).** Host factors in coronavirus replication. *Roles of host gene and non-coding RNA expression in virus infection*, 1-42.
21. **De Wit, E., Van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016).** SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 14(8), 523.
22. **Dong, L., Tian, J., He, S., Zhu, C., Wang, J., Liu, C., & Yang, J. (2020).** Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *Jama*, 323(18), 1846-1848.
23. **El Boussadani, B. A. D. R. E., Benajiba, C., Aajal, A., Brik, A. A., Ammour, O., El Hangouch, J., ... & Raissuni, Z. (2020).** Pandémie COVID-19: impact sur le système cardiovasculaire. Données disponibles au 1er avril 2020. In *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* (Vol. 69, No. 3, pp. 107-114). Elsevier Masson.

24. **Falgarone Z, (2021).** Covid-19 chez les enfants : contagion, immunité, symptômes. *Qare* 15-17,9
25. **Gilbert, A., Piazza, J., Szeceł, J., Ancion, A., Gensburger, M., Lopez Iglesias, R., ... & Ghuysen, A. (2020).** Gestion des admissions aux urgences durant la pandémie de COVID-19 au sein du CHU de Liège: Apport d'un centre de tri avancé. *Revue Médicale de Liège*, 75 (Supplement), S11-S17.
26. **Guan, W., Liang, W., Zhao, Y., Liang, H. R., Chen, Z. S., Li, Y. M., & He, X. (2020).** Comorbidity and its impact on 1,590 patients with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis. *medRxiv*. Epub ahead of print, 27.
27. **Hantz, S. (2020).** Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2: stratégies et interprétation des résultats. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020(526), 48-56.
28. **Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020).** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.
29. **Ibarrondo, F. J., Fulcher, J. A., Goodman-Meza, D., Elliott, J., Hofmann, C., Hausner, M. A., ... & Yang, O. O. (2020).** Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(11), 1085-1087.
30. **Iglesias A, Le Flohic Y. (2021).** Guérison et Covid : au bout de combien de temps ? *Option/Bio*, 32(629), 10.
31. **Juckel, D., Dubuisson, J., & Belouzard, S. (2020).** Les coronavirus, ennemis incertains. *médecine/sciences*, 36(6-7), 633-641.
32. **Lam, T. T. Y., Jia, N., Zhang, Y. W., Shum, M. H. H., Jiang, J. F., Zhu, H. C., Cao, W. C. (2020).** Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 583(7815), 282-285.
33. **Lambert-Niclot S., Cuffel A., Le Pape S. (2020).** Evaluation of a Rapid Diagnostic Assay for Detection of Sars-CoV-2 Antigen in Nasopharyngeal Swabs. *J Clin Microbiol.*; 58(8):e00977–e00980.
34. **Lamers, M. M., Beumer, J., van der Vaart, J., Knoops, K., Puschhof, J., Breugem, T. I., ... Clevers, H. (2020).** SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*, 369(6499), 50-54.
35. **Leboyer L. (2020).** Incubation et Covid : quand ? Quelle durée ? [en ligne], <https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/incubation-covid-duree>

36. **Lescure, F. X., Bouadma, L., Nguyen, D., Parisey, M., Wicky, P. H., Behillil, S., ... & Yazdanpanah, Y. (2020).** Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), 697-706.
37. **Li Yang, Shasha Liu, Jinyan Liu, Zhixin Zhang, Xiaochun Wan, Bo Huang, Youhai Chen & Yi Zhang, (2020).** COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics *Nat. Rev. Immunol.*5, 917–927
38. **Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., & Lu, S. (2020).** Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of pharmaceutical analysis*, 10(2), 102-108.
39. **Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... Tan, W. (2020).** Caractérisation génomique et épidémiologie du nouveau coronavirus 2019 : implications pour les origines du virus et la liaison aux récepteurs. *La lancette* , 395 (10224), 565-574.
40. **Maréchal J. (2020).** SARS-Cov2 et COVID-19 : Cette infection est-elle dangereuse ? *The Pan African Medical Journal*, 36, 176-176.
41. **Marty, F. M., Chen, K., & Verrill, K. A. (2020).** How to obtain a nasopharyngeal swab specimen. *The New England journal of medicine*, 382(22), e76.
42. **Marty, F. M., Chen, K., & Verrill, K. A. (2020).** How to obtain a nasopharyngeal swab specimen. *The New England journal of medicine*, 382(22), e76.
43. **Menachery, V. D., Yount, B. L., Debbink, K., Agnihothram, S., Gralinski, L. E., Plante, J. A. Baric, R. S. (2015).** A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nature medicine*, 21(12), 1508-1513.
44. **Neuman, B. W., Chamberlain, P., Bowden, F., & Joseph, J. (2014).** Atlas of coronavirus replicase structure. *Virus research*, 194, 49-66.
45. **Organisation mondiale de la Santé (OMS). (2020).** Dépistage en laboratoire des cas suspects d'infection humaine par le nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV): lignes directrices provisoires, 17 janvier 2020.
46. **Organisation mondiale de la Santé. (2021).** Weekly Bulletin on Outbreak and other Emergencies: Week 35: 23 - 29 August 2021.
47. **Pellat, B., Lorimier, S., & Derruau, S. (2020).** Covid-19, gouttelettes, bio-aérosols, bouche et nez.
48. **Plaçais, L., Richier, Q. (2020).** 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. *La Revue de médecine interne*, 41(5), 308-318.

49. Sallard, E., Halloy, J., Casane, D., van Helden, J., & Decroly, É. (2020). Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus. *médecine/sciences*, 36(8-9), 783-796.
50. Singh, D., Soojin, V. Y. (2021). On the origin and evolution of SARS-CoV-2. *Experimental et Molecular Medicine*, 1-11.
51. Thabet, L., Mhalla, S., Hannachi, N., Dhaouadi, H., Msselmeni, S. B., Trabelsi, A., & Hakim, H. K. (2020). Stratégie du Diagnostic virologique du SARS-CoV-2. *Tunis Med*, 98, 304-8.
52. To, K. K. W., Tsang, O. T. Y., Yip, C. C. Y., Chan, K. H., Wu, T. C., Chan, J. M. C., ... & Yuen, K. Y. (2020). Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 841-843
53. To, K. K., Hung, I. F., Ip, J. D., Chu, A. W., Chan, W. M., Tam, A. R., ... & Yuen, K. Y. (2020). COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*.
54. Van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., ... Munster, V. J. (2020). Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England journal of medicine*, 382(16), 1564-1567.
55. Van Elslande, J., Vermeersch, P., Vandervoort, K., Wawina-Bokalanga, T., Vanmechelen, B., Wollants, E., ... & Maes, P. (2021). Symptomatic severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) reinfection by a phylogenetically distinct strain. *Clinical Infectious Diseases*, 73(2), 354-356.
56. Velavan, T. P., & Meyer, C. G. (2020). The COVID-19 epidemic. *Tropical medicine & international health*, 25(3), 278.
57. Verity, R., Okell, L. C., & Dorigatti, I. (2020). Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis (vol 20, pg 669, 2020).
58. Wang, D. et al. (2020). .Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J. Am. Med. Assoc.* 323, 1061–1069
59. Wang, X., Xu, W., Hu, G., Xia, S., Sun, Z., Liu, Z., ... & Lu, L. (2020). SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cellular*
60. Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., ... Wendtner, C. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581(7809), 465-469.

61. Wolters, F., van de Bovenkamp, J., van den Bosch, B., van den Brink, S., Broeders, M., Chung, N. H., ... & Meijer, A. (2020). Multi-center evaluation of cepheid xpert® xpress SARS-CoV-2 point-of-care test during the SARS-CoV-2 pandemic. *Journal of Clinical Virology*, 128, 104426.
62. Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., ... & McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), 1260-1263.
63. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., ... & Song, Y. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 180(7), 934-943.
64. Wu, Y., Ho, W., Huang, Y., Jin, D. Y., Li, S., Liu, S. L., ... Zheng, Z. M. (2020). SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *The Lancet*, 395(10228), 949-950.
65. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. (2020). Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci*. 2020; 16(10): 1686-1697.
66. Younes, N., Al-Sadeq, D. W., Al-Jighefee, H., Younes, S., Al-Jamal, O., Daas, H. I. & Nasrallah, G. K. (2020). Challenges in laboratory diagnosis of the novel coronavirus SARS-CoV-2. *Viruses*, 12(6), 582.
67. Zhao, J., Yuan, Q., Wang, H., Liu, W., Liao, X., Su, Y., ... & Zhang, Z. (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clinical infectious diseases*, 71(16), 2027-2034.
68. Zheng, S., Fan, J., Yu, F., Feng, B., Lou, B., Zou, Q., ... Liang, T. (2020). Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *Bmj*, 369.
69. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 395(10229), 1054-1062.
70. Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... & Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*, 579(7798), 270-273.
71. Zhukova, A., Blassel, L., Lemoine, F., Morel, M., Voznica, J., & Gascuel, O. (2021). Origin, evolution and global spread of SARS-CoV-2. *Comptes Rendus. Biologies*, 344(1), 57-75.

The page features a decorative design with three concentric circles in shades of pink, arranged vertically. Two thin pink lines intersect at the center of the circles, forming an 'X' shape. The circles are positioned in the top right and bottom right corners of the page.

Annexes

Planche 1 : Recommandations aux professeurs en collège et lycée

COVID-19

**RECOMMANDATIONS AUX PROFESSEURS
COLLÈGE ET LYCÉE**

Si je ressens un symptôme évocateur du Covid-19, je ne me rends pas dans l'établissement.



Je porte un masque lorsque je peux me retrouver à moins d'un mètre d'une personne.



Je veille à ce que les élèves portent un masque lorsqu'ils peuvent se retrouver à moins d'un mètre d'une personne (arrivée, sortie et circulation dans la classe).



Je n'ai recours au matériel collectif que s'il peut être désinfecté (par lingettes adaptées par exemple).



J'aère régulièrement la salle de classe.

Planche 2 : Comment se laver les mains

COVID-19

ALERTE CORONAVIRUS COMMENT SE LAVER LES MAINS ?



30
secondes

Se laver les mains à l'eau et au savon pendant 30 secondes est la mesure d'hygiène la plus efficace pour prévenir la transmission de tous les virus.



Frottez-vous les mains,
paume contre paume



Lavez le dos des mains



Lavez entre les doigts



Frottez le dessus des doigts



Lavez les pouces



Lavez aussi le bout des doigts
et les ongles



Séchez-vous les mains avec une
serviette propre ou à l'air libre

Si vous n'avez pas d'eau et de savon, faites la même chose avec du gel hydro alcoolique.

Planche 3 : Bien utiliser son masque

COVID-19

BIEN UTILISER SON MASQUE

Comment mettre son masque



Bien se laver les mains



Mettre les élastiques derrière les oreilles

OU



Nouer les lacets derrière la tête et le cou



Pincer le bord rigide au niveau du nez, s'il y en a un, et abaisser le masque en dessous du menton

Comment retirer son masque



Se laver les mains et enlever le masque en ne touchant que les lacets ou les élastiques



Après utilisation, le mettre dans un sac plastique et le jeter

OU



s'il est en tissu, le laver à 60° pendant 30 min



Bien se laver les mains à nouveau

Le masque est un moyen de protection complémentaire qui ne remplace pas les gestes barrières

Planche 4 : Grands principes de nettoyage

COVID-19

GRANDS PRINCIPES DU NETTOYAGE

Le nettoyage et la désinfection des locaux par un produit virucide est assuré au moins une fois par jour.



Les surfaces fréquemment touchées et les sanitaires sont désinfectés au minimum une fois par jour.



Aération constante des locaux avant et après le nettoyage.



Le matériel collectif est prohibé ou désinfecté après chaque utilisation.



Les usagers veillent particulièrement à maintenir les locaux propres pour soutenir le personnel de nettoyage.

Planche 5 : Distanciation physique

COVID-19

ALERTE CORONAVIRUS

Pour tenir la maladie à distance,
restez toujours à plus d'un mètre
les uns des autres



Vous avez des questions
sur le coronavirus ?

Planche 6 : Gestes barrières

INFORMATION CORONAVIRUS

COVID-19

**PROTÉGEONS-NOUS
LES UNS LES AUTRES**

Se laver régulièrement
les mains ou utiliser une
solution hydro-alcoolique



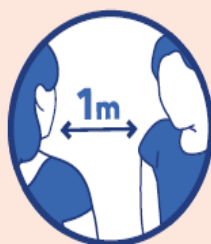
Tousser ou éternuer
dans son coude
ou dans un mouchoir



Se moucher dans
un mouchoir à usage unique
puis le jeter



Eviter
de se toucher
le visage



Respecter une distance
d'au moins un mètre
avec les autres



Saluer
sans serrer la main
et arrêter les embrassades



En complément de ces gestes, porter un masque
quand la distance d'un mètre ne peut pas être respectée

Planche 7 : Conduite à tenir si mon test covid-19 est positif

Mon test COVID-19 est positif

Jour J



Le résultat de mon test est positif
Je suis atteint du COVID-19



Je m'isole à mon domicile
Je porte un masque en présence
d'autres personnes



**Je surveille mon état de santé
et l'apparition de symptômes**
(prise de température quotidienne)



**Si j'ai des difficultés à respirer,
j'appelle immédiatement
le 15 (ou le 114)**

J +1



Je suis contacté pour identifier les personnes
que j'ai pu contaminer (« personnes contact »)

1. Par mon médecin
Personnes-contacts
familiales

2. Par l'Assurance Maladie
Autres personnes-contacts

Je m'isole jusqu'à la guérison



Je suis guéri,
je sors de mon isolement,
je porte un masque

Année universitaire : 2020-2021

**Présenté par : CHEKHRIT Hakima
HARRATH Rania**

Données scientifiques sur le Coronavirus SARS-CoV-2.

Mémoire présente en vue l'obtention du diplôme de Master En Microbiologie appliquée

Le nouveau coronavirus (2019-nCoV), appelé encore le Sars-CoV-2 par le Comité international de taxonomie virale (ICTV), appartient à la famille Coronaviridae (sous-type Coronavirinae et genre bêtacoronavirus). Il a été transmis à l'homme probablement par le pangolin, sur un marché de fruits de mer à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine, en décembre 2019. La découverte d'une pneumonie d'étiologie inconnue a poussé les chercheurs chinois à isoler rapidement l'agent pathogène en janvier 2020. La rapidité de la transmission interhumaine a causé une pandémie.

L'OMS a nommé, le 11 février, la maladie respiratoire provoquée par le Sars-CoV-2 : la Covid-19. Elle est considérée comme urgence de santé publique à portée internationale. En Algérie jusqu'au 18 juin 2021, 133 388 cas avaient été confirmés. 3 571 personnes étaient décédées à cause du virus.

La vitesse de propagation du SARS-CoV-2 a conduit les scientifiques partout dans le monde à mener de nombreuses recherches pour mieux connaître et affronter ce virus redoutable, qualifié par l'OMS d'« ennemi de l'humanité ». Ce mémoire résume les connaissances actuelles virologiques, épidémiologiques et diagnostique sur la Covid-19.

Mots clés : SARS-CoV-2 ; Covid-19 ; Transmission ; Epidémie ; Contagiosité.

The new coronavirus (2019-nCoV), also called Sars-CoV-2 by the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), belongs to the family Coronaviridae (subtype Coronavirinae and genus betacoronavirus). It was transmitted to man probably by the pangolin, at a seafood market in Wuhan, Hubei Province, China, December 2019. The discovery of pneumonia of unknown etiology prompted the researchers Chinese to isolate the pathogen rapidly in January 2020. The speed of transmission human to human caused a pandemic.

On 11 February, WHO named respiratory disease caused by Sars-CoV-2: the Covid-19. It is considered a public health emergency of international concern. In Algeria as of June 18, 2021, 133,388 cases had been confirmed. 3,571 people were died from the virus.

The speed of SARS-CoV-2's spread has driven scientists everywhere in the world world to conduct many research to better know and confront this dreaded virus, labeled by WHO as "the enemy of humanity". This brief summarizes current knowledge virological, epidemiological and diagnostic on Covid-19.

Keywords: SARS-CoV-2; Covid-19; Transmission; Epidemic; Contagiosity.