

Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU



Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques
Département de biologie

Mémoire de fin d'étude
En vue d'obtention du diplôme de MASTER II en Sciences Biologiques
Option : Biologie des Populations et des Organismes

Thème

Etude bibliographique portant sur la COVID-19

Travail réalisé par :

SEMMANI Naoual
TAREB Kahina

Soutenu publiquement : 15/07/2021

Devant le jury composé de :

Présidente	Mme BRAHMI	P.r.	U.M.M.T.O.
Promotrice	Mme BOUGUENOUN I.	M.C.B.	U.M.M.T.O.
Co-Promoteur	Mme AMROUN T.	M.C.B.	U.M.M.T.O.
Examinatrice	M. BOUACEM K.	M.C.A.	

Année universitaire 2020/2021

Remerciement

Avant tout, nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir donné la volonté, le courage et la patience afin d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer nos remerciements,

A notre promotrice M^{lle} BOUGUENOUN IMANE, et notre Copromotrice, M^{me} AMROUN THILALI, pour la patience, la disponibilité et surtout leurs judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion

A M^{me} BRAHMI Karima qui nous a fait l'honneur de présider ce jury

A M. BOUACEM Khelifa d'avoir accepté d'examiner notre travail

A notre M^{me} BRAHMI Karima notre chef de spécialité qui a été toujours derrière nous au cours de notre cursus.

A tous nos camarades de notre promotion pour les beaux moments qu'on a passés ensemble pendant ces cinq ans. Nous ne vous oublierons jamais.

Enfin, à tout ce qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail, profondes estimations

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail ;

À ma très chère mère

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

À la mémoire de mon cher père,

Ce travail est dédié à mon très cher père décédé trop tôt qui m'a toujours soutenue, poussée et motivée dans mes études. J'espère que du monde qui est sien maintenant il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part de sa fille qui a toujours prié pour le salut de son âme que le dieu tout-puissant l'accueille dans son vaste paradis. Je t'aime papa, je sais que tu serais fier de moi si t'étais présent à mes côtés, paix à ton âme.

Que ce travail traduise ma gratitude et mon affection

À mon frère : Hocine,

Et mon très cher frère Rachid, sa femme Fahima et leurs enfants Eline et Aksil.

À mes chères sœurs : Hassiba et Sihem.

Une spéciale dédicace pour ma très chère grand-mère Zohra qui m'a aidé et qui m'a encouragé tous les temps, et à qui je souhaite bonheur, paix et longue vie.

À ma meilleure cousine : Lynda.

À ma meilleure amie Katia ainsi que tous mes ami(e)s particulièrement : Meriem, Imene, Slimane, Mebrake, Massi, Mokrane, Hessane, Yanis, Nina, ALdjia, Moh.M, Souad, qui m'ont toujours aidé, et à qui je souhaite plus de succès.

Une spéciale dédicace pour ma binôme Kahina et sa famille.

À tous mes enseignants.

À toute la promotion master 2 Biologie des populations et des organismes de 2020/2021.

Enfin, je le dédie chaleureusement à tous ceux qui me connaissent et m'aiment.

NAOUEL

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail ;

À ma Mère,

Tu m'as donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir.

Tout ce que je peux t'offrir ne pourra exprimer l'amour et la reconnaissance que je te porte.

En témoignage, Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

je t'offre ce modeste travail pour te remercier pour tes sacrifices et pour l'affection dont tu m'as toujours entourée.

À mon Père,

L'épaule solide, l'ail attentif, compréhensif et la personne la plus digne de mon estime et de mon respect. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes sentiments,

Que dieu vous protèges mes chers parents et vous procure santé et longue vie.

À la mémoire de ma grand-mère

Ce travail est dédié à ma très chère grand-mère qui a été une source de motivation dans ma vie et toujours à mes côtés avec ses encouragements. J'espère que, du monde qui est sien maintenant, elle apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part de sa petite fille qui a toujours prié pour le salut de son âme. Dieu t'accueille dans son vaste paradis Je t'aime ma chérie je sais que tu serais fier de moi si t'étais présente à mes côté paix à ton âme.

À Mes chères copines Dalia, Amel, Siham et Taous ainsi que mes amis moh et amirouche kacel

Merci pour votre soutien et vos encouragements et je vous souhaite beaucoup de succès dans la vie

Une spéciale dédicace pour ma binôme Naouel et sa famille

À tous mes enseignants

À toutes la promotion master 2 Biologie des populations et des organismes de 2020/2021.

En fin, je le dédie chaleureusement à tous ceux qui me connaissent et m'aiment

KAHINA

Figure 1 : Schéma montrant les voies aériennes supérieures	4
Figure 2 : Le pharynx vu antérieure et postérieure.....	5
Figure 3 : Cavité pulmonaire.....	8
Figure 4 : Sacs alvéolaires et alvéoles	9
Figure 5 : Processus d'émergence d'une zoonose.....	13
Figure 6 : Cycles de transmission du SARS-CoV-2 de l'animale à l'homme	17
Figure 7 : Classification des coronavirus humains	18
Figure 8 : Représentation schématique tridimensionnelle du coronavirus	19
Figure 9 : Organisation génomique du SARS-CoV-2.....	20
Figure 10 : Cycle de réplication du virus SARS-CoV-2 chez l'homme.....	21
Figure 11 : Représentation schématique des différents modes de transmission du SARS-CoV-2.....	24
Figure 12 : Pharmacologie du système rénine angiotensine aldostérone.....	27
Figure 13 : Facteurs incriminés dans l'hyper inflammation suite à l'infection par le virus SARS-CoV-2.....	28
Figure 14 : Effecteurs de l'immunité adaptative au SARS-CoV-2.....	30
Figure 15 : Exemple d'un test rapide d'immunochromatographie	38
Figure 16 : Etapes de la PCR	40
Figure 17 : Les cibles thérapeutiques antivirales	42
Figure 18 : Les sept stratégies explorées en tant que vaccins contre la maladie à coronavirus 2019.....	43

Tableau 1 : Virus des voies respiratoires de l'homme..... 14

Tableau 2 : les signes biologiques et radiologiques..... 35

Liste des abréviations

ACE2: Angiotensin-Converting Enzyme 2

ACOV: Avian coronavirus

ADN/DNA: Acide désoxyribonucléique

AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ALAT: Alanine aminotransférase

ARN/RNA: Acide ribonucléique

ARNm sg: Acide Ribonucléique messenger subgénomique

ARNm: Acide Ribonucléique messenger

ASAT: Aspartate aminotransférase

AVC: Accident vasculaire cérébral

CD4: Cellule dendrétique 4

CD8: Cellule dendrétique 8

CoV: Coronavirus

COVID: Coronavirus disease

COVID-19: Coronavirus disease 2019

CQ: Contrôle qualité

CRP: Protéine C réactive

CTR: Complexe de transcription/réplication

Da : Dalton(unité de mesure)

E: Protéine de l'Enveloppe

ECP: Effet cytopathique

EHPAD: Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

Fc: Flow Cellule

FFPI: Felteringfacepiece type 1.

FiO₂: Fraction inspirée en Oxygène.

GI: Gastro-intestinale

G/GM-CSF: Granulocytes-macrophage colony-stimulating factor

HAS: Haute autorité de santé

HCOV: Human Coronavirus

HCOV-229E: Human Coronavirus 229E

HCoV-HKUI: Human Coronavirus HKUI

HCoV-NL63: Human Coronavirus NL.63

HCoV-OC43: Human Coronavirus OC43

HTA: Hyper Tension Artériel

Huh: Human hepatic

IFN: Interféron

IMRB: Institut Mondor de Recherche Biomédical

INSPQ: Institut National de Santé public de quebec

IRSA: Syndrome d'insuffisance respiratoire aigue

kb: kilobases

LBA: Lavage broncho alvéolaire

LDH: Lactate déshydrogénases

MCP-1: Monocyte chemoattractantprotein

MERS-CoV: Middle East respiratory syndrome Coronavirus

MIP 1a: Macrophage inflammatoryprotein 1 alpha

N: Nucléocapside

n2019 cov : Nouveau coronavirus 2019

NSB3: Niveau sécurité biologique 3

nsp: Non structural protéine

OIE: Office International des Epizooties

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

ORFIB: Open reading frame I b

PaO₂: Pression artérielle partielle d'oxygène

Pb: Paire de base

PCR: polymérasechaine réaction

PCT: Piquant Coupant Tranchant

pH: Potentiel Hydrogène

PLpro: Papain-likeprotease

PN/NP: Prélèvement nasopharyngé

PNN: Polynucléaire neutrophile

Protéine M: Protéine de la Membrane

Protéine N: Protéine de la Nucléocapside

Protéine S: Protéine de Spicule (Spike)

qPCR: Quantitative Polymérase Chain Réaction

qRT-PCR: Quantitative reverse transcription polymérase chaine réaction

RAA: Rénine angiotensine-aldostérone

RaTG13: Bat CoronaviruskaTG13

RBD: Region Binding Domain

RdRp: RNA-dependent RNA polymerase, ARN dependant ARN polymerase

RmYN02: Bat Coronavirus RmYN02

RNase: Ribonucléase

RO: Taux de reproduction

RT-PCR: Reverse transcriptase Polymerase Chain Reaction

SARS-CoV: Severe acute respiratory syndrome coronavirus

SARS-CoV-1: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 1

SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SDRA: Syndrome Détresse Respiratoire Aigue

SpO₂: Saturation artérielle en oxygène

SRAS/SARS: Syndrome respiratoire aigüe sévère

STAT2: Signal transducer and activator of transcription 2

SUTR 5: Untranslated Transcribed Region

TDR: Test de dépistage rapide

Th2: T helper cell type 2

ThACE2: Enzyme 2 recombinante de conversion de l'angiotensine humaine

Th1: T helper cell type 1

TMPRSS2: Protéase transmembranaire à sérine 2

TNF- α : Tumeur necrosis factor alpha

TP: Taux de prothrombine

TROD: Test rapide à orientation diagnostique

TRS: Séquences de régulation de la transcription

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

Vero E6: Verda reno E6

Remerciements

Dédicaces

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction 1

Chapitre I : Anatomie et histologie fonctionnelle de l'appareil respiratoire

1. Origine embryonnaire 3

2. Anatomie fonctionnelle du système respiratoire 3

2.1. Voies aériennes supérieures 3

a) Nez et les fosses nasales 3

b) Pharynx 5

c) Larynx 5

d) Bouche 6

2.2. Voies aériennes inférieures 6

a) Trachée 6

b) Bronches 7

2.3. Poumons 7

a) Alvéoles pulmonaires 8

2.4. Voies aériennes profondes 9

2.4.1. Protection des voies aériennes profondes 9

a) Voies de conduction 9

b) Défense non spécifique 9

c) Défense spécifique 10

2.5. Voies sanguines et lymphatiques 11

Chapitre II : Virologie des coronavirus humains

1. Concept de zoonose 13

2. Principaux virus respiratoires 14

3. Historique 14

4. Origine du virus SARS-CoV-2 15

5. Classification 17

6. Structure du virus 17

7. Génome viral 19

7.1. Structure génomique du SARS-CoV-2 19

7.2. Variabilité antigénique 20

8. Propriétés physico-chimiques 20

9. Cycle de réplication du SARS-CoV-2 21

10. Nouveaux variant du SARS-CoV-2 21

10.1. Variant britannique (B1.1.7) 22

10.2. Variant sud africain (B1.3.51) 22

10.3. Variant brésilien (P.1) 22

10.4. Variant indien (B.1.617) 23

10.5. Variant algérien	23
11. Modes de transmission de SARS-CoV-2	23

Chapitre III : La COVID-19

1. Définition du COVID 19	25
2. Durée d'incubation.....	25
3. Contagiosité.....	25
4. Létalité.....	25
5. Facteur de risque d'infection au COVID-19.....	26
6. Physiopathologie de la COVID-19	26
6.1. Interactions SARS-CoV-2 – Récepteur et implication dans le développement de la maladie	27
7. Réponse immunitaire anti SARS-CoV-2 et rôle dans le développement des lésions d'organe	28
7.1. Immunité innée.....	28
7.2 Hypersécrétion cytokinique (orage cytokinique)	28
7.3. Signature interféron	29
7.4. Immunité adaptative au SARS-CoV-2.....	29
7.4.1. Réponse TCD4+	29
7.4.2. Réponse TCD8+	30
7.4.3. Réponse à lymphocytes B et anticorps.....	30
7.4.4. Rôle de l'immunité adaptative dans l'immunopathologie de la COVID-19.....	31

8. Coagulopathie liée à la COVID-19	31
9. Immunité croisée	32
10. Réinfection	32
11. Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques du COVID-19	32
11.1. Définition de cas COVID-19.....	32
11.2. Formes cliniques de la COVID-19.....	33
11.2.1. Formes asymptomatiques	33
11.2.2. Formes symptomatiques.....	34
11.2.3. Facteur de risque de complication	35
12. Diagnostic	36
12.1. Diagnostic indirect (sérologie).....	36
12.2. Diagnostic spécifique direct.....	37
a) Culture cellulaire virale.....	37
b) Détection d'antigènes intracellulaire.....	37
12.3. Indication TDR (Test de Dépistage rapide) Covid-19	38
12.4. Diagnostic spécifique direct par biologie moléculaire	38
a) Préparation des échantillons pour le diagnostic moléculaire.....	39
b) Polymérase chaîne réaction.....	39
c) Gènes ciblent chez le SARS-CoV-2.....	40
13. Prévention.....	40
14. Traitement et thérapeutique.....	41

14.1. Inhibition de l'entrée du SARS-CoV-2.....	41
14.2. Inhibition de la synthèse de l'ARN viral	41
14.3. Inhibition la protéase virale.....	42
14.4. Agents immunomodulateurs	42
15. Vaccination	42
Conclusion et recommandations	45
Références bibliographiques	46
Résumé	

Les infections virales respiratoires communautaires sont fréquentes et le plus souvent bénignes. Beaucoup d'agents comme les virus influenza, ou para-influenza, le virus respiratoire syncytial, les rhinovirus, coronavirus, adénovirus et les herpès virus peuvent être isolés chez les patients immunocompétents (**Guery *et al.*, 2004**).

Tous ces virus peuvent causer une pneumonie sévère avec syndrome de détresse respiratoire aigu nécessitant la ventilation mécanique, mais la fréquence de cette complication n'est pas connue (**Louie *et al.*, 2008**). Le SARS-CoV (Syndrome respiratoire aigüe sévère Coronavirus est un virus nouvellement découvert de la famille des coronavirus et il a été responsable d'une épidémie d'infections respiratoires sévères (**Guery *et al.*, 2004**).

En décembre 2019, une pneumonie épidémique d'origine inconnue a été signalée à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine. L'inoculation d'échantillons respiratoires dans des cellules épithéliales des voies respiratoires humaines, des lignées cellulaires Vero E6 (Verda reno) et Huh7 (human hepatic), a conduit à l'isolement d'un nouveau virus respiratoire dont l'analyse du génome a montré qu'il s'agissait d'un nouveau coronavirus lié au SRAS-CoV, et donc nommé Coronavirus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère 2 (SARS-CoV-2) (**Ciotti *et al.*, 2020**).

En raison de l'accumulation de preuves indiquant une transmission continue de personne à personne de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) en milieu hospitalier et familial la propagation mondiale du SARS-CoV-2 et les milliers de décès causés par cette maladie, l'Organisation Mondiale de la Santé l'a déclaré comme pandémie le 12 mars 2020 (**Ciotti *et al.*, 2020**).

Les autorités de santé publique du monde entier ont tenté de contenir la propagation du SARS-CoV-2 *via* la sensibilisation du public et la recherche des contacts, c'est-à-dire en identifiant et en isolant les personnes à haut risque d'être positives. Dans de nombreux pays, les tests de masse réguliers par écouvillonnage étaient encore insuffisants. Pour réduire le nombre de personnes infectieuses dans la communauté, il était donc crucial d'utiliser les combinaisons de symptômes qui permettent de les identifier (**Ferretti *et al.*, 2020**).

En utilisant les données de symptômes auto-déclarées de 18401 patients qui ont subi un test officiel du SARS-COV-2, il a été signalé que la perte d'odorat et de goût est un potentiel prédicteur de COVID-19 en plus des symptômes initiaux et majeurs dont la fièvre et la toux

continue (**Menni *et al.*, 2020**). En avril 2020, l'OMS, ainsi que de nombreux pays de l'Union Européenne, les États-Unis d'Amérique et l'Australie ont ajouté la perte d'odorat et de goût comme l'un des principaux symptômes du COVID-19, sachant que l'anosmie en elle-même (sans toux ni fièvre) est responsable de moins de 2% de cas supplémentaires (**Smyth, 2020**). Cependant, des symptômes gastro-intestinaux (GI) ont également été observés chez une partie importante des patients. Des études ont confirmé que le système digestif peut être une voie potentielle d'infection par COVID-19 (**Zhou *et al.*, 2020**).

En absence d'immunité spécifique contre le SARS CoV-2 chez l'homme et la capacité de ce virus à échapper aux réponses immunitaires innées, il peut proliférer facilement dans les tissus principalement infectés (**Felsenstein *et al.*, 2020**). Des agents antiviraux et des traitements immunomodulateurs sont actuellement à l'essai. La compréhension des stratégies d'évasion immunitaire du SRAS-COV et de la réponse immunitaire massive retardée qui en résulte permettra d'identifier des biomarqueurs qui prédisent les résultats ainsi que les traitements spécifiques, y compris les agents antiviraux et modulateurs immunitaires, au phénotype et au stade de la maladie (**Plaze *et al.*, 2020**).

À ce jour, le monde a payé un lourd tribut à cette pandémie en termes de vies humaines perdues, et de répercussions économiques. Dans ce travail, nous fournissons des informations concernant l'origine du SARS-COV-2 et sa capacité à infecter les cellules humaines, la physiopathologie de la pandémie, son diagnostic et les thérapies disponibles pour lutter contre la COVID-19.

De ce fait, notre travail est réparti en trois chapitres ; le premier chapitre est consacré à la présentation d'un rappel sur l'anatomie et l'histologie fonctionnelle de l'appareil respiratoire, le second se focalise sur la virologie des coronavirus humains et le troisième chapitre se porte sur l'étude de la pandémie de la COVID-19. Enfin, nous clôturerons avec une conclusion et quelques recommandations perspectives.

1. Origine embryonnaire

L'ensemble de l'appareil respiratoire se développe à partir du diverticule respiratoire qui dérive de l'intestin primitif antérieur à la quatrième semaine du développement. Ce diverticule endodermique est à l'origine de l'épithélium qui borde la lumière des voies respiratoires et des alvéoles pulmonaires. Les autres constituants des voies aériennes, comme du parenchyme pulmonaire, dérivent du mésenchyme et des vaisseaux environnant (**Nguyen et Bourouina, 2008**).

2. Anatomie fonctionnelle du système respiratoire

Les organes du système respiratoire comprennent les poumons et les voies respiratoires. Ces dernières englobent le nez et le pharynx qui forment les voies respiratoires supérieures, et le larynx, la trachée, les bronches et leurs ramifications, qui forment les voies respiratoires inférieures. Les poumons, quant à eux, contiennent les saccules alvéolaires où s'ouvrent les alvéoles pulmonaires (**Marieb, 2008**).

2.1. Les voies aériennes supérieures

Les voies aériennes supérieures (VAS) ont un rôle de réchauffement et d'humidification du gaz inspiré. Il s'agit des voies qui transportent l'air des narines à l'entrée des poumons. Appelées également voies extra thoraciques, elle comprennent les fosses nasales, le pharynx, le larynx (organe phonatoire), la trachée, les bronches (fig.1) (**Marieb, 2008**).

a) Le nez et les fosses nasales

Ces structures sont groupées en deux catégories, externes et internes les structures extérieures comprennent la racine (zone située entre les sourcils), la vouute et l'arête du nez (le bord antérieur), qui s'étend jusqu'à la pointe du nez. Les ouvertures externes, les narines, sont délimitées de chaque côté par les ailes du nez (**Marieb en 2005**).

A l'intérieur, il y a deux fosses nasales, séparées par une cloison, ayant une structure à la fois osseuse et cartilagineuse et qui débouchent en arrière, sur le rhinopharynx. Les fosses nasales sont tapissées d'une muqueuse avec un épithélium respiratoire riche en cellules caliciformes et un chorion contenant de nombreuses glandes séreuses et richement vascularisées, dont la fonction est d'humidifier et de réchauffer l'air inspiré (**Marieb en 2005**).

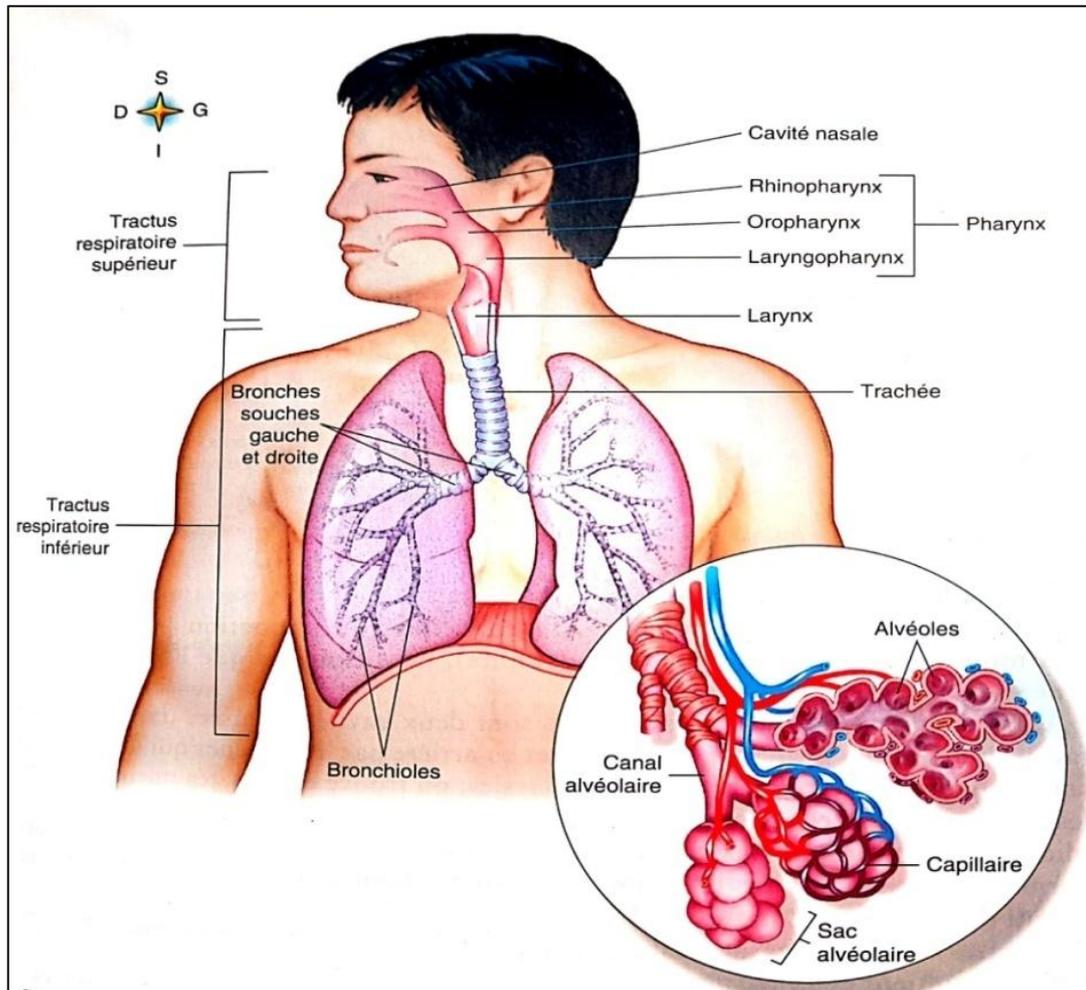


Figure 1 : Schéma montrant les voies aériennes supérieures (Alain et Sylvie, 2009).

Par ailleurs, la région olfactive de la muqueuse nasale recouvre la région supérieure des cavités nasales et contient les récepteurs olfactifs (Nguyen et Bourouina, 2008). La muqueuse nasale contient de nombreuses terminaisons nerveuses qui, au contact de particules irritantes, provoquent le réflexe d'éternuement. De riches plexus composés de capillaires et de veines aux parois minces s'étendent sous le tissu épithélial de cette muqueuse (Marieb, 2005).

Le reste de la muqueuse, la muqueuse respiratoire, est formée d'un épithélium pseudo-stratifié prismatique cilié qui comprend des cellules caliciformes éparses. Cette muqueuse repose sur une lamina propria riche en glandes muqueuses qui sécrètent du mucus et les glandes séreuses sécrétant, un liquide aqueux contenant des enzymes (Nguyen et Bourouina, 2008).

b) Pharynx

Le pharynx contient une structure musculaire en forme d'entonnoir d'une longueur d'environ 13 cm (fig.2). Communément appelé la gorge, il est le passage que l'air et les aliments empruntent (Marieb, 2008).

L'air qui rentre par les cavités nasales passe dans la portion supérieure du pharynx, appelée **nasopharynx**, puis descend par l'**oropharynx** et le **laryngopharynx** avant d'atteindre le pharynx. Les aliments entrent par la bouche, puis pénètrent avec l'air dans l'oropharynx et le laryngopharynx. Ensuite, au lieu de passer dans le larynx ils bifurquent vers l'œsophage situé à l'arrière (Marieb, 2008).

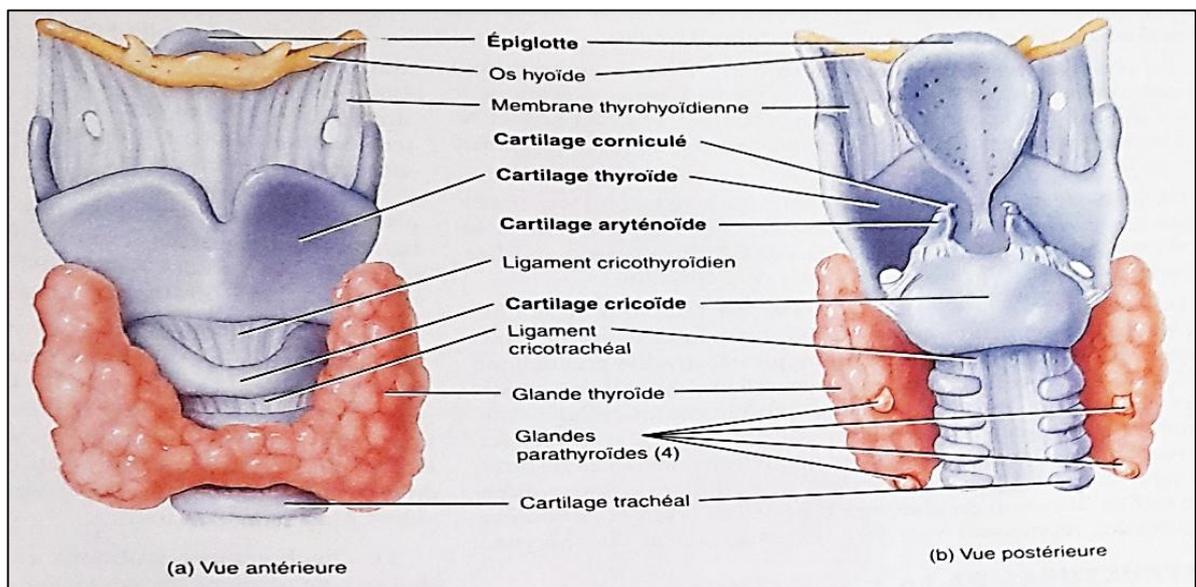


Figure 2: Le pharynx vu antérieure et postérieure (Tortora et Derrickson, 2008).

c) Larynx

C'est la jonction entre le pharynx et la trachée, et représente l'organe de la phonation Il a une structure cartilagineuse mobile comportant un rétrécissement de calibre, dans sa partie moyenne, formé par les deux cordes vocales. La charpente du larynx est composée de neuf cartilages reliés par des membranes et des ligaments. Tous les cartilages du larynx sauf l'épiglotte, sont des cartilages hyalins, situés inférieurement par rapport au cartilage thyroïdien. Le neuvième cartilage, l'épiglotte, est élastique et presque entièrement recouvert d'une muqueuse contenant des calculs gustatifs (Nguyen et Bourouina, 2008).

d) La bouche

On compare la bouche à un cube avec une face antérieure, supérieure, latérale, inférieure et une face postérieure. Elle est composée d'une muqueuse correspondant à un tissu dit Malpighien non kératinisé, pourvu de nombreuses cellules sécrétant du mucus, ce qui lui donne cet aspect lisse et velouté, et sur lequel glisse la salive. Les glandes salivaires sont un élément annexe essentiel de la bouche : elles permettent l'humectation des aliments, mais aussi la défense contre les microbes et le début de la stérilisation des aliments. Les glandes salivaires délivrent la salive au moyen de différents canaux qui aboutissent dans la bouche sous la base de la langue. La musculature correspond à des muscles peauciers qui animent les joues et qui sont synchronisés avec ceux de la langue sous le contrôle de différents nerfs crâniens notamment les nerfs faciaux et le glosso-pharyngien (**Mariab, 2008**).

2.2. Les voies aériennes inférieures

Elles sont intra thoracique et se composent d'une zone de conduction (larynx, trachée, bronches, bronchioles) et d'une zone d'échange (conduits et sacs alvéolaires alvéoles pulmonaires) (**Mariab, 2008**).

a) La trachée

L'air qui sort du larynx entre dans la trachée, qui mesure de 10 à 12 cm de long, et descend jusqu'à la cinquième vertèbre thoracique, au milieu du thorax environ (**Marieb, 2008**). Ses parois sont entourées de 15 à 20 anneaux de cartilage hyalin en forme de fer à cheval qui lui donne une certaine rigidité. Ces anneaux assurent deux fonctions. D'une part, les bords libres sont attachés à l'œsophage et permettent à ce dernier de se dilater vers l'avant pendant la déglutition, d'autre part, les parties solides soutiennent les parois de la trachée et l'empêchent de s'affaisser au gré des variations de pression provoquées par la respiration. Des faisceaux de muscles lisses (muscles trachée) situés dans les bords postérieurs libres des anneaux permettent de réduire le diamètre de la trachée pour augmenter la vitesse d'expulsion de l'air au besoin (pendant la toux, par exemple) (**Marieb, 2008**).

b) Les bronches

La structure de base des bronches comprend, un épithélium cylindrique pseudo stratifié cilié ; un chorion contenant, des fibres de collagène et une quantité variable de glandes séro-muqueuses ; une quantité disposée en faisceaux longitudinaux et des quantités variables d'anneaux cartilagineux incomplets (**Marieb, 2008**).

Chaque bronche, qui présente à peu près la même structure que la trachée, descend en bas et en dehors pour gagner la face interne du poumon correspondant qu'elle va pénétrer. Elles sont rejointes par les artères et les veines pulmonaires correspondantes, droites et gauches. Cet ensemble broncho vasculaire prend le nom de pédicule pulmonaire, qui pénètre le poumon à la partie moyenne de sa face interne, au niveau du hile pulmonaire (**Tortora et Derrickson, 2008**).

La bronche souche droite est courte (15mm), rectiligne, presque verticale ce qui explique la tendance des corps étrangers inhalés à migrer vers le poumon droit. La bronche souche gauche, plus longue (50mm), sinueuse, plus horizontale, se moule sur la crosse aortique et le ventricule gauche (**Tortora et Derrickson, 2008**).

Les bronches principales se divisent à leur tour en bronches lobaires, trois à droite et deux à gauche, qui se divisent chacune par un lobe pulmonaire. Puis les bronches lobaires donnent naissance aux bronches segmentaires, de diamètre petit, se divisant elles-mêmes en bronches de calibre de plus en plus fin. Les dernières ramifications sont les bronches respiratoires, dépourvues de cartilage, mais dont la paroi contient encore des muscles lisses capables de moduler leur diamètre (**Tortora et Derrickson, 2008**).

2.3. Les poumons

Les poumons sont des organes relativement volumineux. Ils occupent la totalité de la cavité thoracique (fig.3), sauf sa partie centrale, le médiastin, qui abrite le cœur, les gros vaisseaux sanguins, les bronches, l'œsophage et d'autres organes. L'étroite extrémité supérieure du poumon est appelée apex du poumon situé à l'arrière de la clavicule. Sa large face inférieure est appelée base du poumon et repose sur le diaphragme. Chaque poumon est divisé en lobes par des scissures ; le poumon gauche est divisé en deux lobes et le poumon droit

Chapitre I Anatomie et histologie fonctionnelle de l'appareil respiratoire

en trois lobes. Étant relativement indépendants les uns des autres, l'ablation chirurgicale d'un lobe est possible. Chaque lobe est divisé en segments, eux-mêmes divisés en lobules qui constituent les unités fonctionnelles des poumons (Marieb, 2008).

La surface de chaque poumon (et de chaque lobes pulmonaire) est recouverte d'une séreuse viscérale appelée plèvre viscérale qui pénètre dans les scissures entre les lobes, quant à la paroi thoracique, elle est tapissée de la plèvre pariétale. Les feuilles de la plèvre produisent le *liquide pleural*, une sécrétion séreuse lubrifiante qui réduit la friction des poumons contre la paroi thoracique pendant la respiration et permet un contact étroit entre les deux feuilles. Les feuilles de la plèvre peuvent glisser l'un contre l'autre mais ils résistent fortement à leur séparation. Par conséquent, chaque poumon adhère fermement à la paroi thoracique, ce qui fait de la cavité pleurale un espace bien plus virtuel que réel. Le contact étroit des feuilles de la plèvre est une condition essentielle à une respiration normale (Marieb, 2008).

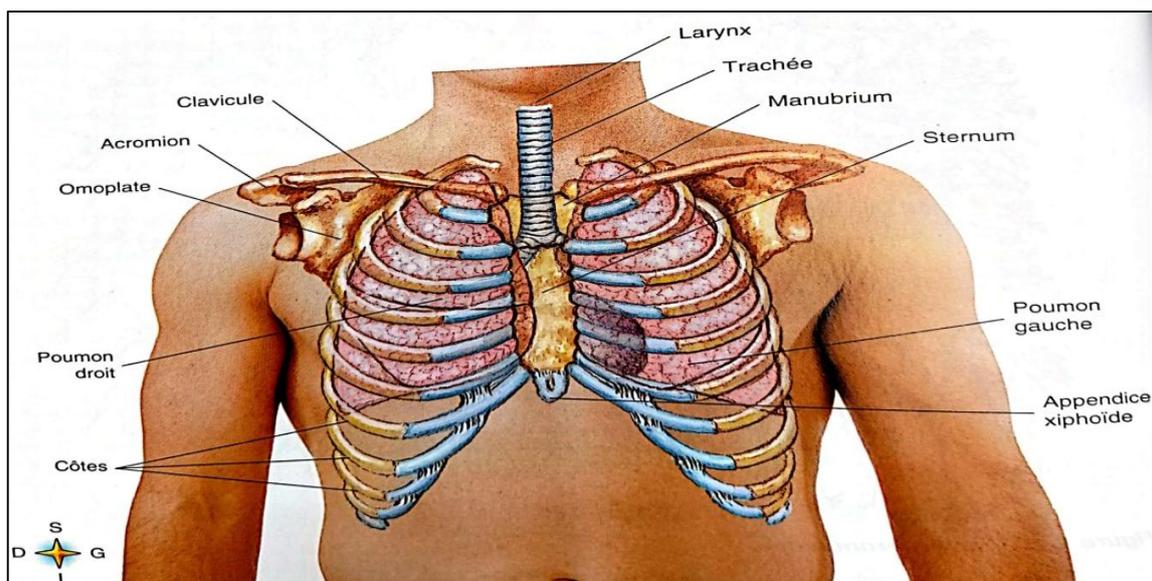


Figure 3 : La cavité pulmonaire (Alain et sylvie, 2009).

a) Les alvéoles pulmonaires

Une alvéole pulmonaire est une petite cavité sphérique recouverte d'un épithélium simple pavimenteux et soutenu par une mince membrane basale élastiquée. Un sac alvéolaire est constitué d'un ou plusieurs alvéoles ayant une ouverture commune (fig.4). Les parois des alvéoles comprennent un épithélium composé de deux types de cellules épithéliales alvéolaires (Tortora et Derrickson, 2007).

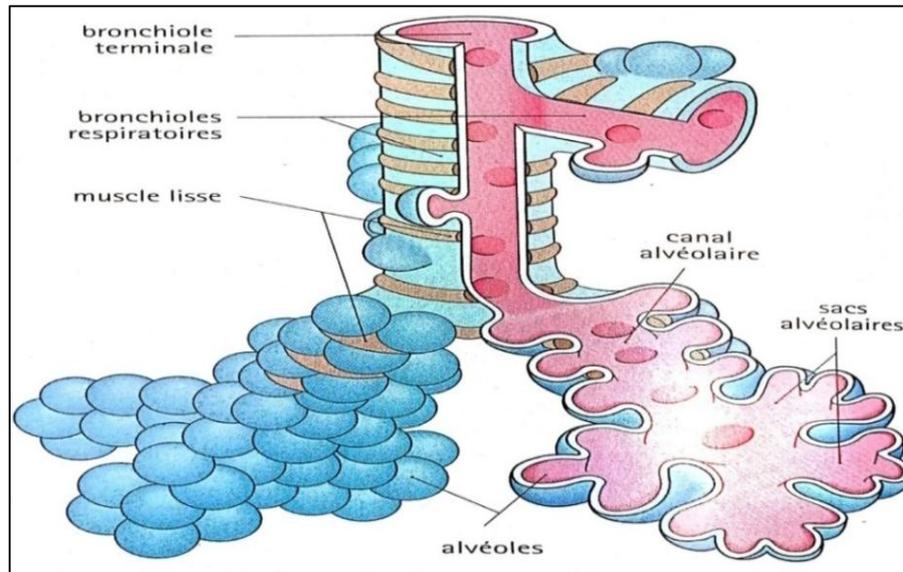


Figure 4 : Les sacs alvéolaires et alvéoles (Tortora et Derrickson, 2008).

2.4. Les voies aériennes profondes

Sont composées de conduits aériens et de l'échangeur, caractérisées par le fait qu'elles autorisent une immixtion intime de substances étrangères, immunogénique ou infectieuses au sein de l'organisme. Cela nécessite une surveillance accrue de ces portes d'entrée potentielles (Guénard, 2001).

2.4.1. Protection des voies aériennes profondes

La surveillance accrue des voies aériennes profondes est assurée par les voies conductrices et par le parenchyme pulmonaire (Guénard, 2001).

a) Les voies de conduction

Constitue une voie de faible résistance pour l'écoulement de l'air, sa résistance est régulée physiologiquement par des modifications de la contraction du muscle lisse des voies aériennes et par des forces physiques qui agissent sur ces voies. C'est une barrière contre les microbes et les toxines chimique grâce aux cils, le mucus et les macrophages (Vander *et al.*, 2004).

b) La défense non spécifique

Chapitre I Anatomie et histologie fonctionnelle de l'appareil respiratoire

La défense non spécifique fait intervenir l'épithélium respiratoire et l'escalator muco-ciliaire. L'épithélium respiratoire (épithélium trachéo-bronchique) constitue une barrière physique à l'infiltration des substances étrangères via la clairance muco-ciliaire. Quant à l'escalator muco-ciliaire, il est considéré comme un mécanisme de défense inné des voies aériennes, constitué d'un ensemble coordonné de sécrétion de mucus, de fonctionnement ciliaire et de toux (**Carillo, 2004**).

- **Le mucus**

Il forme un revêtement continu tapissant toutes les voies de conduction, provenant essentiellement, des glandes du chorion et présentant un triple rôle (**Guénard, 2001**) ;

- ✓ Il piège les particules étrangères qui pénètrent dans les voies respiratoires, (l'épuration muco-ciliaire).
- ✓ Il intervient dans l'humidification de l'air inspiré en rapport avec une évaporation à partir de sa couche superficielle partiellement déshydratée.
- ✓ Il assure une protection physique des cellules épithéliales.

- **Le mouvement ciliaire**

Le mouvement des cils se distingue en 3 phases, la phase de propulsion, phase de récupération et phase de repos. Au cours de la phase de propulsion, le cil tendu, se projette en avant, étant fixé par sa base, il va donc décrire un mouvement circulaire et compte tenu de sa taille, va entrer en contact avec la phase gel. Dans cette phase, la viscosité élevée du gel entraîne une augmentation des forces de frottement. Durant la phase de récupération, le cil se plie en «S» et va donc rester intégralement dans la phase sol, cette phase est très fluide. Enfin, lors de la phase de repos, avant de repartir dans une phase de propulsion, le cil fait une pose lui permettant de recharger ses réserves en ATP (**Marieb, 2005**).

- **La toux**

La toux est un mécanisme protecteur car l'appareil respiratoire est capable d'expulser le mucus en excès et les corps étrangers. La pression élevée dans les voies aériennes est assurée par la fermeture de la glotte au début de l'expiration ce qui effectue la sortie de l'air à une grande vitesse (**Prefaut, 1993**).

c) La défense spécifique

Elle implique des défenses immunologiques dont les processus sont cellulaires. Faisant intervenir les immunoglobulines locales, les macrophages et les lymphocytes alvéolaires (**Guénard, 2001**). Les macrophages alvéolaires jouent un rôle primordial en rapport avec leurs capacités de phagocytose (défense non spécifique) et l'aptitude à présenter l'antigène aux cellules du système immunitaire (**Prefaut, 1993**).

- **Le parenchyme pulmonaire**

Le parenchyme pulmonaire est une zone de transition et de diffusion qui est composée de capillaires sanguins afin de faciliter le contact avec l'air alvéolaire, il est constitué d'une variété de globules blancs, des lymphocytes, les polynucléaires et des fibroblastes (**Aubier et al., 1996**).

- **L'hématose**

L'hématose est l'échange des gaz respiratoires entre l'air et le sang, cet échange s'effectue par diffusion passive. L'efficacité de l'hématose dépend de trois facteurs notamment :

- ✓ La surface fonctionnelle effective d'échange, représentée par une fraction de la barrière alvéolo-capillaire (**Clérici et Friedlander, 2000**).
- ✓ L'épaisseur fonctionnelle, qui est supérieure à la structure histologique de la barrière alvéolo-capillaire (**Clérici et Friedlander, 2000**).
- ✓ Le temps d'échange, qui correspond au temps de transit des hématies dans les capillaires péri-alvéolaires (environ 1sec) (**Prefaut, 1993**).

2.5. Les voies sanguines et lymphatiques

Les voies sanguines dans l'appareil respiratoire jouent un rôle dans les échanges gazeux avec le milieu externe et la distribution du sang oxygéné dans le corps. Quant aux voies lymphatiques, elles sont constituées de deux réseaux principaux ; un réseau superficiel sous la plèvre viscérale et un réseau profond accompagnant les bronches et les vaisseaux. Ces deux réseaux sont relativement indépendants mais se drainent tous les deux dans les ganglions lymphatiques du hile pulmonaire (**Poirier et al., 1978**).

1. Le concept de zoonose

Les maladies émergentes sont définies par l'Office International des Epizooties (OIE) comme des infections nouvelles causées par l'apparition ou la modification de l'épidémiologie d'un agent pathogène existant au sein d'une population. Ce phénomène existe depuis longtemps et semble s'être intensifié au cours du derniers siècle: depuis 1940, plus de 300 maladies infectieuses ont émergé ou réémergé à travers le monde (Deaszak, 2008).

Les zoonoses représentent près de 60% des maladies transmissibles à l'homme, dont 72% trouvent leur origine dans la faune sauvage, principalement chez les rongeurs, les primates, les chiroptères, ainsi que chez d'autres espèces mammifères et non mammifères (Deaszak, 2008 ; Gowtage-sequeria, 2005).

De nombreux virus issus de la faune sauvage ont été impliqués dans les récents épisodes épidémiques et pandémiques, comme ceux liés au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), au coronavirus associé au syndrome respiratoire aigüe sévère (SARS-CoV-1) ou encore au virus Ebola (Deaszak, 2008).

La figure 5 décrit les cinq stades du processus de transformation d'un agent pathogène uniquement animal en un agent pathogène humain (Nathan et al., 2007).

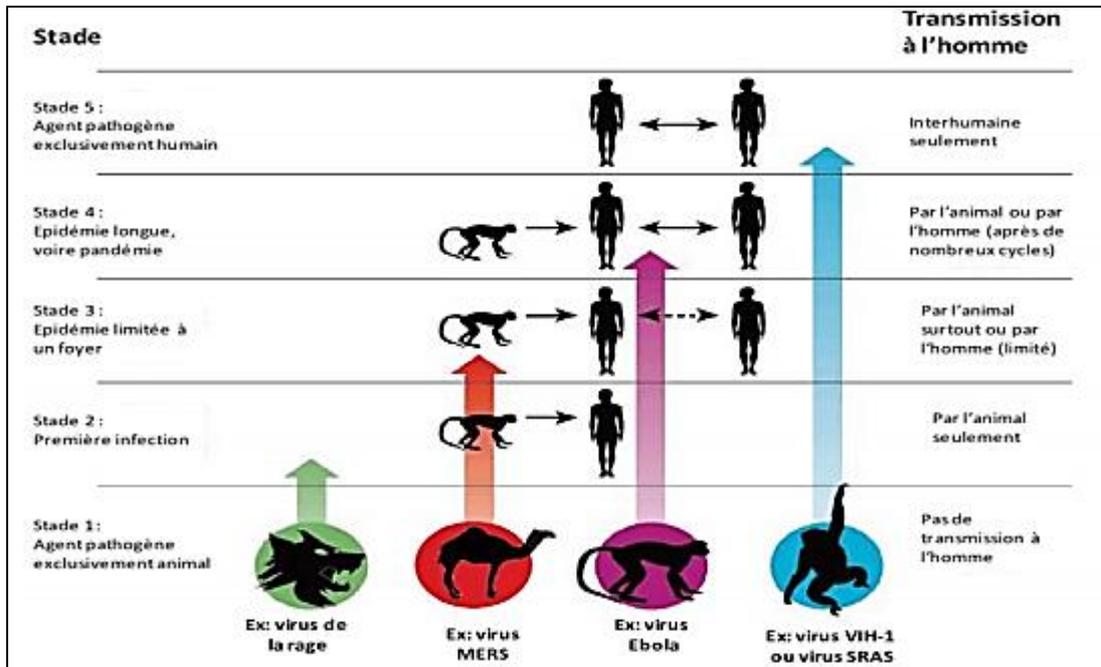


Figure 5 : Le processus d'émergence d'une zoonose ((Nathan et al., 2007).

2. Les principaux virus respiratoires

Les virus respiratoires pathogènes pour l'homme appartiennent taxonomiquement à cinq familles virales (tab.1), ils repartis en genres qui contiennent plus de 200 virus distincts, le nombre d'immunotypes par genre peut aller de 1 à plus de 100.

Tableau 1 : Virus des voies respiratoires de l'homme (Holmes, 2003).

Familles	Genres	Types et groupes
Orthomyxoviridae	Influenzavirus	Virus grippal, types A, B et C
Paramyxoviridae	Paramyxovirus	Virus parainfluenza, types 1 – 4
Picornaviridae	Pneumovirus	Virus respiratoire syncytial (RSV)
	Rhinovirus	111 sérotypes
	Enterovirus	Coxsackievirus du groupe A, 23 types
		Coxsackievirus du groupe B, 6 types
		Echovirus, 31 types
Entbrovirus, 4 types		
Coronaviridae	Coronavirus	3 types
Adenoviridae	Mastadenovirus	36 rotypes

3. Historique des coronavirus

Les coronavirus (CoV) sont un grand groupe de virus qui infectent les mammifères et les oiseaux, dont certains peuvent infecter l'homme dont ; le HCoV-229E (Humain Coronavirus 229E) et le HCoV- OC43 (Humain coronavirus OC43), découverts dans les années 1960, le SRAS qui a commencé à se propager à partir de la province du Guangdong, en 2003 dans le sud de la Chine, mais son réservoir était inconnu (OMS, 2020).

En 2004 et en 2005 deux nouveaux autres coronavirus ont été découverts, respectivement ; le HCoV-NL63 et le HCoV-HKU1 (Vabret *et al.*, 2009). Deux groupes d'étude en 2005 ont

rapporté indépendamment que les chauves-souris (en particulier les chauves-souris fer à cheval) sont l'hôte naturel de coronavirus génétiquement divers et étroitement liés à ceux responsables de l'épidémie de SRAS (**Li et al., 2005**).

En Arabie saoudite, le MERS-CoV (syndrome respiratoire Moyen Orient Coronavirus) est apparu en 2012, lorsque des humains ont été infectés par des contacts indirects ou directs avec des dromadaires infectés. Cependant, l'analyse du génome a suggéré que le MERS-CoV pourrait également provenir de chauves-souris et avoir été transmis aux chameaux dans un passé lointain (**Anonyme 1, 2020**).

En décembre 2019, des cas de pneumonie grave de cause inconnue ont été signalés à Wuhan, en Chine, et une nouvelle souche de coronavirus a été détectée dans les voies respiratoires inférieures de 4 patients (**Anonyme1, 2020**). Les virus ont été isolés à partir de ces échantillons cliniques et leurs génomes ont été analysés par séquençage en profondeur (**Zhu et al., 2020 ; Chan et al., 2020**).

L'analyse phylogénétique des génomes du nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) et d'autres coronavirus a été utilisée pour établir l'histoire évolutive et les sources d'infection. Cela a indiqué que 2019-nCoV partage environ 79,5% et 55% d'identité de séquence nucléotidique avec SARS-CoV BJ01 et MERS-CoV respectivement. Il a été suggère que les chauves-souris sont peut-être les hôtes d'origine du 2019-nCoV, et le transmet soit directement à l'homme, soit par une hôte intermédiaire inconnu (**Chan et al., 2020**). Malgré des similitudes de séquence élevées, quelques variations notables et conservées sont apparues dans les génomes du 2019-nCoV qui n'avaient pas été observées auparavant dans les bêtacoronavirus (**Anonyme1, 2020**).

4. Origine du virus SARS-CoV-2

Après un an de son identification, l'origine exacte du virus reste controversée. Les coronavirus 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, permettant ainsi la recombinaison des génomes chez des animaux infectés simultanément avec les différentes souches virales (**Sallard et al., 2020**).

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 électionnés, favorisant ainsi le franchissement de la barrière de l'espèce (**Sallard et al., 2020**).

Dès l'obtention des premières séquences, des arbres phylogénétiques ont été construits pour retrouver l'origine du SARS-CoV-2.

L'identité entre son génome et celui des virus de chauves-souris est d'environ 96% pour le RaTG13 et 93% pour le RmYN02 (Bat Coronavirus RmYN02), mais ce taux d'identité varie le long du génome. En particulier, il est assez faible (60%-70%) dans la région RBD (Région Binding Domain) de liaison à la protéine humaine ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2), qui permet l'entrée dans la cellule hôte (**Zhang *et al.*, 2020**).

Cependant l'identité est de 90% avec le virus de pangolin, dont la région RBD est très proche du SARS-CoV-2, avec une seule mutation en acide aminé, contre une douzaine pour celui de la chauve-souris (**OMS, 2020**).

En raison des similarités observées, il a été suggéré que le SARS-CoV-2 était un recombinant dans la région RBD du virus de chauve-souris de pangolin. Une observation de l'évolution de cette région dans les souches humaines a montré que celle-ci mute rapidement, avec une vingtaine de mutations en acides aminés. L'hypothèse alternative d'une adaptation du virus de chauve-souris dans cette région, plutôt qu'une recombinaison avec le virus du pangolin a été envisagée (**OMS, 2020**).

Une autre hypothèse était que la transmission pour l'homme aurait comme origine certains types d'élevages animaux (fig. 6) (**Poudel *et al.*, 2020**).

En 2020, l'OMS a déclaré qu'un variant du SARS-CoV-2 a été identifié dans des élevages de visons. Actuellement, huit pays, à savoir le Danemark, l'Espagne, les Etats-Unis d'Amérique, la Grèce, l'Italie, la Lituanie, les Pays-Bas et la Suède, ont signalé à l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) la présence de COVID-19 chez des visons d'élevage (**Anonyme 1, 2020**).

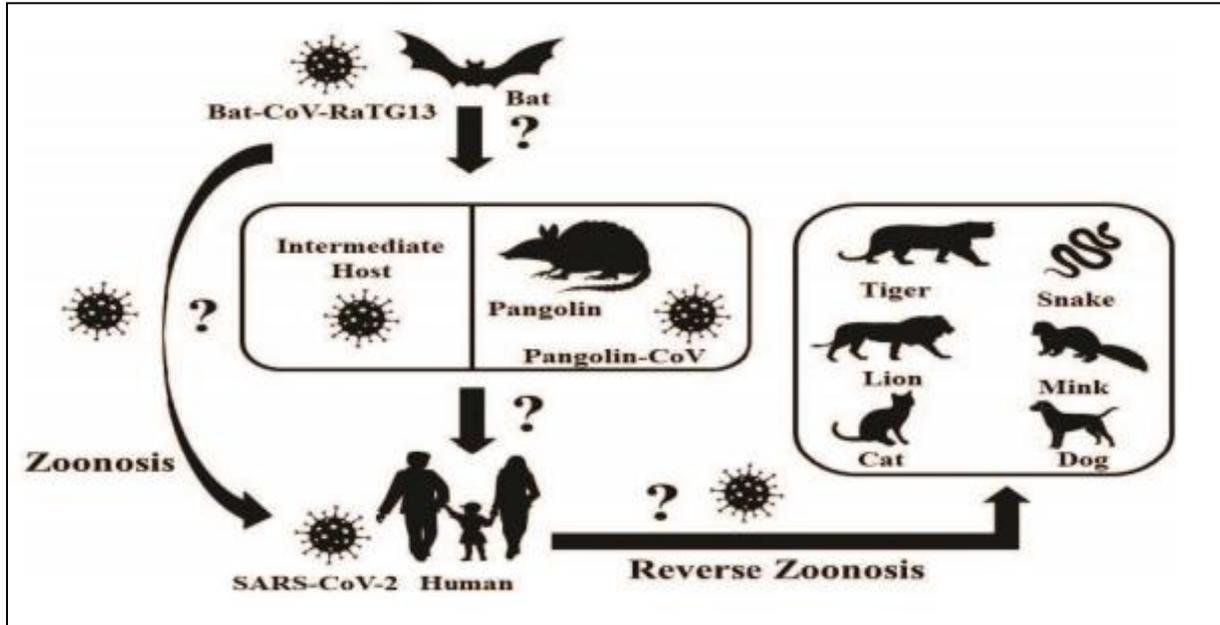


Figure 6 : Transmission du SARS-CoV-2 de l'animale à l'homme (Tauseef *et al.*, 2020).

5. Classification

Les coronavirus sont classés sous l'ordre des Nidovirales dans la famille des Coronaviridae et la sous-famille des Coronavirinae. Sur la base de la caractérisation génotypique et sérologique, les Coronavirinae sont divisés en 4 genres : Alphacoronavirus (HCoV-229E et HCoV-NL63), Betacoronavirus (Clade A: HCoV-OC43 et HKU1 et Clade, B: SARS-CoV et Clade, C: MERS-CoV), Gammacoronavirus et Deltacoronavirus (fig.7) (Guo, 2020 ; Cui *et al.*, 2019).

6. Structure du virus

Les coronavirus ont une enveloppe pléomorphe de taille de 80 à 200 nanomètres (nm). L'observation au microscope électronique permet de distinguer des projections d'environ 20 nm à la surface du virion. Ces projections sont constituées de Spike ou protéine de surface (S), ancrée dans la membrane virale et confère au virus l'aspect de couronne. Cet aspect est à l'origine du nom «corona». La Spike (S) forme de grandes structures trimères qui sont essentielles pour l'entrée dans les cellules hôtes lors de la liaison au récepteur et de la fusion membranaire. En plus de cette protéine, la particule virale se compose de 3 autres protéines structurales (fig. 8) :

- La protéine de l'enveloppe (E) qui n'est présente qu'en petites quantités et forme des canaux ioniques. Cette protéine n'est pas nécessaire pour la réplication virale mais plutôt pour l'ineffectivité et la pathogénèse (Zaki *et al.*, 2012).
- La protéine de la matrice / membrane (M) est la protéine structurale la plus abondante du virus. Elles sont responsables de la courbure membranaire de l'enveloppe virale, notamment par leur interaction avec les protéines E (Zaki *et al.*, 2012).
- La nucléocapside (N) se lie au génome de l'ARN viral et assure le maintien de l'ARN dans une conformation «perles-sur-une-chaîne » (Zaki *et al.*, 2012).

Cependant, les Betacoronavirus contiennent une cinquième protéine structurale, l'hémagglutinine estérase HE (Holmes, 2003). Les protéines de pointe sont ciblées par des anticorps neutralisant l'hôte (Zaki *et al.*, 2012).

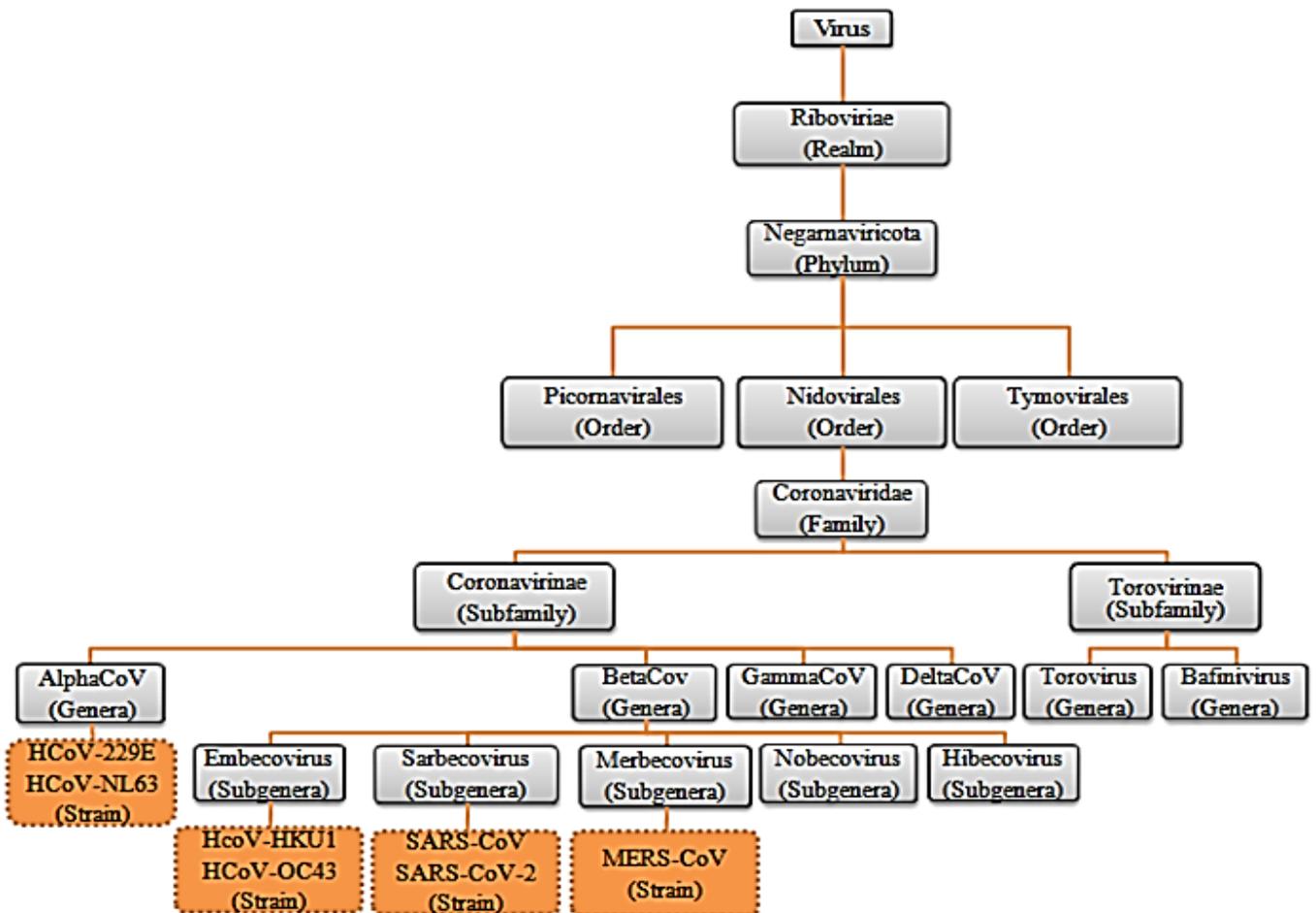


Figure 7 : Classification des coronavirus humains (Kirtipal *et al.*, 2020).

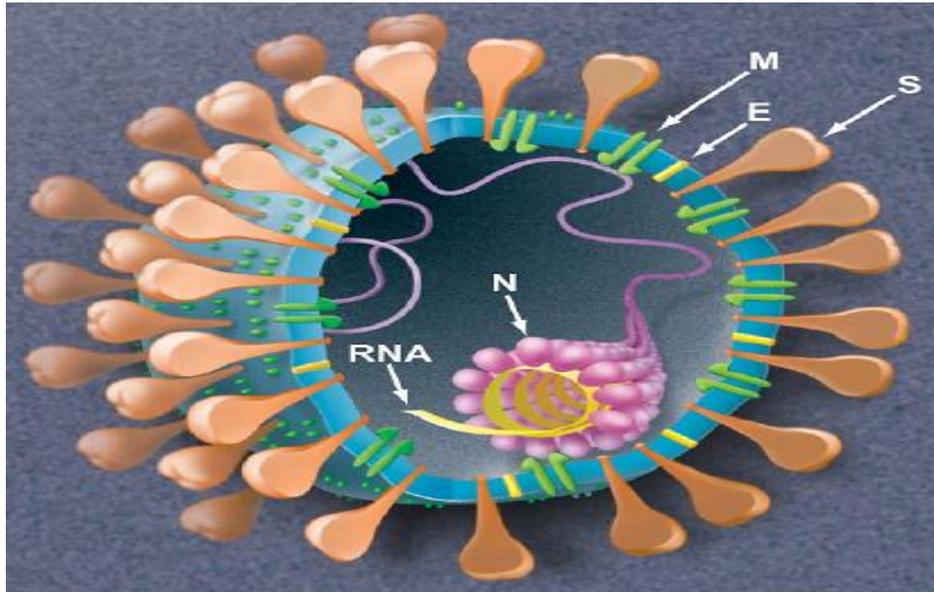


Figure 8 : Représentation schématique tridimensionnelle du coronavirus (Siddell *et al.*, 1998).

7. Le génome viral

Le génome des Coronavirus est le plus long génome viral constitué d'une molécule d'ARN non-segmentée. Sa longueur varie entre 27 et 31 kilobases (kb) (Siddell *et al.*, 1998).

7.1. Structure génomique du SARS-CoV-2

L'isolat de SARS-CoV-2 a été l'un des premiers génomes complets des souches virales à être séquencé et comprend un ARN de 29903 pb. Il est coiffé en 5' et 3'-polyadénylé, se compose de 2 régions non traduites (UTR) flanquantes et contient plusieurs ORFs qui codent pour plusieurs protéines. Le génome est arrangé dans l'ordre des gènes 5'-UTR-réplisase non codants ORF1ab-protéines structurales (S, E, M et N) et des protéines accessoires-3'-UTR non codantes (Siddell *et al.*, 1982). L'ORF1a / b, situé à l'extrémité 5' du génome, est le plus grand ORF et il code 15 nsps (non structural protéine s) (Wang *et al.*, 2020).

Le génome du virus code pour 2 cystéine protéases, une protéase de type papaïne (PL2pro) ou nsp3 et une protéase de type 3C (3CLpro) ou nsp5. Ces protéases clivent les polypeptides pp1a et pplab en 15 nsps (Anonyme 2, 2020 ; Chan *et al.*, 2020).

L'ARN polymérase ARN-dépendante (nsp12) en complexe avec nsp7, nsp8, hélicase (nsp13) et exonucléase (nsp14) sont des enzymes critiques dont certains sont responsables de la transcription et de la réplication de l'ARN viral (Wu *et al.*, 2020).

L'extrémité 3'-terminale du génome du SRAS-CoV-2 contient 4 protéines structurales (S, E, M, N) qui sont responsables de la liaison virus-récepteur de la cellule hôte, de l'assemblage du virion, de la morphogénèse et de la libération des particules virales de la cellule hôte (fig. 9) (Wu *et al.*, 2020).

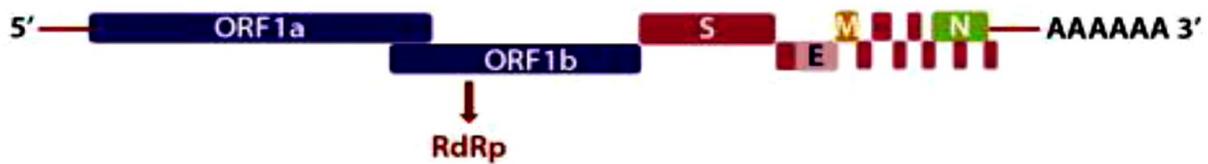


Figure 9 : Organisation génomique du SARS-CoV-2 (Wu *et al.*, 2019).

ORF : cadre de lecture ouvert ; RdRp: gène codant l'ARN polymérase ARN-dépendante; S, E, M, N: gènes codant les protéines de structure (S [surface], E [enveloppe], M [membrane], N[nucléoprotéine]).

7.2. Variabilité antigénique

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, les insertions ou les délétions ayant pour conséquence une modification des régions codantes, recombinaisons facilitées par la nature discontinue de la transcription du génome et la présence de quasi- espèces. 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 (Yin *et al.*, 2020 ; Peng *et al.*, 2020).

8. Propriétés physico-chimiques

Les virions des coronavirus ont une masse moléculaire estimé à 400×10^6 Da (Siddell, 1995). Le virus est généralement stable à des valeurs de pH se situant entre 4 à 10 (Chappuis *et al.*, 1975). Cependant, l'ineffectivité des virions est optimale lorsque le pH se situe au alentour

de 6. Toutefois, le virus est très sensible à un pH alcalin, à la chaleur, aux solvants lipidiques, aux détergents non-ioniques, au formaldéhyde, aux agents oxydants de même qu'aux irradiations ultraviolettes (Siddell, 1998 ; Sturman *et al.*, 1990 ; Pensaert *et al.*, 1974).

9. Cycle de réplication du SARS-CoV-2

Il n'y a encore qu'une compréhension rudimentaire du cycle de vie spécifique du virus SRAS-CoV-2. Une grande partie des connaissances actuelles a été extrapolée à partir des études sur le SARS-CoV et le MERS-CoV (Varghese *et al.*, 2020).

Le cycle de multiplication de SARS-CoV-2 dans la cellule comporte les étapes d'attachement, de pénétration et décapsidation puis les synthèses des macromolécules (acides nucléiques et protéines). Ces synthèses vont permettre l'assemblage des nucléocapsides puis l'enveloppement et la libération des virions (fig. 10) (Amir et Lebar, 2020).

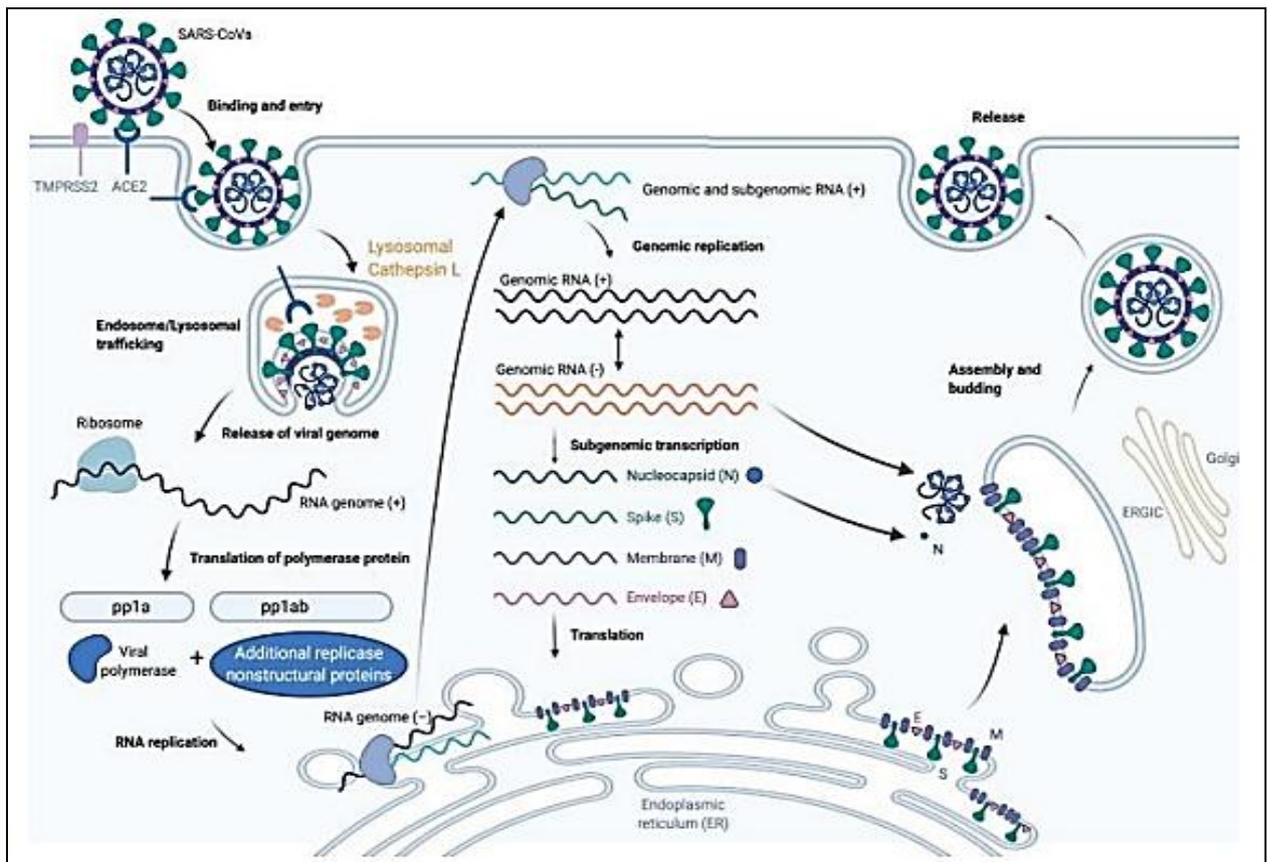


Figure 10 : Cycle de réplication du virus SARS-CoV-2 chez l’homme (Anonyme 3, 2020).

10. Les nouveaux variant du SARS-CoV-2

Depuis le début de la pandémie, de très nombreuses mutations du SARS-CoV-2 ont été décrites dans la littérature. Le plus souvent, il s'agit de la modification d'un seul nucléotide, mais des délétions de gène sont aussi rapportées. La vaste majorité de ces mutations ne présente aucune caractéristique préoccupante. Toutefois, depuis la fin 2020, plusieurs lignées de virus qui présente des modifications problématiques sont apparues (OMS, 2021).

10.1. Le variant britannique (B1.1.7)

- ✚ Plus contagieux que la souche virale et responsable de formes sévère de COVID-19
- ✚ Il est de 1,4 à 1,8 fois plus transmissible et de 1,1 à 1,7 fois plus virulent que les variants communs,
- ✚ Cause des infections d'une durée plus longue,
- ✚ Associé à une charge virale plus élevée dans les voies respiratoires supérieures, ce qui pourrait contribuer à sa transmissibilité accrue.
- ✚ Il n'entraîne pas de changement dans les manifestations cliniques de la COVID-19 ni un risque accru de réinfection comparativement aux variants communs (OMS, 2021).

10.2. Le variant sud-africain (B1.3.51)

Les études sur la transmission et les impacts de ce variant sur les manifestations cliniques, les hospitalisations, les décès et les réinfections sont limitées, par contre il est associé à une augmentation de la létalité dans ce pays. Cependant, les vaccins et traitements par anticorps monoclonaux approuvés par les agences réglementaires ont été signalés comme moins efficaces contre ce variant que contre les variants communs, notamment le vaccin d'Oxford-Astra Zeneca. De plus, ce variant est considéré comme moins sensible aux anticorps neutralisants du plasma de convalescence pour la COVID-19 (ou évasion immunitaire), ce qui soulève des inquiétudes quant aux risques accrus de réinfection et de résistance à la vaccination pour ce variant (OMS, 2021).

10.3. Le variant brésilien (P.1)

Il est de 1,8 à 2,5 fois plus transmissible et de 1,1 à 1,8 fois plus virulent que les variants communs et est associé à des infections avec une plus haute charge virale comparativement à celles causées par les variants communs. Un faible risque de réinfection a été estimé avec ce variant (6,4 %) pour les personnes qui ont déjà été infectées durant la première vague. Les études sur la transmission et les impacts de ce variant sur les manifestations cliniques, les hospitalisations, les décès, les réinfections et la vaccination sont limitées. En raison de mutations partagées avec le variant B.1.351, une diminution de l'efficacité des vaccins et traitements par anticorps monoclonaux a été estimée pour le variant P.1 (OMS, 2021).

10.4. Le variant indien (B.1.617)

Selon l'OMS, (2020) il peut être plus contagieux et moins sensible à l'immunité acquise. A partir du début mars 2021, l'Inde a enregistré une recrudescence massive du nombre de cas. Cette reprise épidémique a été observée dans tout le pays, impliquant différents lignages viraux, en particulier le variant UK dans certaines régions. Mais sont également apparus différents lignages, **B.1.617.1**, **B.1.617.2** et **B.1.617.3**, ayant en commun une mutation L452R sur la protéine de spicule pouvant être associée à une augmentation de la transmissibilité du virus, mais présentant également des caractéristiques différentes. Ces trois lignages ont été regroupés sur le nom générique de variants dits « indiens », appelés « double mutant » (OMS, 2021).

10.5. Le variant algérien

Depuis septembre-octobre 2020 un sous variant algérien est apparu dans le pays avec un enregistrement des cas contaminations arrivant à une moyenne de 350 cas positifs par jour. Ce variant mute en fonction de l'environnement, étant donné qu'il existe plusieurs biotopes en Algérie. Au niveau d'Alger, seulement, quatre sous-variants différents ont été détectés mais sont moins virulents que les variants importés (OMS, 2021).

D'autres variants sont également identifiés, mais ne font pas l'objet d'une surveillance rehaussée pour le moment, dont ceux des lignées B.1.525 et A.23.1 qui ont émergé en Afrique et des lignées B.1.429 et B.1.526 qui ont émergé aux États-Unis (OMS, 2021).

11. Modes de transmission de SARS-CoV-2

Une personne qui parle, qui tousse, qui crache, ou qui éternue émet des sécrétions respiratoires dans l'air, sous forme de gouttelettes de différentes tailles. Les plus grosses

sédimentent immédiatement après l'émission. Les plus petites se déshydratent très rapidement pour former des droplet nuclei qui vont rester en suspension dans l'air, sous forme d'un aérosol, et qui peuvent contenir des microorganismes comme des virus. Selon le microorganisme, le mode de transmission au sujet réceptif peut être soit par contact des muqueuses (nasale, buccale, conjonctivale) avec les grosses gouttelettes, soit par inhalation des droplet nuclei (fig.11). Les précautions à prendre dépendront de ce mode de transmission. La contamination peut se faire par le contact des mains aux sécrétions ORL (oreille, rhinopharynx, larynx) du patient ou d'une surface (table, jouets...). Les conditions favorables à l'infection chez un individu récepteur, permettront la multiplication du virus chez l'hôte, et l'apparition des symptômes secondaires à l'infection (OMS, 2020).

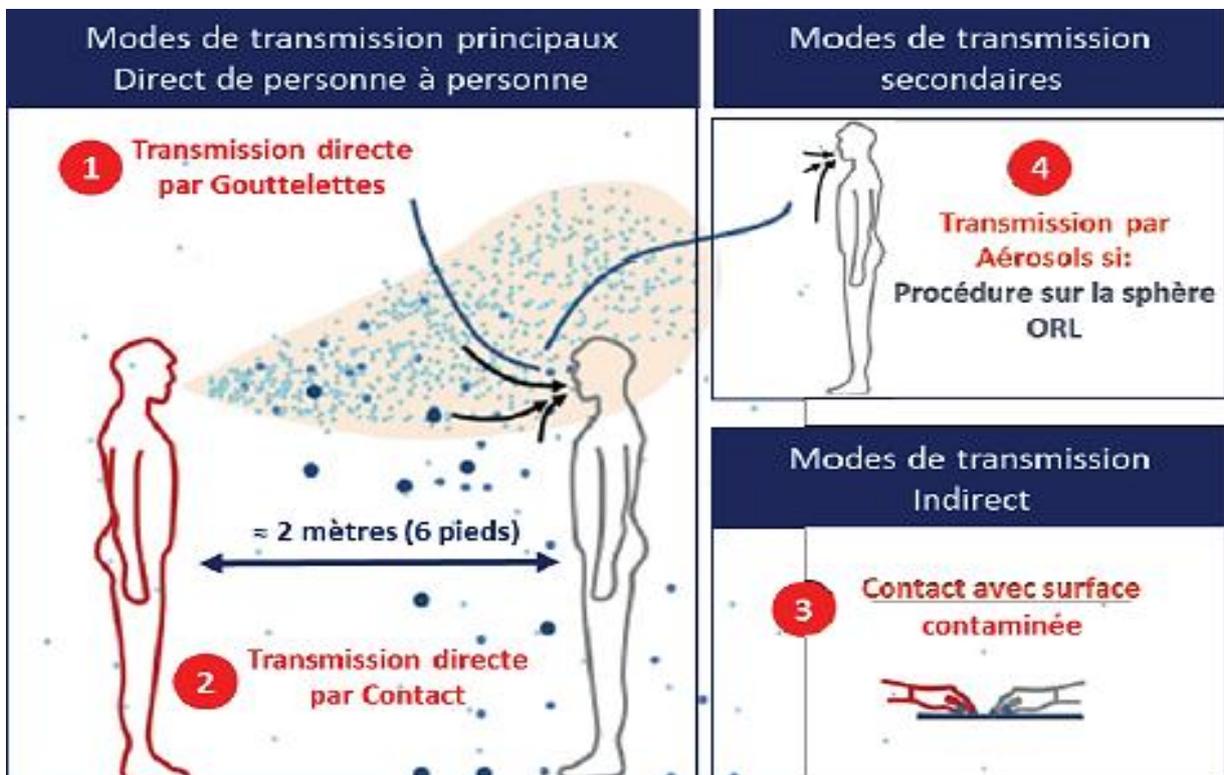


Figure 11 : Représentation schématique des différents modes de transmission du SARS-CoV-2 (OMS, 2020).

1. La définition de la COVID-19

La COVID 19 est une zoonose virale causée par la souche SARS-CoV-2. Cette maladie infectieuse pulmonaire a apparue pour la première fois à Wuhan (Chine), une pandémie considérée comme la première cause de mortalité entre 2019 et 2021. En effet son appellation vient de l'acronyme anglais Co (corona), Vi (virus), D (Disease) 19 (2019) (OMS, 2020).

2. Durée d'incubation

C'est une notion importante pour déterminer la durée de l'isolement afin de contrôler la propagation de l'infection. Elle est comparable à celle retrouvée avec d'autres virus dits respiratoires ou la porte d'entrée de l'agent infectieux et le site définitif de réplication virale sont similaires. Elle a été estimée entre 2-7 jours (moyenne de 4 jours) (Backer *et al.*, 2020).

3. Contagiosité

Elle s'évalue par un indicateur appelé RO (ou taux de reproduction), correspondant au nombre moyen d'infections secondaires pouvant être générées à partir d'un cas index. Dans une population entièrement susceptible d'être infectée, le RO été estimé à 2,6 entre (1,5 et 3,5) (OMS, 2020).

En mars 2020, une méta-analyse montrait que ce RO était probablement supérieur, estimé à 3,3. La maladie semble être contagieuse durant la phase d'incubation évaluée à 2 jours avant l'apparition des symptômes. La charge virale minimale infectante est estimée à 100 particules selon des études portées sur des modèles animaux et humains. Des études suggèrent que la contagiosité, est probablement, plus importante lors des premiers jours des symptômes. Elle pourrait persister plus de trois semaines. Cependant, un résultat positif de qRT-PCR ne signifiant pas, nécessairement, que le virus est vivant et infectieux en particulier, pour les charges virales les plus faibles, cette évaluation nécessite des cultures virales (TO *et al.*, 2020).

4. Létalité

D'après Verity *et al.* (2020), le taux de létalité d'une infection représente la probabilité de mourir pour une personne infectée, qu'elle soit hospitalisée ou non. En décembre 2020, une modélisation réalisée à partir de 89 millions de cas confirmés à travers le monde dont deux millions de décès estimait un taux de létalité à 2,16% à l'échelle mondiale mais avec de grandes

disparités entre les pays (un maximum de 28,7% au Yémen et un minimum de 0,04% à Singapour).

5. Facteur de risque d'infection au COVID-19

Certains facteurs peuvent augmenter le risque d'infection, de complication, d'admission aux soins intensifs et de décès dont ; (**Anonyme 4, 2020 ; Pijls et al., 2021**).

- Sexe masculin.
- Age supérieur à 70 ans.
- Résidents et travailleurs des maisons de retraite.
- Les professionnels de santé.

6. Physiopathologie de la COVID-19

La COVID-19 implique des interactions complexes entre le virus, le système immunitaire avec ses différentes composantes et les tissus concernés par l'infection (**Pijls et al., 2021**).

Le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (RAA) est l'un des systèmes hormonaux régulateurs des fonctions autonomes, cardiovasculaire et pulmonaire. Il s'agit d'une cascade de régulation endocrinienne et enzymatique (fig.12) (**Pijls et al., 2021**).

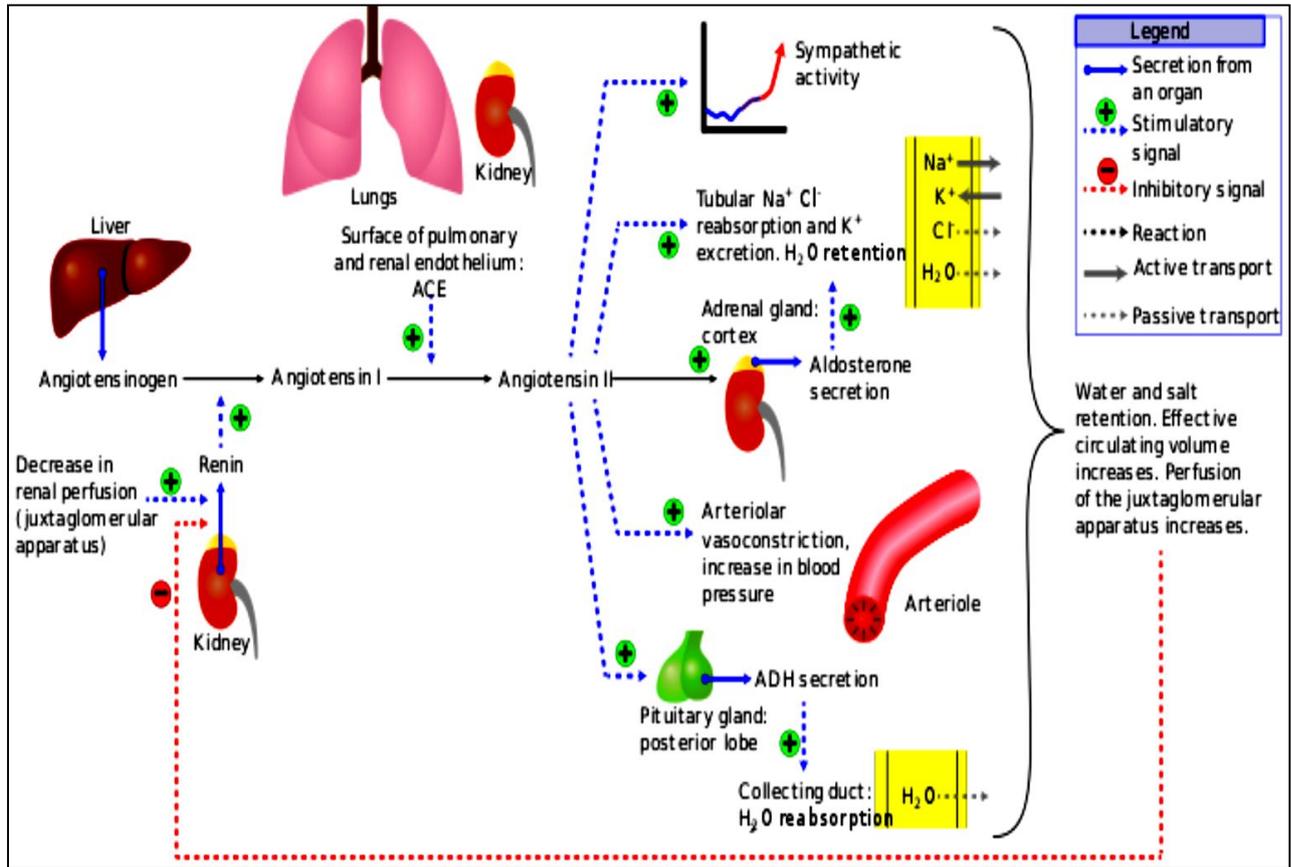


Figure 12 : Pharmacologie du système rénine angiotensine aldostérone (Almeida *et al.*, 2019).

6.1. Interactions SARS-CoV-2 – Récepteur et implication dans le développement de la maladie

L'Angiotensin-Converting Enzyme 2 c'est le principal récepteur cellulaire du SARS-CoV-2. Il régule négativement le SRAA (système Rénine Angiotensine-Aldostérone) et agit comme un désactivateur de l'angiotensine 2, un peptide vasoconstricteur, pro fibrosant et pro-inflammatoire. Le blocage du système rénine angiotensine, diminue l'activité pro-inflammatoire de l'Angiotensine 2, ainsi que le risque au SDRA (Syndromr Detresse Respiratoire Aigue), mais ce blocage augmente l'expression de l'ACE2, favorisant la virulence du SARS-CoV-2 et l'évolution vers le SDRA (Alexandre *et al.*, 2020).

L'ACE2 exerce un rôle protecteur de différents tissus, des effets délétères de l'angiotensine 2, son internalisation lors de l'infection entraine un déséquilibre en faveur de ces effets. Dans ce sens, une étude montre que l'injection de la protéine Spike seule est capable

d'induire directement des lésions tissulaires liées à l'inhibition de l'activité ACE2 (**Alexandre et al., 2020**).

L'expression tissulaire d'ACE2 se fait sous deux formes : une forme membranaire et une forme soluble obtenu par clivage de l'ACE2 membranaire ; cette dernière pourrait être un facteur protecteur contre la COVID-19 suite à l'observation paradoxale que les sujets âgés, exprimant moins d'ACE2 tissulaire, développait une forme plus sévère de la maladie qui pouvait être due, enfin de compte, à une forme soluble moins abondante (**Ciaglia et al., 2020**).

L'activité d'ACE2 circulante semble faible chez les patients en surpoids ou hypertendus alors qu'elle est plus forte chez les enfants et qu'elle est corrélée positivement à l'expression d'œstrogènes anti-inflammatoires. Ceci explique, pour certains auteurs, la relative protection des enfants par rapport aux adultes et des femmes par rapport aux hommes dans la COVID19 (**Ciaglia et al., 2020**).

Il a été suggéré qu'une forte expression d'ACE2 conduisait à une susceptibilité accrue à l'infection. Toutefois, la distribution anatomique d'ACE2 n'est pas strictement corrélée à la symptomatologie provoquée par l'infection par le SARS-CoV-2 ce qui fait évoquer la possibilité d'une invasion cellulaire indépendante d'ACE2 (**Guan et al., 2020**).

7. Réponse immunitaire anti SARS-CoV-2 et rôle dans le développement des lésions d'organe

7.1. Immunité innée

Les déterminants de la réponse immunitaire immédiate au SARS-CoV-2 ne sont pas encore connus, mais peuvent être extrapolés à partir des modèles d'infection virale. L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire et entraîne la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6), à l'origine de l'hyperperméabilité capillaire de l'attraction de cellules inflammatoires et production d'interférons de type 1 (fig. 13) (**Finlay et Fadden, 2006**).

L'inefficacité de la réponse immunitaire initiale entraîne une hyper activation immunitaire responsable de l'aggravation clinique chez certains patients (Finlay et Fadden, 2006).

7.2. Hypersécrétion cytokinique (orage cytokinique)

Des taux élevés de cytokines circulantes ont été rapportés chez les patients atteints de COVID-19 sévère en particulier les chimiokines et les Cytokines pro-inflammatoires (IP10, MCP-1, MIP1 α , IL-2, IL-6, 1-7, TNF α , G/GM-CSF) (Huang *et al.*, 2020). L'interleukine-6 circulante étaient statistiquement associés à l'apparition des formes sévères (Mehta *et al.*, 2020).

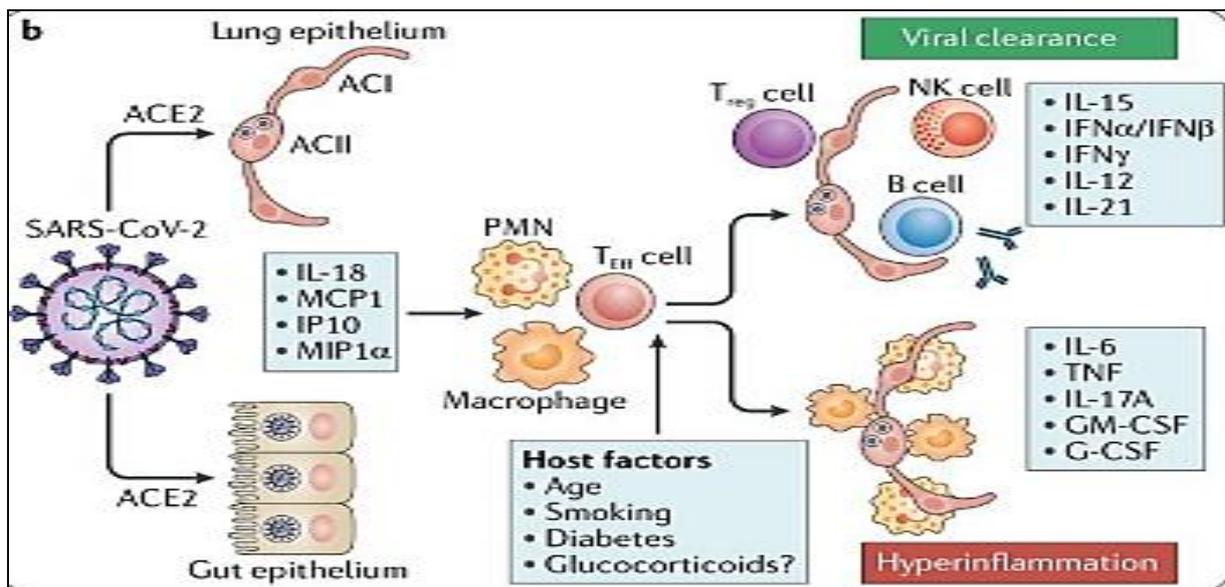


Figure 13 : Les acteurs incriminés dans l'hyper inflammation suite à l'infection par le virus SARS-CoV-2 (Mehta *et al.*, 2020).

7.3. Signature interféron

Deux types de réponses à IFN ont été décrits, ayant une base génétique probable. Soit l'infection déclenche une sécrétion d'IFN-1 élevée, participant à entretenir l'inflammation et augmentant l'expression d'ACE2 sans réussir à contrôler l'infection mais s'associant à une diminution partielle de la réplication virale (Zeigler *et al.*, 2020). Soit une réponse IFN-1 faible, favorisant la réplication virale elle-même, directement, responsable de l'inflammation. D'autre part, la signalisation IFN-1 pourrait avoir un rôle protecteur via l'induction de STAT2 (Signal Transducer and Activator of Transcription 2), en contrôlant la sécrétion cytokinique et favorisant la réparation tissulaire (Boudewijns *et al.*, 2020).

Il a été démontré chez le patient ayant un échec de la réponse innée médiée par les interférons, comme les individus ayant des auto-anticorps anti IFN de type 1, un plus haut risque de formes mortelles d'origine immunopathologique (orage cytokinique) (**Sette et Crotty, 2020**).

7.4. Immunité adaptative au SARS-CoV-2

Elle a trois composantes essentielles: les cellules T CD4+, TCD8+ et les anticorps. La synchronisation entre ces différents éléments ainsi que l'immunité innée semble primordiale pour une réponse immunitaire efficace contre l'infection SARS-CoV-2 (**Moderbacher et al., 2020**).

7.4.1. La réponse TCD4+

Les CD4+ spécifique du virus sont retrouvés dès les premiers jours de l'apparition des symptômes (2-4 jours). Chez les patients convalescents, il y'a plusieurs populations de CD4+ selon l'antigène reconnu. L'installation de la réponse médiée par les CD4+ est associée avec des formes bénignes et a un contrôle immunitaire de l'infection (**Galani et al., 2020**).

Les lymphocytes TCD4+ ont la capacité de se différencier en plusieurs types cellulaires en réponse à l'infection SARS-COV-2 (**Galani et al., 2020**).

- **Les T Helper Folliculaires**

Stimulant la maturation et la production des anticorps par les Lymphocytes B (**Galani et al., 2020**).

- **Les T Helper 1**

À activité antivirale directe par la production d'IFN- γ . Ils entraînent le recrutement d'effecteurs de l'immunité innée, la stimulation et la maturation des lymphocytes TCD8+ et l'initiation de la réparation tissulaire à travers l'IL-22 (fig. 14) (**Galani et al., 2020**).

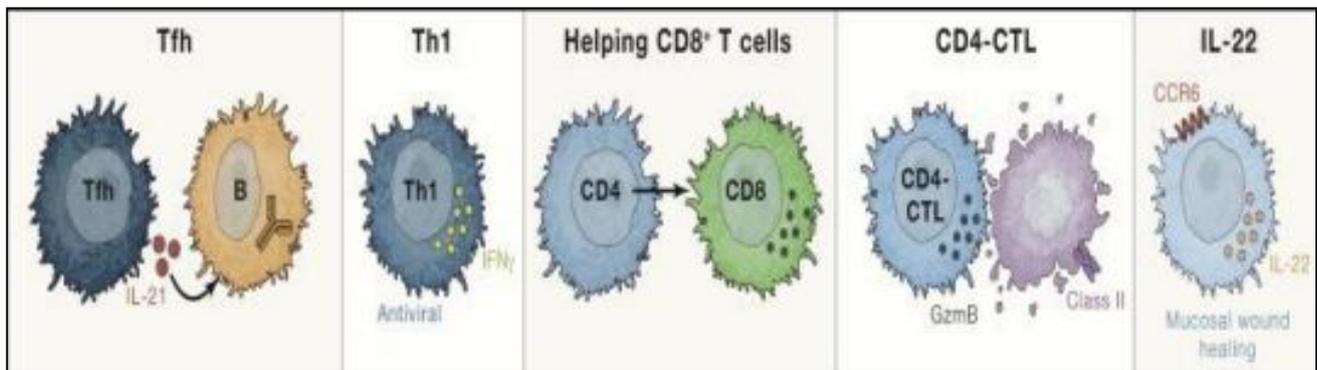


Figure 14 : Les effecteurs de l'immunité adaptative au SARS-CoV-2 (Sette et Crotty, 2020).

7.4.2. La réponse TCD8⁺

Le TCD8⁺ a le rôle d'élimination des cellules infectées. Leur présence est associée à un bon pronostic, elles apparaissent très rapidement durant l'infection aiguë (aussi tôt que 01 jour après apparition des symptômes), bien que leur présence ne soit pas aussi fréquente, que celle de TCD4⁺, leurs spécificités de reconnaissance est aussi large que celle des TCD4⁺ avec les protéines Spike, M et N comme antigènes cibles majeurs (Galani *et al.*, 2020).

7.4.3. Réponse à lymphocytes B et anticorps

Plusieurs protéines virales du SARS-CoV-2 peuvent induire une réponse humorale dirigée principalement contre les protéines N et S avec le RBD de cette dernière comme principale cible des anticorps neutralisants (Galani *et al.*, 2020).

La séroconversion survient en moyenne de 10 jours, atteignant les 100 % dans le 15^{ème} jours. Les différents isotypes IgG/M/A semblent apparaitre en même temps (Dan *et al.*, 2021).

Les anticorps semblent agir par plusieurs mécanismes, soit par la neutralisation directe de l'infectiosité du virus en bloquant l'interaction RBD-ACE2, soit à travers la facilitation médiée par le fragment FC des Ig (Cytotoxicité, opsonisation...). Ces anticorps principalement les IgG semblent avoir une durée de vie de plus de 05 mois en même temps que les Lymphocytes B mémoires à IgG (Dan *et al.*, 2021).

Cependant, l'efficacité de la réponse humorale semble très limitée par rapport aux effecteurs cellulaires et n'est pas corrélée, au titre d'anticorps suggérant le rôle primordial, à la

collaboration entre les différents acteurs de l'immunité innée et adaptative (**Galani et al., Lindgren et al., 2020**).

7.4.4. Rôle de l'immunité adaptative dans l'immunopathologie de la COVID-19

Bien que les effecteurs de l'immunité innée semblent être les plus impliqués dans les lésions immuno-induites durant la COVID-19 aigue, plusieurs arguments sont en faveur du rôle aussi important des effecteurs de l'immunité adaptative (**Galani et al., 2020**).

• L'immunopathologie des cellules T

Elle implique la balance Th1/Th2, les Cellules T tissulaires non circulantes qui induisent des lésions *in situ*, ainsi que les CD8+ activés de spécificité antigénique non déterminée (**Galani et al., 2020**).

• L'immunopathologie médiée par les anticorps

Elle implique :

- Les anticorps facilitants (antibodymediated inhancement),
- Les complexes immuns activant l'inflammation,
- La présence d'auto-anticorps à activité anti-phospholipides prothrombotiques, dont, leurs implications directes dans la coagulopathie observée lors la COVID19 sèvre reste débattue (**Sette et Crotty, 2021**).

8. La coagulopathie liée à la COVID-19

Les troubles de la coagulation sont parmi les manifestations les plus fréquentes et une des principales causes de mortalité par la COVID-19. Elles touchent aussi bien la micro que la macro-circulation avec parfois des répercussions catastrophiques sur l'évolution du patient ; embolies pulmonaires, CIVD (Coagulation intravasculaire disséminée), AVC (Accident vasculaire cérébral) (**Malas et al., 2020**).

9. L'immunité croisée

Plusieurs auteurs ont signalé l'absence de réactivité croisée des anticorps anti-SARS-CoV-2 avec les coronavirus banals (229E, NL63 et OC43), et/ou plusieurs autres virus

respiratoires (adenovirus, bocavirus, entérovirus, Métapneumovirus humain, Influenza A et B, rhinovirus, virus respiratoire syncytial, virus para-influenza-1 et -3). Par contre, une réactivité croisée existe, possiblement, avec le SARS-CoV-1 pour les anticorps dirigés contre les protéines S1, RBD et N, et avec le MERS-CoV, uniquement, pour les anticorps dirigés contre la protéine N (Okba *et al.*, 2020 ; Amanat *et al.*, 2020).

10. La réinfection

Le nombre de cas rapportés de réinfection reste anecdotique. L'analyse de ces cas est, cependant, cruciale pour comprendre l'impact réel de l'immunité adaptative sur le contrôle de l'infection et de la maladie (Ledford, 2020).

L'excrétion virale peut être prolongée, il est important donc, de s'assurer au cours d'une suspicion de réinfection que les souches virales ont pu être séquencées et qu'elles sont différentes. La plupart des réinfections sont survenues chez des sujets jeunes en l'absence des problèmes d'immunosuppression. Dans certains cas, le virus retrouvé, lors de réinfection portait une mutation associée à une résistance à la neutralisation *in vitro* (Weisblum *et al.*, 2020).

Au cours d'une infection virale, une réinfection par un même agent infectieux peut être une conséquence d'une perte de la protection immunitaire ou de la sélection d'un variant génétique rendant la réponse inefficace (Weisblum *et al.*, 2020).

11. Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques du COVID-19

11.1. Définition de cas COVID-19

Selon l'organisation mondiale de la santé on distingue :

- **Le cas suspect** : Une personne qui remplit des critères cliniques et épidémiologiques ou un patient présentant une IRSA (Syndrome d'insuffisance respiratoire aigüe) en présence d'antécédent de fièvre 38°C et toux apparue au cours des 10 jours et nécessite une hospitalisation (Liu *et al.*, 2020).

- **Le cas probable**

- Un patient qui remplit les critères cliniques et qui a été en contact avec un cas confirmé ou probable,

- Un cas suspect pour lequel une imagerie thoracique révèle des indicateurs de COVID-19,
- Une personne atteinte d'anosmie ou d'agueusie en l'absence de toute autre cause identifiée,
- Un décès sans autre explication d'un adulte qui a présenté une détresse respiratoire avant le décès et qui a été en contact avec un cas probable ou confirmé (**Liu et al., 2020**).

• **Le cas confirmé** : une personne présentant une infection par le virus de la COVID-19 confirmée au laboratoire quels que soit les signes et les symptômes cliniques (**Liu et al., 2020**).

11.2. Formes cliniques de la COVID-19

La COVID-19 est une maladie respiratoire au premier plan, le poumon est l'organe de prédilection. Il s'est, cependant rapidement, révélé qu'il s'agit d'une maladie systémique impliquant des composantes virologiques immunologiques et lésionnelles (**Pascarella et al., 2020**).

Hormis les signes généraux comme la fièvre et l'asthénie, les signes respiratoires sont de sévérité variable. D'autres manifestations, moins fréquentes, sont observées principalement, neurologiques et digestifs (**Pascarella et al., 2020**).

11.2.1. Formes asymptomatiques

Plusieurs enquêtes épidémiologiques suggèrent que des individus auraient été infectés par des personnes asymptomatiques ou pré-symptomatiques dont la prévalence est très variable selon les études (de 5% à 80%) ou une moyenne de 40%. La charge virale d'un patient asymptomatique serait similaire à celle des individus présentant des symptômes (**Anonyme 5, 2020 ; Cella et al., 2020**).

Il a été montré que 54% des individus asymptomatiques présentaient des lésions pulmonaires au Ct Threshold cycle (cycle de seuil) dont 11% de lésions sévères posent la question de la définition précise de « cas asymptomatique » (**Anonyme 5, 2020 ; Cella et al., 2020**).

Cette prévalence des formes asymptomatiques suggère que le diagnostic clinique engendrerait un nombre important de faux négatifs. Le dépistage systématique, de certains

groupes de personnes, a été recommandé par plusieurs organisations expertes (**Anonyme 5, 2020 ; Cella *et al.*, 2020**).

11.2.2. Les formes symptomatiques

La maladie se présente sous plusieurs catégories de sévérité :

• La COVID-19 bénigne

Elle est habituellement caractérisée par des symptômes d'infections virales des voies respiratoires supérieures, qui sont bien tolérés dont la fièvre modérée, toux sèche, congestion nasale, gorge douloureuse, céphalée et douleurs musculaires. Des symptômes moins fréquents comme la diarrhée, la rhinorrhée, l'anosmie/agueusie peuvent être observés chez certains individus. A ce stade, l'imagerie ne révèle quasiment pas d'atteinte pulmonaire. Cependant ce type de formes, non pris en charge, peut rapidement se détériorer en forme COVID-19 sévère (**Wong *et al.*, 2020**).

• La COVID-19 modérée

En plus des symptômes cités, les individus présentent un souffle court et une dyspnée (**Wong *et al.*, 2020**).

• La COVID-19 sévère et SDRA

Les patients se présentent avec un tableau de pneumonie sévère, SDRA ou état de choc septique et coagulopathie (tab. 2). Le SDRA est définis par:

Une dyspnée avec tachypnée (fréquence respiratoire >30 minutes). Détresse respiratoire avec effondrement de la SpO_2 (Saturation artérielle en oxygène) 93% , PaO_2 (pression artérielle partielle d'oxygène.)/ FiO_2 (Fraction inspirée en Oxygène) $<30\%$. Infiltration pulmonaire supérieure à 50% en 24h à 48h. Ultimement, les patients en état critique développent des signes d'insuffisance respiratoire, de lésions cardiaques et rénales ainsi qu'un état de choc septique avec défaillance multi viscérale. A ce stade la mortalité est supérieure à 49% (**Siordia *et al.*, 2020**).

Tableau 2 : Les signes biologiques et radiologiques (Wu *et al.*, 2020).

Signes Biologiques	Signes radiologiques
<ul style="list-style-type: none"> • Elévation des polynucléaires neutrophiles et lymphopénie, étendue aux lymphocytes CD4 et CD8 (dont le ratio CD4/CD8 semble préservé), • Elévation de la CRP (Protéine C Réactive) jusqu'à 150 mg/L. Hypo albuminémie (médianes 32-32.3 g/L). hyperferritinémie élévation et une Hyper bilirubinémie. • Diminution du TP (Taux de prothrombine) et une augmentation des D dimères, stigmates d'une coagulopathie associés aux formes graves et prédictives de la mortalité. • Elévation des PNN (Polynucléaire neutrophile), et une lymphopénie. • Elévation de l'interleukine-b circulante associée au décès par SDRA mais pas à la survenue d'un SDRA. • Les marqueurs de souffrance d'organe, qu'il s'agisse d'une élévation des ASAT/ALAT (Aspartate Aminotransférase / Alanine Aminotransférase) de la créatininémie ou de la troponine, prédictifs de la mortalité. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumopathie souvent bilatérale avec anomalies à distribution postérieure et sous-plurale. Epaissement des parois bronchiques. • La réalisation du scanner par rapport aux premiers symptômes, montre une prédominance d'images en verre dépoli au stade initial évoluant vers une association de verre dépoli, d'opacité réticulaires et de foyers de condensation. • Le principal signe scanographique de gravité est l'étendue des anomalies parenchymateuses une corrélation entre l'extension des lésions et la sévérité clinique • La Société d'imagerie thoracique (SIT) a une classification visuelle en 5 stades, basée sur le pourcentage de poumon lésé atteinte absente minime (< 10 %), <ul style="list-style-type: none"> • modérée (10-25%) • étendue (25-50 %), sévère (50-75%) • critique (<75%).

11.2.3. Les risques de complication

L'âge supérieur à 50 ans apparaissait comme fortement associé à la survenue d'un SDRA et l'âge supérieur à 65 était associé à la mortalité (**Wu et al., 2020**).

Une personne porteuse d'une comorbidité dont les principales étaient le diabète, une pathologie cardiaque, une HTA (Hyper Tension Artérielle), une pathologie pulmonaire ou une obésité morbide (**Wu et al., 2020**).

Les variations génétiques individuelles peuvent contribuer à expliquer différentes réponses immunitaires dont , la variation clinique de la forme asymptomatique jusqu'à la forme sévère : au moins 10% des patients présentant une forme clinique critique de COVID-19 ont des anomalies immunologiques comme les anticorps anti IFN (**Wu et al., 2020**).

Les femmes enceintes représentent une population, particulièrement, exposée aux pneumopathies infectieuses, du fait des modifications physiologiques, propres à la grossesse.

Plusieurs études semblent montrer que les femmes enceintes au troisième trimestre de grossesse ont un risque de développer une forme plus grave que celle observée dans la population générale (**Chen et al., 2020**).

Chez les patients immunodéprimés, par analogie à d'autres virus responsables d'infections potentiellement sévères, le SARS-CoV-2 a été considéré comme pouvant être responsable d'infections sévères ou prolongée dans cette population. Les patients suivis pour un cancer présentent aussi un risque élevé de développer une forme sévère de COVID-19 (**D'Antiga et al., 2020**).

Chez les patients de moins de 15 ans, l'infection par le SARS-CoV-2 semble moins fréquemment symptomatique même rare et moins grave que chez l'adulte la forme pédiatrique du COVID-19 est généralement gastro-intestinal isolé ou associé à une pneumonie bénigne (**Wei et al., 2020**).

Les symptômes, signes ou paramètres cliniques anormaux persistants deux semaines ou plus après le début du COVID-19 et qui ne reviennent pas à une base saine peuvent potentiellement, être considérés comme des effets à long terme de la maladie (**Wang et al., 2020**).

Bien qu'une telle altération soit, principalement, signalée chez les survivants d'une maladie grave et critique, les effets durables se produisent, également, chez les personnes atteintes d'une infection légère qui n'ont pas nécessité une hospitalisation (**Wang et al., 2020**).

12. Diagnostic

Les prélèvements recommandés pour le diagnostic du COVID-19 sont des prélèvements des voies respiratoires hautes (nasopharyngé, prélèvement salivaire) ou des prélèvements des voies respiratoires basses (Crachats, liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA), aspiration trachéo-bronchique) (**Guen et al., 2020**).

12.1. Diagnostic indirect (sérologie)

La haute autorité de santé (HAS) exige une sensibilité de 90 à 95% et une spécificité de 98 %. Différents types de tests automatisables sont disponibles dont la plupart ciblent les protéines de structures (**Sethuraman et al., 2020**).

Ces tests sérologiques permettent de dépister d'éventuels cas contacts autour d'un cas confirmé positif, effectuer des études épidémiologiques de séroprévalence et suivre les profils d'anticorps des participants à un traitement ou à des essais de vaccins (**Anonyme 6, 2020 ; Gorse *et al.*, 2020**).

En revanche, le diagnostic peut être rétrospectif (positivité tardive) ne permettant pas de détecter l'infection précoce. De plus, la présence des anticorps détectés ne permet pas de déterminer leur activité neutralisante. Ces tests peuvent, également donner des résultats faussement positifs, suite à des réactions croisées avec d'autres agents pathogènes, notamment d'autres coronavirus humains, ou avec des affections préexistantes (**Anonyme 6, 2020 ; Gorse *et al.*, 2020**).

12.2. Diagnostic spécifique direct

Ce type de diagnostic est destiné à la recherche des anticorps antiviraux d'une référence connue (**Chu *et al.*, 2020**).

a) Culture cellulaire virale

Elle n'est pas recommandée comme procédure de diagnostic de routine mais peut être utile pour faire des isollements de virus pour une caractérisation des types des souches virales, rechercher des mutations, évaluer la sensibilité aux traitements et évaluer la concordance entre la PCR et la contagiosité (**Chu *et al.*, 2020**).

b) Détection d'antigènes intracellulaire

Ce sont de tests unitaires rapides dont le principe se repose, en général, sur l'immuno-chromatographie avec une lecture qui peut être soit manuelle soit automatisée (fig. 15). Ils détectent l'une des protéines du virus SARS-CoV-2 à partir d'un prélèvement nasopharyngé. Tout comme la détection du génome viral par amplification génique, cette technique permet de poser un diagnostic d'infection par le SARS-CoV-2 en phase précoce (il est recommandé de ne prendre en considération les résultats de tests antigéniques que durant les sept jours suivant l'apparition des symptômes) (**OMS, 2020**).

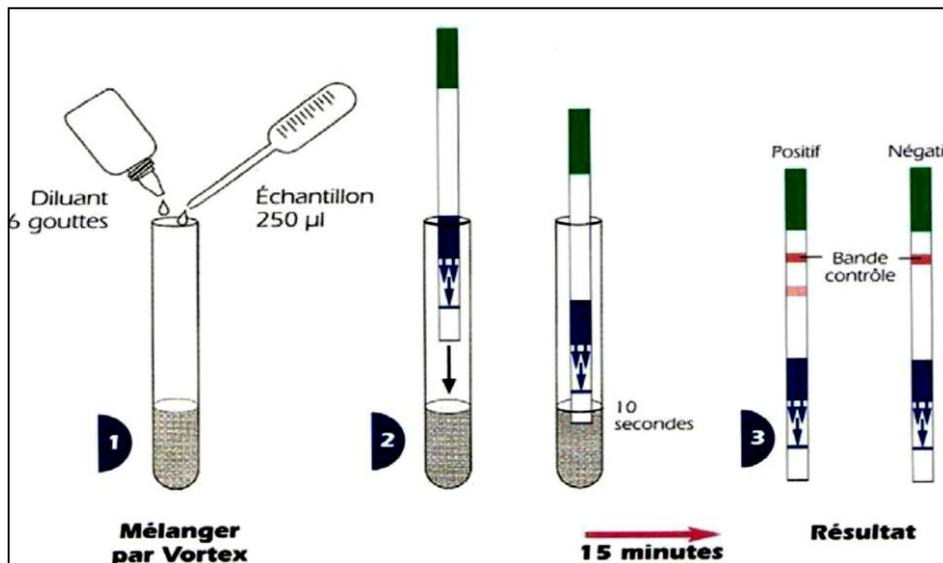


Figure 15 : Mode d'emploi du test d'immuno-chromatographie (OMS, 2020).

De plus de leur rapidité par rapport au test PCR, ces tests sont moins coûteux et faciles à utiliser et à interpréter. Toutefois, le risque des faux négatifs (charge virale faible ou variant), nécessite un contrôle par la RT-PCR pour les patients symptomatiques de plus de 65 ans à risque de forme grave si négatif ou ininterprétable (OMS, 2020).

12.3. Test de Dépistage rapide (TDR)

Dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques ou d'orientation diagnostique et pour réagir à des flambées présumées de COVID-19 dans des endroits isolés, le test TDR permet la mise en œuvre rapide de mesures de lutte contre l'infection et la surveillance de l'évolution de l'incidence de la maladie dans le corps médical. Il est également utilisé pour la détection et l'isolement précoces des cas positifs dans le cas de transmission communautaire généralisée (OMS, 2020).

12.4. Diagnostic spécifique direct par biologie moléculaire

Les tests moléculaires permettent la détection directe du génome de l'agent suspecté après avoir extrait le matériel génétique de l'échantillon à analyser. L'avantage de pouvoir travailler à partir d'acides nucléiques réside dans leur stabilité lorsqu'ils sont conservés à basse température et dans leur caractère non infectieux évitant tout risque de biosécurité après leurs extractions, voire avant, par utilisation de milieux de prélèvement permettant l'inactivation immédiate des agents (fixateurs RNA later/Trizol ou papiers traités) (Croville, 2017).

a) Préparation des échantillons pour le diagnostic moléculaire

L'isolement de l'ARN viral (l'extraction des acides nucléiques) se déroule en cinq étapes (Anonyme 7, 2020).

- Rupture de la structure cellulaire pour créer un lysat ;
- Séparation des acides nucléiques solubles des débris cellulaires et d'autres matières insolubles (méthode physique) ;
- Liaison des acides nucléiques à une matrice de purification (méthode chimique) ;
- Lavage des protéines et d'autres contaminants de la matrice (méthode enzymatique),
- Elution des acides nucléiques.

b) Polymérase chaîne réaction

La procédure pour effectuer la réaction en chaîne par polymérase (PCR) était introduite pour la première fois par le Dr. Kary en 1983, cette technique s'adapte aussi bien à l'amplification de séquence d'ADN que d'ARN (RT-PCR) (Anonyme 7, 2020).

Le principe de l'amplification *in vitro* repose sur la répétition d'un cycle constitué de trois étapes (fig. 16) : La dénaturation pour obtenir des molécules d'ADN simple brin, l'hybridation des amorces oligonucleotidiques pour fixer les amorces sur la séquence d'ADN cible et, enfin, l'élongation par l'ADN polymérase (Anonyme 7, 2020).

La détection des produits de PCR peut se faire de plusieurs manières: en point final par électrophorèse-révélation, ou en temps réel (PCR quantitative) grâce à des sondes fluorescentes ou à des agents intercalant fluorescents (Anonyme 7, 2020).

Cependant, dans le cas de la détection de l'ARN, l'instabilité de cette molécule impose la transformation préliminaire en ADN complémentaire (cDNA) qui est par la suite amplifié. (Tagu, 2018).

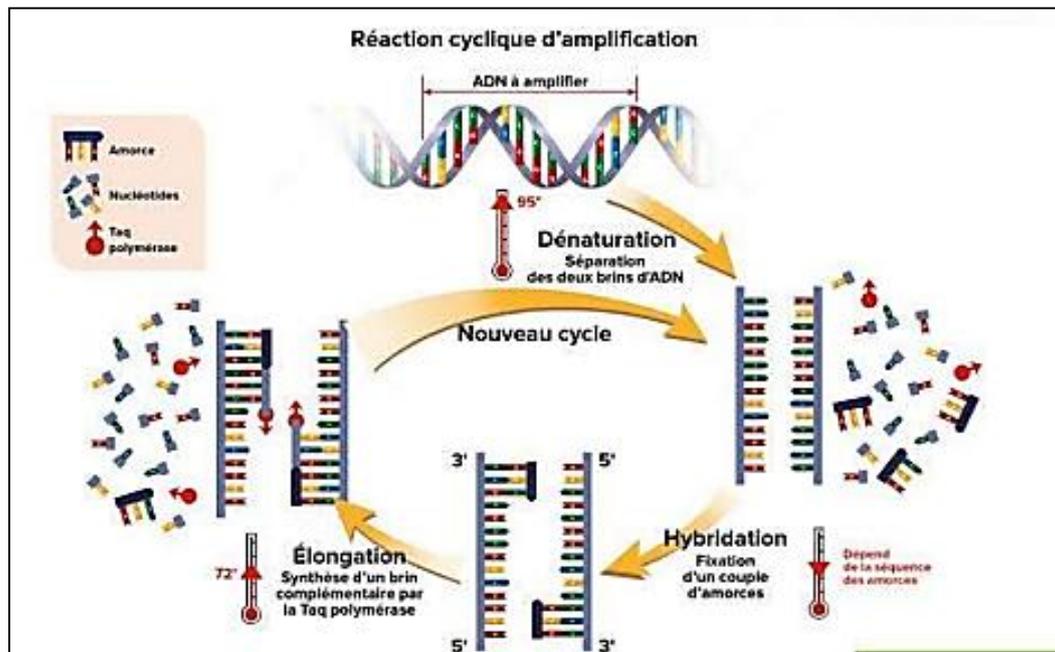


Figure 16 : Les étapes de l'amplification (Anonyme 8, 2020).

Dans le cas du SARS-CoV-2, la détection se fait par sondes fluorescentes de deux ou plusieurs gènes viraux (PCR multiplexe) (Tagu, 2018). Le multiplexage par PCR doit être capable de produire suffisamment de produit amplifié pour la détection de toutes les séquences prévues. Cette technologie repose, ainsi, sur la détection et la quantification d'un émetteur fluorescent pendant le processus d'amplification. L'augmentation du signal d'émission fluorescente est directement proportionnelle à la quantité d'amplicons produits durant la réaction (Ravi *et al.*, 2020 ; Poitras et Houde, 2002).

c) Les gènes ciblent chez le SARS-CoV-2

Pour la détection spécifique du SARS-COV-2, les chercheurs ont utilisé des panels de diagnostic constitués d'amorces spécifiques au SARS-COV-2 dans des réactions de RT-PCR qui peuvent fournir des résultats en 2 à 3 heures. La plupart des tests RT-PCR disponibles utilisent des amorces oligonucleotidiques et des sondes sélectionnées à partir de régions de divers gènes viraux du SARS-COV-2, y compris la nucléocapside (N), l'enveloppe (E), le gène RdRp, la protéine Spike (S) et le gène ORF 1a et b... (Ravi *et al.*, 2020).

13. Prévention

L'OMS (2019) a déclaré que l'éducation, la prévention, l'isolement et le contrôle de la maladie ainsi que le traitement de la personne infectée sont les étapes essentielles de luttres contre les maladies contagieuses essentiellement la COVID-19.

Il est possible de minimiser la propagation de l'infection en suivant les recommandations suivantes :

- La mise en quarantaine à domicile et éviter tout contact même avec les personnes en bonne santé (possibilité de patient asymptomatique).
- Eviter les voyages surtout dans les zones pandémiques ou dans les régions où l'épidémie n'est pas contrôlée (problème des systèmes de santé).
- Respecter les règles des distanciations sociales et de désinfection (exemple: laver les mains au minimum 20 s avec de l'eau et du savon ou un désinfectant pour les mains contenant au moins 60% d'alcool).
- Couvrir le nez et la bouche avec la coude ou un mouchoir plié lorsque vous toussiez ou éternuez lavez ensuite les mains.
- En raison de la longue période d'incubation et de la forme asymptomatique des patients, l'utilisation d'un masque de protection (en particulier N95 ou FFP – filtering face piece- 1, 2 et 3) (Lotfi *et al.*, 2011).

14. Traitement et thérapeutique

La plupart des médicaments qui sont lancés ont été initialement conçus pour d'autres agents pathogènes et ont été rapidement réutilisés pour les essais COVID-19 en cours. Dans le même temps, plusieurs essais ont été lancés pour tester les vaccins et anticorps spécifiques ciblant spécifiquement le SARS-COV-2 (Bonny *et al.*, 2020).

14.1. Inhibition de l'entrée du SARS-CoV-2

La première stratégie vise à empêcher le virus de pénétrer dans la cellule en jouant sur les mécanismes nécessaires à la fixation du virus à son récepteur, son endocytose ou la fusion membranaire. Cette stratégie implique l'administration de différentes molécules dont ; la Chloroquine, l'Hydroxychloroquine, l'Azithromycine, l'enzyme de recombinaison de conversion de l'angiotensine humaine (APN01) et l'Umifenovir (Chlorhydrate d'arbidol) (Bonny *et al.*, 2020).

14.2. Inhibition de la synthèse de l'ARN viral

Plusieurs molécules se repositionnent comme des candidats prometteurs (fig. 17) dont le Remdesivir et Favipiravir (Bonny *et al.*, 2020).

14.3. Inhibition de la protéase virale

Des traitements développés contre la protéase du VIH ont montré une certaine efficacité *in vitro* contre le SARS-CoV-1 et le SARS-CoV-2 dont ; l'Ivermectine et le Lopinavir ou Ritonavir (Bonny *et al.*, 2020).

14.4. Les agents immuno-modulateurs

Ce traitement consiste à utiliser des agents qui stimulent ou arrête le système immunitaire dont ; les anti-interleukines, le plasma convalescent COVID-19, les immunoglobulines polyvalentes, les IFN et les corticostéroïdes /AINS (anti inflammatoires non stéroïdiens).

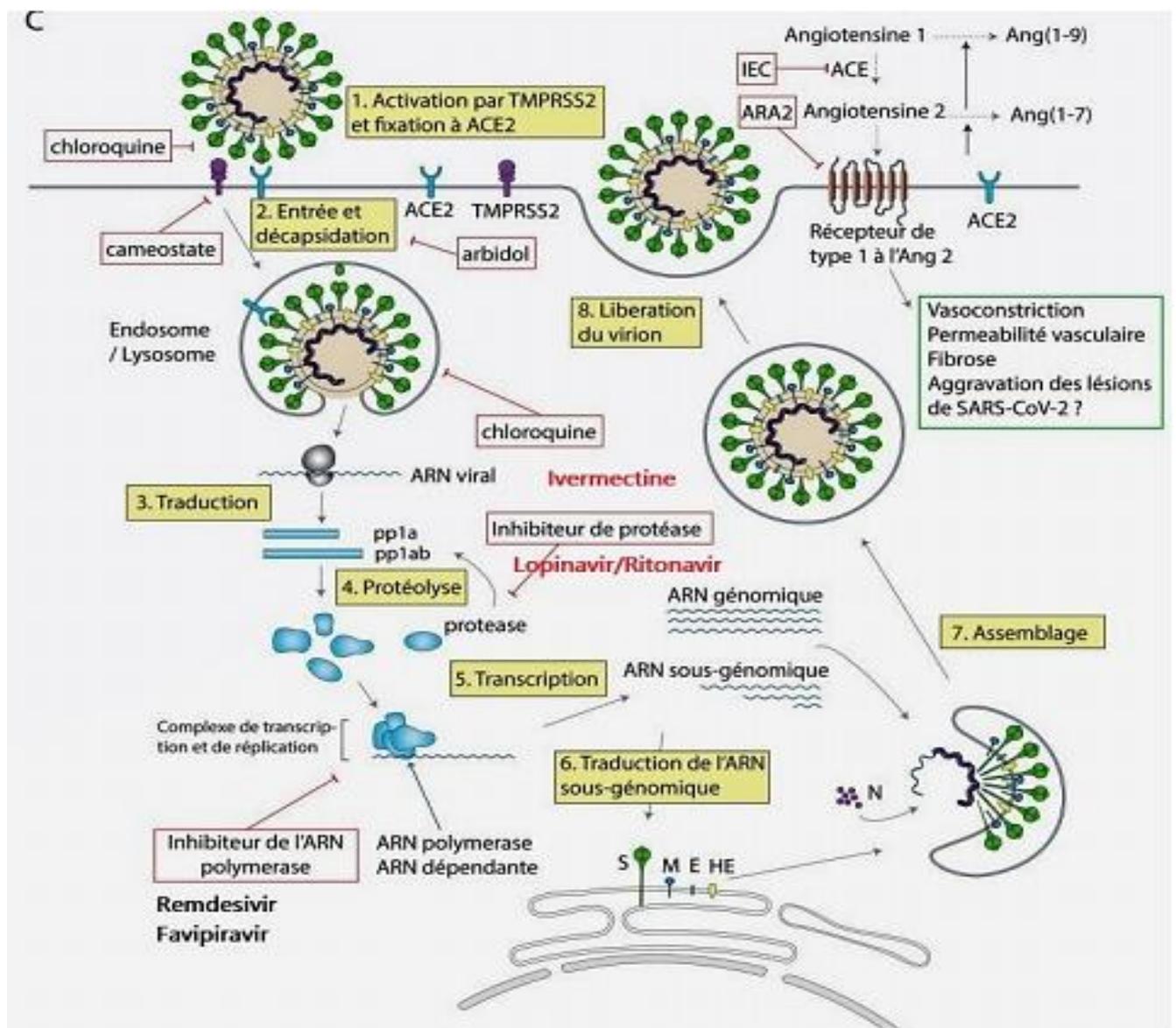


Figure 17 : Les cibles thérapeutiques antivirales (Bonny *et al.*, 2020).

15. Vaccination

Les vaccins peuvent être classés en plusieurs catégories en fonction de leur mode de fabrication. Chacune des catégories comporte des avantages et des inconvénients potentiels. Différentes approches sont explorées afin de mettre au point un vaccin capable d'induire une immunité protectrice et durable contre le Sars-CoV-2 : acides nucléiques (issus de l'ADN ou de l'ARN), vecteurs viraux (réplicatifs ou non répliatifs), pseudo-particules virales, vaccins sous-unitaires, vaccins vivants atténués et virus inactivés (fig .18) (Callaway, 2020).

Actuellement, différents vaccins sont en cours d'administration dans le but de la prévention des formes graves de la COVID-19 dont ; le vaccin de Pfizer-BioTech, le vaccin de moderna d'Astra Zeneca et de Johnson, le vaccin russe Spoutnik V, le vaccin allemand Cure vac Nonovax et le vaccin chinois Coronavac (Anonyme 9, 2021).

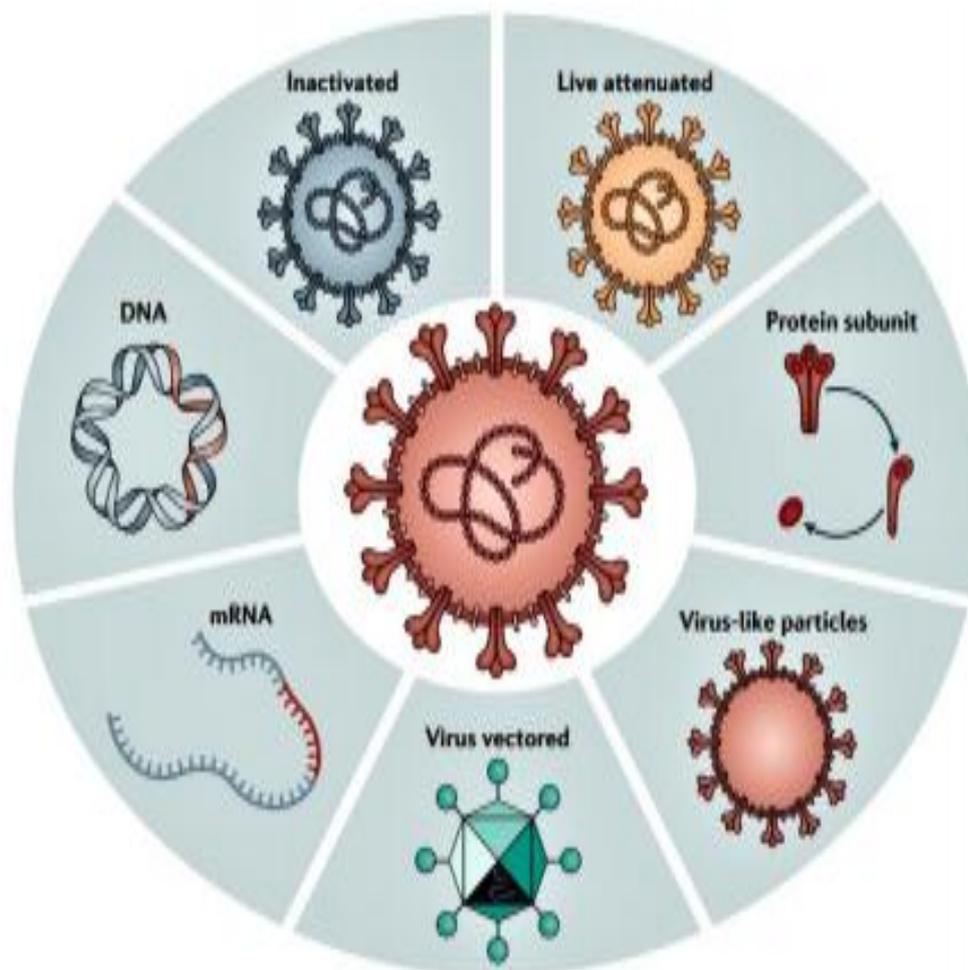


Figure 18 : Les sept stratégies explorées en tant que vaccins contre la COVID-19 (Dai et Gao, 2020).

Le cinovac est approuvé pour un usage d'urgence dans les groupes à haut risque en Chine depuis juillet, son taux d'efficacité est de 51% contre des infections symptomatiques et de 100% contre les hospitalisation et les formes graves de la maladie parmi ses principaux avantages c'est qu'il peut être conservé dans un réfrigérateur standard de -8 à 2 .Le prix d'une dose est de 23 euros dont il a été classer le 3^{ème} vaccin cher au niveau mondial après le Pfizer-BioTech et moderna (**Anonyme 9, 2021**).

Le spoutnik V est le premier vaccin enregistré au monde basé sur une plateforme de vecteurs d'adénovirus humains bien étudiée. Il a été approuvé à ce jour dans 70 pays avec une population totale de 4 milliards de personnes. Son efficacité évaluée à 91,6% à partir des essais de phase 3 a été validée par la revue scientifique *The Lancet*. . Ce vaccin présente l'avantage non négligeable de pouvoir être conservé entre +2°C et +8°C. Le prix d'une dose sur le marché international sera inférieur à 10 dollars américains, soit 8,25€. Le vaccin serait efficace à 83% contre le variant Delta selon le Ministère de la Santé Publique de la Fédération de Russie (**Anonyme 9, 2021**).

Conclusion et recommandations

La COVID-19 représente la maladie d'actualité et la cause principale de mortalité dans le monde ces deux dernières années. Apparue pour la première fois en Chine, cette pandémie est due à une infection par un coronavirus, entre autre, SARS CoV2 qui entraîne des infections pulmonaires avec des signes cliniques variables ressemblant à ceux de la grippe.

Dans ce contexte, nous avons essayé de projeter la lumière sur cette pneumopathologie afin de cerner sa physiopathologie et les différentes caractéristiques de l'agent virale responsable de sa propagation.

Nous pouvons dire que la gravité de cette pandémie réside non seulement dans le degré de la contamination mais aussi dans le potentiel du virus SARS CoV-2 à s'adapter et à se développer sous différents variants suite à de multiples mutations.

Avec les nouvelles flambées aperçue et la sensibilisation pour la vaccination, il s'avère intéressant de ;

- Améliorer la situation sanitaire actuelle pour bien prendre en charge la pandémie en renforçant la collaboration entre les acteurs des différents secteurs dont ; les médecins, les laboratoires de recherche, la direction de la santé et, principalement, la population,
- Assurer les moyens de dépistages et les testes de spécificités,
- Mener des études sur l'adaptation du virus dans les différents environnements,
- Bien comprendre le mécanisme des vaccins envers les différents variants du virus et les possibilités d'éventuelles mutations,
- Elargir le concept de la sensibilisation pour la vaccination avec une meilleure surveillance et contrôle des effets secondaire surtout pour les patients avec des maladies chroniques et âgées.

Références bibliographiques

Alain R et Sylvie T., (2009). Anatomie et Physiologie, 1^{er} éditions. Ed. Elsevier Masson. Paris. 318p.

Alexandre J., Cracowski J L., Richard V. et al., (2020). Système rénine-angiotensine-aldostérone et infection au COVID-19, Annales d'Endocrinologie ,81 : 63-67.

Almeida L et Coimbra T, (2019). Quand moins ou plus n'est pas assez : Mal développement rénal résultant d'un déséquilibre dans le système rénine-angiotensine, De face. Pédiatre, 7 : 296.

Amanat F., Stadlbauer D., Krammer F. et al., (2020). A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. Nature medicine, 26 : 1033-1036.

Amir I.J., Lebar Z., Yahyaoui G. et al., (2020). Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. Option/Bio, 31(619) : 15-20.

Anonyme 1 (2020) : Coronavirus.

<https://www.who.int/fr/healthtopics/coronavirus/coronavirus#tab=tab> (consulté le 15/01/2021).

Anonyme 2 (2020): Gènes structuraux du SRAS-CoV-2. <https://www.invivogen.com/sars2-structure> (Consulté le 15/06/2021)

Anonyme 3 (2020) : SARS-CoV-2 Life Cycle. <https://www.antibodiesonline.com/resources/18/5410/sars-cov-2-life-cycle-stages-andinhibition-targets/>. (Consulté le 20/06/ 2021).

Anonyme 4 (2020) : Epidemiologysite. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/epidemiologysite>. Consulté le 22 /01/ 2021).

Anonyme 5 (2020) : détection moléculaire individus asymptomatiques. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID_19_INESSS_detection_moleculaire_individus_asymptomatiques.pdf (consulté le 27 /01/2020).

Références bibliographiques

Anonyme 6 (2020): Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19. Haute Autorité de santé. Site consulté le 15 juin 2021.

Anonyme 7 (2020) : Nucleicacid-analysis.

https://worldwide.promega.com/resources/guides/nucleicacid-analysis/dnapurification/?fbclid=IwAR2o8zIsOxdeYqSGPDy_wrBlGF5rpLdBBu3lQyzm3yo3BpXLpIXsTj7KXUA. (Consulté le 15 /01/2021).

Anonyme 8 (2020) : Au cœur d'ADN

<https://www.gnispedagogie.org/sujet/coeuradn/?fbclid=IwAR0cLOQNYOyXEg9dz7AagMUAdbecPo0JyeS5EnzhZrqYoqVFO6EwjpbmeQI>. (Consulté le 14 /06/ 2021).

Anonyme 9 (2021). Vaccines: définition, calendrier , Principe fabrication

<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2620433-vaccin-coronavirs-covid-19-France-pfizer-dose-moderna-astrazeneca-janssen-obligatoire-gillain-barre-1626171381.amphhtml/vaccin-coronavirs-France-covid-institut-paster> (consulte le 07 /07/2021).

Aubier M., Fournier M., Pariente R. et al., (1996). Le mineur en établissement de santé. Revue santé et travail, 1 : 102.

Backer J A., Klinkenberg D. et Wallinga J, (2020). Période d'incubation des infections au nouveau coronavirus (2019-nCoV) chez les voyageurs en provenance de Wuhan, Chine, du 20 au 28 janvier 2020, Eurosurveillance, 25 : 5.

Bonny V., Maillard A., Mousseaux C. et al., (2020). COVID-19: Pathogenesis of a multifaceted disease. La Revue de Medecine Interne,41(6) : 375-389.

Boudewijns R., Thibaut H J., Dallmeier K. et al., (2020). La signalisation STAT2 restreint la dissémination virale mais entraîne une pneumonie grave chez les hamsters infectés par le SRAS-CoV-2, Communication Nature, 11 : 5838.

Callaway., E, (2020). The race for coronavirus vaccines: a graphical guide, Nature, 580 (7805): 576-577.

Références bibliographiques

Carillo S., Riffon E., Van Gehchten et al., (2004). L'affaire silicose. Revue médicale de Pneumologie et cardiologie, 25 :102.

Cella L., Moorthy S., Lee K. et al., (2020). Injuries from asymptomatic COVID-19 disease: new hidden toxicity risk factors in thoracic radiation therapy. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 394: 396.

Chan JF., Kok KH., Zhu Z. et al., (2020). Caractérisation génomique du nouveau coronavirus pathogène humain de 2019 isolé d'un patient atteint de pneumonie atypique après une visite à Wuhan. Les microbes émergents infectent, 9(1) :221 : 236.

Chappuis G., Tektoff J., Leturdu Y. et al., (1975). Isolement en France et identification de la maladie du vomissement et du dépérissement des porcelets (coronalike virus). Recueil de médecine vétérinaire, 151 : 566.

Chen H., Hudnell H., Dortch Q. et al., (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.

Chu H P., ChanMD J., Yuen B. et al., (2020). Tropisme comparatif, cinétique de réplication et profilage des dommages cellulaires du SRAS-CoV-2 et du SRAS-CoV avec des implications pour les manifestations cliniques, la transmissibilité et les études de laboratoire du COVID-19 : une étude observationnelle. Le Microbe Lancette, 1: 14-23.

Ciaglia E., Vecchione C., Puca A A et al., (2020). Infection au COVID-19 et niveaux ACE2 circulants : rôle protecteur chez les femmes et les enfants, 8 : 206.

Ciotti M., Ciccozzi M., Terrinoni A. et al., (2020). The COVID-19 pandemic. Critic. Rev. Clin. Lab. Sci., 57 : 365-388.

Clérici C et Friedland G, (2000). Biologie et pathologie des épithéliums, revue général des maladies respiratoires, 27.

Références bibliographiques

Croville G, (2017). Séquençage et PCR à haut débit : application à la détection et la caractérisation d'agents pathogènes respiratoires aviaires et au contrôle de pureté microbiologique des vaccins. [Thèse d'doctorat]. Paris .116p.

Cui J., Li F., Shi ZL, (2019). Origine et évolution des coronavirus pathogènes. Revue, nature reviews Microbiology, 17: 181-192.

D'Antiga M.D.L, (2020). Coronavirus et patients immunodéprimés : les faits durant la troisième épidémie. Liver Transplantation, 26 :832- 834.

Dai L. et George G., (2020). Viral targets for vaccines against COVID-19. Nature Avis Immunologie, 21: 73–82 .

Dan J.M., Mateus J., Kato Y. et al., (2021). Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. Science, 371: 6529.

Deazak P., (2008). Global trends in emerging infectious diseases. Nature, 451 (7181): 990-993.

Felsenstein S., Herbert J. A., McNamara P.S. et al., (2020). COVID-19: Immunology and treatment options. 215 : 108448.

Ferretti L., Wymant C., Kendall M. et al., (2020). Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. Sci., 368: 6936.

Finlay B. et Fadden G., (2006). Anti-immunologie : évasion du système immunitaire de l'hôte par des agents pathogènes bactériens et viraux. 124(4) : 767-782.

Galani I., Rovina N., Lampropoulou V. et al., (2020). Immunité antivirale non réglée dans COVID-19 révélée par des schémas temporels d'interféron de type I/III et une comparaison de la grippe. Immunologie naturelle , 22 : 32-40.

Références bibliographiques

Gorse M., Donovan M., Patel M. et al., (2020). Les anticorps contre les coronavirus sont plus élevés chez les adultes plus âgés que chez les adultes plus jeunes et les anticorps de liaison sont plus sensibles que les anticorps neutralisants pour identifier les maladies associées aux coronavirus, *medical of virology*, 92 : 512-517.

Gowtage S. S. et Woolhouse ., (2005). Gamme d'hôtes et agents pathogènes émergents et réémergents, 11(12) : 1842-1847.

Guen, A.L., Lina B., Merens A. et al., (2020). Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé de COVID-19 Version 5. Recommandations de la SFM à destination des laboratoires des Etablissements de Santé et des Hôpitaux militaires ainsi que des Laboratoires de Biologie Médicale.

Guenard H, (2001). Pathologie humaine, *Revue anthropologie et santé*, 3 : 144.

Guery B., D'Escrivan T., Georges H. et al., (2004). Pneumonie virale sévère de l'immunocompétent Viral pneumonia in immunocompetent patients. *Réanim.*, 13 (3) : 226-237

Guo Y., Cao Q., Hong Z. et al., (2020). L'origine, la transmission et les thérapies cliniques sur l'épidémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID 19) - une mise à jour sur la situation. *Mil Med Res*, 11 :7.

Holmes C.V., (2003). Coronavirus associer au SARS. *Journal de médecine de la nouvel Anglletair*, 348 (20) : 1948–1951.

Huang M., Wang Y., Li X. et al., (2020). Caractéristiques cliniques des patients infectés par le nouveau coronavirus 2019 à Wuhan, en Chine , *The lancet* , 395: 497-506.

Kirtipal N., Bharadwaj S. et Kang S., (2020). From SRAS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, genetics and evolution*. doi: [10.1016/j.meegid.2020.104502](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502) (consulté le 04/05/2021).

Ledford H, (2020). COVID-19 reinfection: three questions scientists are asking, *Nature*, 585: 168-169.

Références bibliographiques

Li W., Ren W., Smith C. et al., (2005). Les chauves-souris sont des réservoirs naturels de coronavirus de type SRAS. *Science*, 310 : 676–679.

Lindgren J, (2020). A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*.384(10): 905-914.

Liu Y., Gayle A., Smith A. et al., (2020). The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of travel medicine*. doi: 10.1093/jtm/taaa021.

Lotfi M., Hamblin M.R. et Rezaei N, (2020). COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clinica chimica acta*. 508: 254-266.

Louie J.K., Kajon A.E., Holodniy M. et al., (2008). Severe pneumonia due to adenovirus serotype 14: a new respiratory threat? *Clin. Infect. Dis.*, 46:421-425.

Malas N., Mazie I., Elsayed N. et al., (2020). Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Medicine*, 29-30: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639> (Consulté le 28/05/2021).

Marieb E, (2005). Anatomie et physiologie humaine. Ed Pearson Education. 6^{ème} édition, Québec. 1288p.

Marieb E, (2008). Le système osseux, biologie humaine ; principe d'anatomie et de physiologie. Ed Renouveau pédagogique Inc. 8^{ème} édition, Québec. P 631.

Mehta P., Brown M., Tattersall S. et al., (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*, 395(10229): 1033-1034.

Menni C., Valdes A.M., Freidin M.B. et al., (2020). Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat. Med.*, 26: 1037–1040.

Moderbacher, (2020). Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity, 183(4): 996-1012.

Références bibliographiques

Nathan W., Claire P., Jared D. et al., (2007). Origins of major infectious diseases. *Nature*, 447(17):279-283.

Nguyen S et Bourouina R, (2008). Manuel d'anatomie et de physiologie (4^{ème} édition), Ed. Lamarre. Parais. 370p.

Okba N., Wang C., Corman V. et al., (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – specific antibody responses in coronavirus disease patients, *Emerging infectious diseases*, 26(7): 1478-1488.

Organisation mondiale de la Santé (2020). Détection des antigènes à l'aide de tests immunologiques rapides pour le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2. [En ligne]. [WHO/2019-nCoV/Antigen_Detection/2020.1](https://www.who.int/fr/publications-magasins/item/WHO/2019-nCoV/Antigen_Detection/2020.1) (consulté le 10/05/2021).

Pascarella G., Stumia A., Piliago C. et al., (2020). COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *Journal of internal medicine*, 288(2): 192-206.

Peng Q., Peng R., Yuan B. et al., (2020). Structural and Biochemical Characterization of the nsp12-nsp7-nsp8 Core Polymerase Complex from SARS-CoV-2. *Cell Rep.* [En ligne] 31 <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107774> (consulté le 20/10/2021).

Pensaert M et Callebaut P, (1974). Characteristic of a coronavirus causing vomiting and wasting in pigs. *Archiv fur Die Gesamte Virusforschung*, 44: 35-50.

Pijls B., Jolani S., Atherley A. et al., (2021). Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ open*, 11(1): 044640.

Plaze M., Attali D., Petit A.C. et al., (2020). Repositionnement de la chlorpromazine dans le traitement du COVID-19. *Enceph.*, 46 (3S): S35-S39.

Poirier J., Cohen I. et Bernaudin J.F., (1978). Histologie humaine. Ed. Maloine S.A. Editeur 75006 Paris. P 280.

Références bibliographiques

Poitras E et Houde A, (2002). La PCR en temps réel : principes et applications.Reviews, biology and biotechnology, 2(2): 2-11.

Poudel U., Subedi D., Pantha S. et al., (2020). Animal coronaviruses and coronavirus disease 2019: Lesson for one health approach. Open veterinary journal, 10(3): 239–251.

Prefaut C, (1993). Physiologie respiratoire, Revue de physiologie humaine. Ed Faton, 12 : 360.

Ravi N., Wang S., Cortad D. et al., (2020). Diagnostics for SARS-CoV-2 detection: A comprehensive review of the FDA-EUA COVID-19 testing landscape.Biosensors and Bioelectronics, Journal list, 165: 112454.

Sallard E., Holloy J., Decroly E. et al, (2020). Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus. Médecine /sciences, 36(8-9) : 783-796.

Sethuraman N., Jeremiah S., Ryo A. et al, (2020). Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV 2. JAMA Network, 323(22): 2249-2251.

Sette, A. et Crotty S, (2020). Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. Cell, Journal list, 184(4): 861-880.

Siddell S., Schelle B., Herold J. et al., (1998). Proteolytic Processing at the Amino Terminus of Human Coronavirus 229E Gene 1-Encoded Polyproteins: Identification of a Papain-Like Proteinase and Its Substrate. Journal of Virology, 72(2): 910-918.

Siordia J.R et Juan A, (2020). Epidemiology and clinical features of COVID-19: A Review of current literature. Journal of Clinical Virology, 127: 104357.

Smyth C., (2020). Smell loss has little effect on coronavirus case tallies. [En ligne]. The times. <https://www.thetimes.co.uk/article/smellloss-has-little-effect-on-coronavirus-casetallies-230nm82v1> (Consulté le 10/07/2021).

Sturman L., Ricard S., Holmes K. et al., (1990). Conformation change of the coronavirus peplomer glycoprotein at pH 8.0 and 37°C correlates with virus aggregation and virus induced cell fusion. Journal of Virology, 64: 3042-3050.

Références bibliographiques

Tagu D, (2018). Principe des techniques de biologie moléculaire et génomique (3^{ème} édition). Ed. Quae, Paris. 328p.

Tauseef A., Khan M., Musa T.H. et al., (2020). COVID-19: Zoonotic aspect. [En ligne]. Travel medicine and infectious disease, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128549/>.

To W., Kai K., Yuna S. et al., (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) re-infection by a phylogenetically distinct severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 strain confirmed by whole genome sequencing, Clinical Infectious Diseases. [En ligne]. Le 22/06/2021).

Tortora D et Derrickson T, (2007). Système squelettique ; principe d'anatomie et de physiologie. Ed copying édition du renouveau pédagogique : 4^{ème} édition . 1246p.

Vabret A., Dina J., Brison E. et al., (2009). Human coronaviruses, PathologieBiologie, 57(2):149-160.

Vander A., Sherman J. et Luciano D., (2004). Physiologie humain (4^{ème} edition). Ed. Maloine. Toulouse . 809p

Varghese P., Ferluga J., Vatish M. et al., (2020). Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies. Immunobiology, 225: (152008).

Wang C., Liu Z., Chen Z. et al.,(2020) The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis, J Med Virol, 92(6): 667–674.

Wang D., Hu B., Hu C. et al., (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients With 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China, JAMA Network, 323(11): 1061-1069.

Wei M., Yuna J., Liu Y. et al., (2020). Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China, JAMA Network, 323(13): 1313-1314.

Références bibliographiques

Weisblum Y., Schmidt F., Zhang F et al., (2020). Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.61312> (Consulté le 23/06/2021).

Wong Q., Wu J., Wang H. et al., (2020). Structural Basis for RNA Replication by the SARS-CoV-2 Polymerase, 182(2): 417–428.

Wu C., Chen X., Cai Y. et al., (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.

Yin W., Mao C., Luan X., Shen D. et al., (2020). Structural basis for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir. Science, 368(6498): 1499–1504. [En ligne].

Zaki A., Boheemen S., Bestebroer T. et al., (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J, 367: 1814–1820. [En ligne].

Zhang T., Wu Q., Zhang Z. et al., (2020). Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak, Current biology, 30(7): 1346-1351.

Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al., (2020). Une épidémie de pneumonie associée à un nouveau coronavirus d'origine probable de chauve-souris. La nature, 2579 : 270-273.

Zhou Z., N., Shu Y. et al., Effect of Gastrointestinal Symptoms in Patients With COVID-19. Gastro., 158(8): 2294–2297.

Zhu N., Zhang D., Wang W. et al., (2020). Un nouveau coronavirus provenant de patients atteints de pneumonie en Chine, 2019. N Engl J , 382: 727–73.

Ziegler K., Carly G., Samuel J. et al., (2020). SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues, journal et books, 181(5): 1016-10

INTRODUCTION

CHAPITRE I

Anatomie et histologie fonctionnelle de l'appareil respiratoire

CHAPITRE II

Virologie des coronavirus humains

CHAPITRE III

La COVID-19

CONCLUSION ET RECOMMANDATI ONS

Références bibliographiques

Résumé

Les coronavirus sont une vaste famille de virus susceptible de provoquer des maladies diverses chez l'homme allant du simple rhume à des syndromes respiratoires sévères.

La pandémie de la COVID-19 a débuté fin 2019 suite à l'infection par un coronavirus appelé SARS-CoV-2. Apparue en Chine à partir de chauve-souris, elle s'est propagée dans le monde et ainsi la recherche s'est mobilisée pour accélérer la production des connaissances sur le virus, sur la maladie elle-même ainsi que les moyens de guérissons et de préventions. Cette maladie est plus sévère chez les personnes âgées et les personnes rendues vulnérables par certaines maladies chroniques ou des traitements.

Aujourd'hui grâce au nombreuses études menées, depuis l'arrivée de cette pandémie dévastatrice, le développement de vaccin progresse à un rythme sans précédent. L'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des vaccins contre le SARS-CoV-2 à travers le monde et son efficacité contre ses variants émergents représente une préoccupation majeure.

La COVID-19 reste un énorme défi pour les différents secteurs y compris sanitaires, socio-économiques et éducatif pour faire face aux crises qui peuvent se présenter.

Mots-clés :Coronavirus, COVID-19, SARS-COV-2, Variants émergents

Abstract

Coronaviruses are a big family of viruses causing various diseases for patients, starting from the normal cold to serious respiratory complications.

The COVID-19 pandemic has appeared in late 2019 bringing out infection with a coronavirus called SARS-CoV-2; it has spread throughout the world after its appearance in China on bats. Hence, research has been conducted for more investigation on the virus, the disease itself in addition to the means of treatment and prevention. This illness is more serious for the elderly and for people suffering from chronic diseases or taking medicines.

Nowadays, vaccine development is improving at an appreciable rate due to the various studies conducted by researchers since the beginning of this devastating pandemic. It is very important to analyse the safety and efficiency of SARS-CoV-2 vaccines worldwide against its emerging variants.

COVID-19 is still a big challenge for various sectors including health, socio-economic and educational ones. Thus, it is hard to deal with the crises that may appear.

KeyWords : Coronavirus, COVID-19, SARS-COV-2, emerging variants.