

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Ibn Khaldoun, Tiaret  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département des Sciences de la Nature et de la Vie

**Mémoire**

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de

**Master académique**

En

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie  
**Filière :** Sciences Biologiques  
**Spécialité :** Biologie Moléculaire et Cellulaire

Présenté par :

BELHADJ Mohamed Amine

FERRAHI Fatiha Manel

Intitulé

**Les coronavirus chez l'animal et l'homme :  
Incidence et moyens de prophylaxie**

Soutenu le

Devant les membres de jury :

Président	Mr BOUSSAID Mohamed	MCA
Examineur	Mr TAIBI Khaled	MCA
Encadrant	Mr BENCHOHRA Mokhtar	MCA

Année universitaire 2020-2021

## *Remerciements*

Tout d'abord, nous remercions **ALLAH** notre créateur, le tout puissant de nous avoir donné le courage et la bonne santé pour accomplir notre travail, et de nous avoir guidé vers le bon chemin le long de notre étude.

Nous remercions vivement Mr **M. BENCHOHRA** de nous avoir proposé le thème sur **les coronavirus chez l'animal et l'homme : incidence et moyens de prophylaxie**. Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude pour ses conseils et son orientation.

Que le président de jury et les membres du jury soient aussi remerciés pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant de juger notre travail.

Et avec immense plaisir, nous transmettons nos chaleureux remerciements à tout le personnel de clinique d'imagerie médicale Zenak, particulièrement Monsieur **BOUZIANE Amine** pour toutes orientations et les données fournies.

Nos remerciements s'étendent également à tous les professeurs qui nous ont enseigné et qui par leur compétence nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères à notre chef de spécialité **Dr TAIBI Khaled** pour ses efforts afin de garantir le succès de programme de master.

Enfin, nous remercions toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réussite de notre travail.

# Dédicace

*Je dédie ce travail :*

*A ma famille qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui :*

*Particulièrement mes parents **Djilali et Benmansour Halima**, pour le goût et l'effort qu'ils ont suscité en moi de par ses rigueurs.*

*A toi ma chère tante **Mimouna**, ceci est ma profonde gratitude pour sa éternelle amour, que ce rapport soit le meilleur cadeau que je puisse t'offrir.*

*A vos mes frères **Mohamed et Hamouda** et sœurs **Khadra, Mokhtaria, Khalida, Sara et Freiha** qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études, ainsi à toute ma famille et mes neveux **Imad et Iyad** et mes nièces **Souhila, Lina et Anfel**.*

*A mon binôme **Belhadj Mohamed Amine** pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.*

*A ma chère copine **Bouziane Bouchra** symbole de tendresse et de fidélité.*

*A ma confidente **Chibani Amina Yasmine**.*

*A tous mes amis de promotion de 2<sup>ème</sup> année Master **Biologie Moléculaire et Cellulaire**.*

*A mes amis que j'ai connu jusqu'à maintenant.*

*Merci pour leur amour et leurs encouragements.*

*Sans oublier le club **INNOVATION** et tous les membres.*

*Manel*

## *D*édicace

*A mes chers parents, source de vie, d'amour et d'affection*  
**Mostapha et Rabiaa.**

*A mes chers sœurs **Fatima, Keltoum, Hind et Fatima.***

*A ma tante **Daouia**, ceci est ma profonde gratitude pour sa  
éternelle amour, que ce rapport soit le meilleur cadeau que je  
puisse t'offrir.*

*A mon binôme **Ferrahi Fatiha Manel** source d'espoir et de  
motivation.*

*A mes amis **Sidahmed, Mourad, Ilyes et Malik.***

*A notre club scientifique **INNOVATION CLUB** et tous ses  
membres.*

*A tous mes amis de promotion de 2<sup>ème</sup> année Master*  
**Biologie Moléculaire et Cellulaire.**

*A mes amis que j'ai connu jusqu'à maintenant.*

*Merci pour leur amour et leurs encouragements.*

*Amine*

## Table des matières

Liste des Figures.....	i
Liste des abréviations .....	ii
Introduction.....	1
Historique.....	2
1. Historique sur l'épidémie de coronavirus animale: .....	- 2 -
2. Historique sur les épidémies de coronavirus humain .....	- 3 -
3. Evolution naturelle du virus corona :.....	- 5 -
1. Définition et concept de virose émergente : .....	7
1-1. Définition.....	7
1-2. Concept.....	7
2. Diversité des émergences virales.....	8
3. Facteurs d'émergence.....	8
3-1. Facteurs liées à l'agent .....	8
3-2. Facteurs liées à l'hôte.....	8
3-3. Hôte réservoir ou amplification : .....	8
I. Famille de Coronaviridae :.....	11
1. Génétique de la famille des coronavirus .....	12
1-1. Génome des coronavirus.....	12
1-2. Organisation du génome et cycle de réplication.....	12
1-3. Les protéines du coronavirus.....	15
1-3-1. Protéines structurales .....	15
1-3-1-1. La glycoprotéine de surface S : .....	15
1-3-1-2. La protéine de membrane M .....	15
1-3-1-3. La nucléocapside N.....	16
1-3-1-4. La protéine hémagglutinine-Estérase HE.....	16

1-3-1-5. La protéine d'enveloppe E .....	16
1-3-2. Protéines non-structurales .....	18
1-3-3. Protéines accessoires .....	18
1-3-4. La glycoprotéine de surface S :un facteur de virulence majeur .....	19
1-3-5. Domaine transmembranaire .....	20
Protéines virales transmembranaires .....	20
II. Covid 19.....	20
1. Caractéristiques du covid-19.....	20
1-3. Excrétion virale.....	22
1-3-1. Modèle génétique : .....	22
1-3-2. Support génétique .....	22
ChapitreIV. Epidémiologie.....	24
1. Epidémiologie des infections aux covid-19 .....	25
1-1. Prévalence et incidence .....	25
1-2. Contamination.....	25
2. Symptômes du covid19.....	25
3. Réservoirs .....	26
3-1. Les mammifères (Pangolin et Chauve-souris).....	26
3-2. Les oiseaux .....	28
4. Transmission .....	28
5. Facteurs de risque du covid-19.....	29
6. Emergence du covid-19.....	29
7. Propagation mondiale du virus .....	31
8. Propagation du virus en Algérie <b>Erreur ! Signet non défini.</b> .....	32
Chapitre V Méthodes de diagnostic chez les animaux et l'homme .....	37
1. Diagnostic direct .....	38

1-1. Précaution et manipulation.....	38
1-1-1. Sécurité biologique en laboratoire .....	38
1-2. Prélèvement .....	39
1-3. Diagnostic moléculaire .....	40
1-3-1. PCR en temps réel .....	40
1-3-2. RT-PCR.....	41
2. Diagnostic indirecte .....	42
2-1. Détection antigénique rapide .....	42
2-2. Diagnostic immunologique : .....	43
2-2-1. L’immuno- chromatographie et immuno-enzymatique .....	43
2-3. Diagnostic sérologique .....	44
2-4. Stratégie de diagnostic en période pandémique .....	45
2-5. Diagnostic virologique .....	46
2-6. Diagnostic sérologique d’une infection.....	47
3. Diagnostic radiologique.....	47
Chapitre.VI Prophylaxie médicale .....	49
1. La vaccination.....	50
2. Nature du vaccin .....	50
3. Vaccination contre covid19 .....	51
4. Les différents vaccins contre le covid-19.....	51
4-1. Vaccin Spoutnik V : .....	51
4-3. AstraZeneca/Oxford.....	52
5. Vaccination en Algérie.....	53
Conclusion .....	55
<i>Références bibliographiques</i> .....	56

## Liste des Figures

<b>Figure 1</b> : Le cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2(source : Gautheret-Dejean 2020).....	7
<b>Figure 2</b> : Coronavirus humain sous microscopie (Source: Centers for disease control's public Health Image Library, 1975) .....	8
<b>Figure 3</b> : La structure génomique et l'arbre phylogénétique .....	8
<b>Figure 4</b> : Structure et organisation des coronavirus.....	10
<b>Figure 5</b> : Cycle de la réplication SARS-CoV-2(source : Zafferani et al. 2020).....	11
<b>Figure 6</b> : Structure de la protéine d'enveloppe des coronavirus basée sur la souche OC43.(Source :Schéma tiré de Caillet-Saguy et al., 2015). .....	14
<b>Figure 7</b> : Le cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques à l'étude. (Inserm/Camille Henry).....	18
<b>Figure 8</b> : Représentation schématique d'un coronavirus (Juckel et al,2020).....	19
<b>Figure 9</b> : cartographie de monde et l'Algérie .....	24
<b>Figure 10</b> : Nombres de cas confirmés de corona virus au monde ( <a href="https://coronavirus.politologue.com">https://coronavirus.politologue.com</a> .....	25
<b>Figure 11</b> : Nombre de cas, décès et guérisons de corona virus dans le monde (( <a href="https://coronavirus.politologue.com">https://coronavirus.politologue.com</a> ).....	25
<b>Figure 12</b> : Situation épidémiologique de l'infection au nouveau coronavirus SARS Cov 2 Evolution des cas incidents journaliers en histogramme □ Algérie au 31 Juillet 2020 .....	28
<b>Figure 13</b> : Figure n°13 : Nombre de cas, décès et guérisons de corona virus dans l'Algérie ( <a href="https://coronavirus.politologue.com">https://coronavirus.politologue.com</a> ) .....	28
<b>Figure 14</b> : l'amplification de fragment d'ADN in vitro : la PCR (source : Solé 2020).....	30
<b>Figure 15</b> : Tests RT-PCR pour la détection de l'infection par le SRAS-CoV-2. (Source : nature materials2021) .....	31

# Liste des abréviations

## Liste des abréviations

**ARN** Acide Ribonucléique

**ARN** Acide ribonucléique

**ARNm** ARN messenger

**BCoV** Bovine coronavirus

**CCoV** Canine Coronavirus

**CNS** Central Nervous System

**FCoV** Feline coronavirus

**HCoV** Coronavirus Humain

**HE** Hémagglutinine-estérase

**HE** Hémagglutinine-estérase

**IAEA** Agence international de l'énergie atomique

**IBV** Infectious bronchitis virus

**M** Protéine de membrane

**M** Protéine de membrane

**MERS-CoV** Syndrome respiratoire du Moyen-Orient

**MHV** virus hépatite murine

**N** Nucléocapside

**N** Nucléocapside

**Nsp** Protéine non structural

**ORF** Open reading frame

**PEDV** Porcine epidemic diarrhea virus

**PNAS** Proceedings of the national Academy of sciences of the United states of America

**RT-PCR** Réaction de polymérisation en chaîne avec transcriptase inverse  
(Reverse Transcription □ Polymerase Chain Reaction)

**S** Glycoprotéine de surface

**SARS-CoV** Syndrome respiratoire aigu sévère du Coronavirus

**SNC** Système nerveux central

**TGEV** Transmissible gastroenteritis coronavirus

**UTR** Untranslated region

**VIH** Virus de l'immunodéficience humaine

**WHO** World Health Organization

## Résumé

Les coronavirus sont une large famille de virus à ARN à simple brin qui se divise en quatre genres : Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus et Deltacoronavirus.

Actuellement, seulement sept coronavirus sont reconnus comme pathogènes chez l'homme, dont quatre qui provoquent des symptômes bénins de rhume ou de type grippal chez des personnes immunocompétentes, soit deux Alphacoronavirus (HCoV-NL63, HCoV-229E) et deux Betacoronavirus (HCoV-OC43, HCoV-HKU1).

Trois coronavirus causent des infections pouvant être responsables d'une infection sévère et mortelle. Les deux premiers sont des Betacoronavirus déjà connus : Le virus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) apparu en Chine et à l'origine de l'épidémie de 2002-2003, et le virus responsable du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) qui a occasionné l'épidémie de 2012. Le troisième est le SRAS-CoV-2. Il s'agit d'un nouveau Betacoronavirus isolé en janvier 2020, apparenté génétiquement au SARS-CoV.

Lors de la réplication, des mutations du SRAS-CoV-2 se produisent avec une fréquence estimée à 1 à 2 mutations par mois, Il s'agit alors d'un « variant » du virus initial. Bien que la plupart de ces mutations soient silencieuses, certains variants ont montré de multiples mutations incluant une modification de la séquence d'acides aminés qui codent les protéines virales.

Certaines mutations pourraient affecter la transmissibilité, la sévérité, la performance des tests diagnostiques et l'efficacité des vaccins.

## **Abstract**

Coronaviruses are a broad family of single-stranded RNA viruses that are divided into four genera: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus and Deltacoronavirus.

Currently, only seven coronavirus are recognized as pathogens in humans, four of which cause mild cold or flu-like symptoms in individuals, two Alphacoronavirus (HCoV-NL63, HCoV-229E) and two Betacoronavirus (HCoV-OC43),

Three coronavirus cause infections that can cause severe and fatal infection. The first two are already known Betacoronavirus: The virus responsible for severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV) appeared in China and at the origin of the epidemic 2002-2003, and the virus responsible for Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV) which led to the epidemic of 2012. The third is SARS-CoV-2. This is a new Betacoronavirus isolated in January 2020, genetically related to SARS-CoV.

During the replication, SARS-CoV-2 mutations occur with an estimated frequency of 1 to 2 mutations per month, This is a “variant” of the initial virus.

Although most of these mutations are silent, some variants showed multiple mutations including a change in the sequence of amino acids that encode viral proteins.

Some mutations could affect transmissibility, the severity, performance of diagnostic tests, and vaccine efficacy

## ملخص

كورونا فيروس هي عائلة واسعة من فيروسات الحمض النووي الريبي ،اذو الشريط الواحد والتي تنقسم إلى أربعة أنواع: Gammacoronavirus ،Deltacoronavirus ،Deltacoronavirus.

وفي الوقت الحالي، هناك سبعة فقط من الكائنات المسببة للأمراض معترف بها كمسببات للأمراض في البشر، وأربعة منها تسبب أعراضاً خفيفة البرودة أو شبيهة بالأنفلونزا في الأفراد المصابين بالمناعة: اثنان من فيروس ألفا كورونا فيروس (HCoV-229E)، (HCoV-NL63)

تسبب ثلاثة من الكورونا فيروس عدوى يمكن أن تسبب عدوى شديدة ومميتة. إن الفايرين الأوليين معروفين باسم بيتاكورافيروس: فقد ظهر الفيروس المسؤول عن المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة في الصين وفي منشأ وباء 2002-2003، والفيروس المسؤول عن متلازمة الجهاز التنفسي في الشرق الأوسط (MERS-CoV) الذي أدى إلى تفشي المرض في عام 2012.

الثالث هو SARS-CoV2، وهو فيروس بيتاكورونافيروس جديد معزول في كانون الثاني/يناير 2020، يرتبط وراثيا مع سارس-CoV.

أثناء التكرار، تحدث طفرات SARS-CoV-2 بتواتر يقدر ب 1 إلى 2 طفرة في الشهر، وهذا هو بعد ذلك "متغير" من الفيروس الأولي. على الرغم من أن معظم هذه الطفرات صامتة، أظهرت بعض المتغيرات طفرات متعددة بما في ذلك تغيير في تسلسل الأحماض الأمينية التي تشفر البروتينات الفيروسية.

وقد تؤثر بعض الطفرات على قابلية الاتصال، والشدة، وأداء الاختبار التشخيصي، وفعالية اللقاح.

# **INTRODUCTION**

## **Introduction**

Les coronavirus font partie de l'ordre des Nidovirales, de la famille des *Coronaviridae* et de la sous-famille des *Coronavirinae* qui regroupe 4 genres : Alpha coronavirus, beta coronavirus, gamma coronavirus et delta coronavirus. Les coronavirus infectent une grande diversité d'hôtes, incluant de nombreuses espèces d'oiseaux et de mammifères, dont l'Homme (Monto, 1974). Les alphacoronavirus et betacoronavirus circulent parmi les mammifères, les gammacoronavirus et les deltacoronavirus infectent les oiseaux et les mammifères (Masters, 2006).

Parmi les animaux, les coronavirus sont responsables de pathologies variées. Le gammacoronavirus Infectious Bronchitis Virus (IBV) est responsable d'infections respiratoires chez le poulet, et a un impact important pour l'industrie avicole (Cook et al., 2012). Le betacoronavirus mouse hepatitis virus (MHV) infecte les souris et peut provoquer des hépatites ou des encéphalites selon la souche virale (Weiss et Leibowitz, 2011).

De nombreux coronavirus infectant les animaux sont responsables d'infections gastro-intestinales. Parmi ceux-ci, l'alphacoronavirus porcine epidemic diarrhea coronavirus (PEDV) a été à l'origine de la mort de nombreux porcelets dans les élevages porcins en Amérique et en Asie en 2013 (Lau et Chan, 2015). Au sein des betacoronavirus, on distingue 4 lignages : le lignage A auquel appartiennent les coronavirus humains HKU1 et OC43, le lignage B auquel appartient le SARS-CoV (pour Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus), le lignage C auquel appartient le MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) et le lignage D auquel appartiennent les coronavirus de chauve-souris HKU4 et HKU5, proches du MERS-CoV. (Ariane Bonnin 2018). Une pneumonie épidémique appelée COVID-19 a commencé en décembre 2019 dans la ville de Wuhan, en Chine, et s'est rapidement propagée dans le monde entier. Quelques mois plus tard, le 11 mars 2020, la maladie a été déclarée pandémie par l'Organisation mondiale de la santé (Boni et al., 2020).

Les chercheurs peuvent-ils parvenir à un vaccin pour contrôler ce virus qui a changé les mœurs de l'humanité ?

## **Chapitre I :**

# Historique

## 1. Historique sur l'épidémie de coronavirus animale:

Les coronavirus sont capables d'induire le développement de plusieurs pathologies chez les animaux menant à de graves conséquences pour l'industrie de l'élevage. Ces virus sont capables d'infecter une grande variété d'hôtes allant des porcins (Porcine epidemic diarrhea virus, PEDV, et Transmissible gastroenteritis coronavirus, TGEV), aux chats et chiens (Feline coronavirus, FCoV et Canine coronavirus, CCoV), en incluant les bovins (Bovine coronavirus, BCoV) et les oiseaux (Infectious bronchitis virus, IBV) ; provoquant une panoplie de symptômes plus ou moins graves tels que des vomissements, diarrhées, troubles respiratoires ou dysfonctionnements rénaux pouvant mener à la mort de l'hôte (Lin et al., 2016 ; Tekes et al., 2016 ; Licitra et al., 2014 ; Saif 2010 ; Bande et al., 2016). Certains coronavirus sont également capables d'infecter le SNC, c'est le cas du virus de l'encéphalite hémagglutinante porcine (porcine hemagglutinating encephalitis virus, PHEV) pouvant causer des encéphalomyélites chez les porcelets infectés (Andries et al., 1980). De même un variant très virulent de FCoV est capable d'induire des méningites lorsque l'infection touche le cerveau du chat (Slauson et al., 1972).

Dépendamment de la souche, le coronavirus murin (Murine coronavirus, MuCoV) est capable d'infecter le système entérique, le foie, le système pulmonaire et le SNC. De par la grande variété de tropismes et de symptômes induits par l'infection, les différentes souches de ce coronavirus murin (regroupées sous le terme MHV (virus hépatite murine)) sont actuellement utilisées en tant que modèles murins de développements de maladies humaines telles que la sclérose en plaques, l'hépatite virale ou la pneumonie (Weiss et al., 2011).

Plusieurs études sur ces différentes espèces corona virales ont pu déterminer qu'ils sont neuroinvasifs et neurotropes (Yagami et al., 1986 ; Hirano et al., 2004 ; Bender et al., 2010 ; Cowley et al., 2010), bien que MHV reste le plus étudié. En effet, il a été démontré que MHV atteint le SNC par le nerf olfactif, qu'il peut causer une encéphalite aiguë lors de l'atteinte du cerveau ou une maladie démyélinisante chronique lorsqu'il est capable d'y persister et qu'il est capable de rapidement se propager jusqu'à la moelle épinière (Bender et al., 2010 ; Lane et al. 2010).

En 2019, une mystérieuse pneumonie se déclarait à Wuhan en Chine. Le coronavirus responsable est rapidement devenu la pandémie de la Covid-19, qui a été identifié et baptisé du nom de SARS-CoV-2. Presque aussi longtemps, les experts tentent d'en déterminer l'origine (Mayer, 2020).

## 2. Historique sur les épidémies de coronavirus humain

La première souche identifiée de coronavirus infectant l'humain a été la souche B814, initialement isolée et cultivée par Tyrell et Bynoe dans les années 1960, alors que des sujets volontaires furent inoculés et ont, par la suite, développés des symptômes du rhume (Tyrell et al., 1965). Peu de temps après, Hamre et Procknow isolèrent la souche HCoV-229E de patients présentant des maladies respiratoires mineures (Hamre et al., 1966). Suivant l'isolation de ces deux souches, l'équipe de Chanock réussit à isoler une troisième souche appelée HCoV-OC43 en utilisant la même technique de culture d'organe à partir d'échantillons de patients montrant les symptômes du rhume. Ils montrèrent également par microscopie électronique que les souches B814, HCoV-229E et HCoV-OC43 ressemblaient au coronavirus aviaire IBV faisant un lien entre ces virus différents des virus respiratoires connus à cette période (McIntosh et al., 1967).

Suite à ces importantes études, il fallut attendre l'épidémie du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS), causé par le coronavirus SARS-CoV, survenue en 2002-2003 pour que les études sur les coronavirus prennent de l'ampleur. Depuis le premier cas de SRAS en novembre 2002 en Chine (Drosten et al., 2003 ; Ksiazek et al., 2003 ; Peiris et al., 2003), jusqu'à ce que l'épidémie soit déclarée finie en juillet 2003, 8096 cas furent recensés dont 774 décès dans 27 pays, faisant du SARS-CoV le premier coronavirus capable d'induire une maladie mortelle chez l'homme (WHO 2004). Dix ans plus tard, une seconde épidémie, dont l'agent étiologique se révéla aussi être un coronavirus, eu lieu.

En juin 2012, le premier cas de Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient (Middle-East Respiratory Syndrome, MERS) fut identifié, et l'agent pathogène responsable fut appelé MERS-CoV (Zaki et al., 2012). De nouveaux cas sont encore identifiés et au 12 août 2017, 2066 cas ont été référencés dont 720 décès dans 27 pays (WHO 2017).

Le réservoir naturel de ces deux virus est la chauve-souris, et ils furent d'abord transmis à des civettes pour le SARS-CoV, et à des dromadaires pour le MERS-CoV avant d'être transmis à l'homme (Li et al., 2005 ; Zumla et al., 2015) dont l'infection va principalement se traduire, pour les deux virus, par une fièvre, une toux, des maux de tête et plus rarement par une diarrhée, des vomissements et une nausée. Dans de rares cas, les voies respiratoires inférieures peuvent être infectées et induire des syndromes respiratoires pouvant mener au décès (De Wit et al., 2016).

L'intérêt renouvelé pour les coronavirus suite à l'émergence du SARS-CoV permit l'identification de deux autres coronavirus humains : HCoV-NL63 fût isolé d'un enfant souffrant de bronchite et d'une pneumonie en Hollande en 2004 (Fouchier et al., 2004 ; Van der Hoek et al., 2004), et HCoV-HKU1 d'un adulte présentant une maladie pulmonaire chronique à Hong-Kong en 2005 (Woo et al., 2005). Les quatre coronavirus humains (HCoV-229E, -OC43, -HKU1 et -NL63) représentent tous des virus circulants partout dans le monde avec des pics saisonniers pendant l'année et existant sous différents génotypes (Vabret et al., 2009 ; Dominguez et al., 2012 ; Gerna et al. 2006 ; Lau et al., 2006 ; Gaunt et al., 2010).

Ces coronavirus infectent principalement les voies respiratoires supérieures y provoquant des rhinites, laryngites ou otites, mais peuvent également infecter les voies respiratoires inférieures chez certaines populations vulnérables (nouveau-nés, personnes âgées et patients immunodéprimés) menant à des bronchites, pneumonies ou au syndrome de détresse respiratoire (Vabret et al., 2009). Une partie des patients infectés montrent une co-infection avec d'autres virus respiratoires tels que le virus respiratoire syncytial humain et le rhinovirus/entérovirus (Gaunt et al., 2010 ; Lepiller et al., 2013), bien que cette co-infection ne semble pas avoir d'effet sur l'état clinique des patients en comparaison à des patients infectés uniquement par les coronavirus ou par d'autres virus respiratoires (Gaunt et al., 2010).

Historiquement, ces coronavirus furent associés à des maladies autres que respiratoires telles que des myocardites, méningites (Riski et al., 1980) et des diarrhées sévères (Gerna et al., 1985 ; Resta et al., 1985).

Le nouveau coronavirus, Sars-CoV-2, découvert en Chine fin décembre 2019, a causé une pandémie, obligeant les systèmes de santé des pays touchés à agir rapidement. Le 30 janvier 2020, le directeur général de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré que la pandémie de Covid-19, la maladie due au Sars CoV-2, constitue une urgence de santé publique de portée internationale. À ce jour, le coronavirus a contaminé 5 327 680 de personnes et fait 342 295 morts dans 196 pays et territoires du monde (AMIR et al., 2020).

**3. Evolution naturelle du virus corona :**

Lors de la réplication (production de nouvelles unités) d'un virus, il arrive parfois que celui-ci subisse de petites modifications. Ces modifications sont appelées « mutations ». Le virus porteur d'une ou plusieurs nouvelles mutations est un « variant » du virus initial.

Tous les virus circulants peuvent changer. Ces mutations donnent parfois lieu à un variant mieux adapté à son environnement que le virus initial. On désigne par « évolution du virus » ce processus de mutation et de sélection de variants mieux adaptés. (OMS, 2020)

## **Chapitre II :**

# **Généralités sur les viroses**

## 1. Définition et concept de virose émergente :

### 1-1. Définition

Les virus émergents en pathologie humaine sont le plus souvent des virus d'origine animale qui infectent l'homme de manière accidentelle (on parle de « franchissement de la barrière d'espèce ») (Osterhaus 2001). Dans certains cas, ces virus peuvent s'adapter à l'homme et celui-ci peut devenir leur hôte principal, soumis à de vastes épidémies (c'est le cas par exemple du virus de la dengue).

Le virus demeure préférentiellement adapté à son hôte d'origine, mais peut néanmoins être responsable d'épidémies humaines si les contacts avec le réservoir sont intenses (c'est le cas par exemple du virus West Nile dans le Nouveau Monde) (Hoag 2003), ou si l'Homme peut constituer un réservoir épidémiologique transitoire (c'est le cas par exemple du virus de la fièvre jaune en Afrique) (Monath 2015).

Les virus émergents sont fréquemment des virus à génome ARN. Ce trait est généralement rapproché du fait que les polymérases virales synthétisant les génomes ARN sont à l'origine de nombreuses erreurs de copie et permettant l'émergence spontanée de variants phénotypiques ayant des propriétés biologiques nouvelles qui peuvent être sélectionnés et autoriser l'adaptation à de nouveaux hôtes et de manière générale à un nouveau cycle de transmission (Novella et al., 2014)

### 1-2. Concept

Ces concepts sont retrouvés à l'identique en pathologie vétérinaire, et même pour les virus des plantes. Les virus émergents humains et animaux sont fréquemment associés à une diffusion épidémique contre laquelle les autorités publiques et sanitaires sont désemparées en raison de l'ignorance complète (pour les virus émergents) ou de la méconnaissance (pour les virus ré-émergents) des cycles biologiques et environnementaux, de l'histoire naturelle et des formes cliniques de la maladie, des outils diagnostiques et thérapeutiques. De plus la propagation rapide dans la population est facilitée par l'absence d'immunité naturelle ou vaccinale et de thérapeutiques curatives spécifiques (Bull et Natle 2016).

Le concept de maladie émergente a été établi en 1989. L'idée de maladies nouvelles avait pris forme depuis l'apparition du SIDA, syndrome nouveau associé à des virus nouveaux, au début des années 1980 (Saluzz et al., 2004).

## 2. Diversité des émergences virales

- Maladie totalement nouvelle due à un « « nouveau virus » SIDA, 1981.
- SARS (syndrome respiratoires aigu sévère). Le SARS est provoqué par le SARS-COV ; identifié en 2003, ce virus est à l'origine d'une épidémie qui a débuté en Chine fin 2002 et qui a causé environ 800 décès.
- Maladie non reconnue jusqu'alors qui le devient suite à une modification quantitative ou qualitative Dengue.
- Maladie qui apparaît dans une région nouvelle West Nile aux USA, 1999.
- Maladie qui existait auparavant chez l'animal et qui se transmet chez l'homme (grippe aviaire, 1997) (Bahri, 2010).
- Le syndrome respiratoire du Moyen Orient est provoqué par le coronavirus MERS-COV a été identifié en 2012. L'épidémie reste cantonnée à la péninsule arabique d'après le ministère de la santé en juin 2015.
- Maladie due à un nouveau virus SARS-CoV, 2019 à Wuhan (OMS, 2020).

## 3. Facteurs d'émergence

### 3-1. Facteurs liées à l'agent

- Exploitation de la nature.
- Flux de population humaine.
- Santé publique.
- Développement des outils de détection.
- Modifications des facteurs climatiques.
- Modification des vecteurs.

### 3-2. Facteurs liées à l'hôte

- Le pH acide permet un passage de la barrière gastrique, ces virus sont également relativement stables à basse température 4°C.
- Sensibilité aux solvants lipides, aux détergents communs au formol, aux agents oxydants et à la chaleur (Rigody 2009).

### 3-3. Hôte réservoir ou amplification :

La réplication des Coronavirus dans les cellules eucaryotes est entièrement intracytoplasmique, Après pénétration dans la cellule hôte, l'ARN viral est décapsidé et se

comporte comme un ARNm. Le gène Pol est traduit directement, ce qui permet d'obtenir une polymérase ARNm dépendante. Celle-ci élabore un brin d'ARN négatif, qui sert de matrice pour les ARNm subgénomique et l'ARN génomique des futurs virions. La réplication aboutit à la formation d'ARN subgénomiques, de taille décroissante, ayant tous la même extrémité 3'.

La traduction de la partie 5' des ARN subgénomiques permet l'élaboration des protéines S, M, N, sM et de protéines non structurales. La protéine M est glycosylée dans l'appareil de Golgi et la protéine S dans le REG. Les ARN génomiques sont encapsidés.

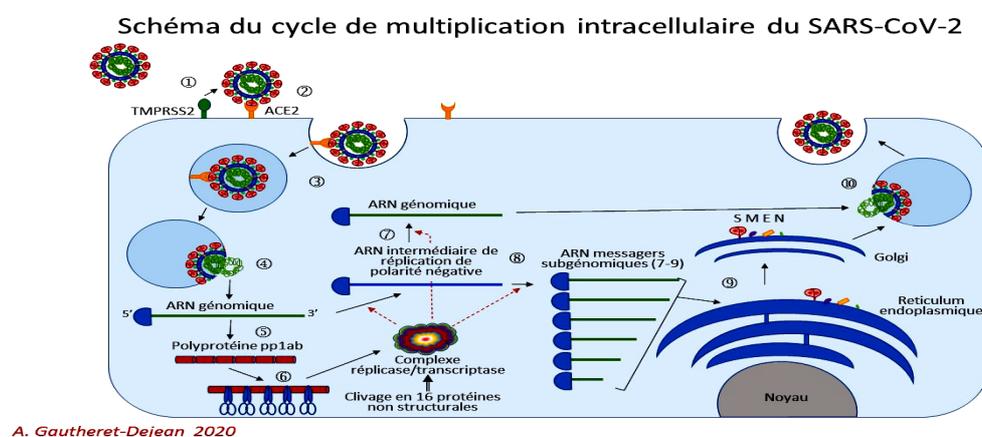
L'assemblage de ces différents éléments et la maturation des virions ont lieu dans le REG et l'appareil de Golgi (Rottier, 1999).

Les protéines structurales et la nucléocapside sont ensuite transportées de l'appareil de Golgi vers la membrane cellulaire dans des vésicules et subissent une exocytose.

Les nouveaux virions (enveloppés par la membrane cellulaire) sont libérés et peuvent conduire à la mort cellulaire ou à la formation de syncytia (Rottier, 1999).

Pendant toute la durée du cycle viral, il n'y a pas d'inhibition des synthèses cellulaires. Il existe donc des infections chroniques avec production de nouveaux virions (Rottier, 1999).

Le processus d'assemblage des particules virales n'est pas encore totalement élucidé. Il a, cependant, été observé que des particules Coronavirus exprimant M, E et S pouvaient être assemblées et libérées par les cellules, en l'absence d'infection virale. Ceci laisse supposer que l'assemblage des virions nécessite l'intervention de ces trois molécules, mais ne requiert pas la présence de la nucléocapside, et donc de la protéine N (Rottier, 1999).



**Figure 1 : Le cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2 (source : Gautheret-Dejean 2020)**

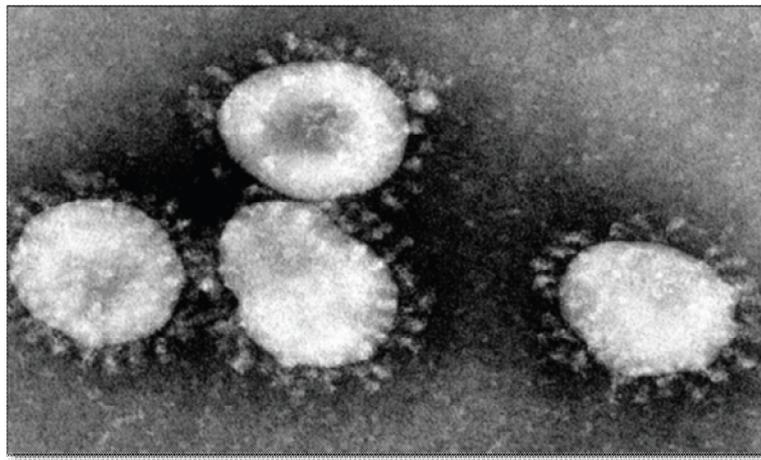
## **Chapitre III :**

# **Eléments de virologie**

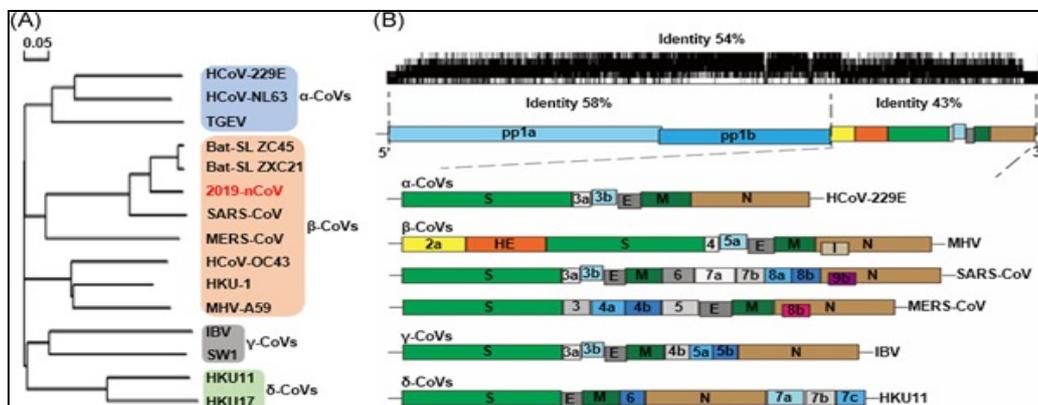
**I. Famille de Coronaviridae :**

Les coronavirus, appartenant à la famille des Coronaviridae, Doivent leur nom à leur aspect en microscopie électronique, avec des spicules formant une couronne autour de la particule virale (figure2).

Ce sont des virus enveloppés, dont le génome est un ARN de polarité positive d'une taille de l'ordre de 30 kilobases, ce qui en fait le génome le plus grand chez les virus à ARN. À la partie 5' du génome les cadres de lecture ORF1a et ORF1b codent 16 protéines non structurales (ns1 à ns16) ; à la partie 3' se trouvent les cadres de lecture codant les protéines structurales S (spike) E (enveloppe), M (membrane) et N (nucléocapside) (Zi-Wei et all.,2020).



**Figure 2 : Coronavirus humain sous microscopie (Source : Centers for disease control's public Health Image Library, 1975)**



**Figure 3 : La structure génomique et l'arbre phylogénétique**

## 1. Génétique de la famille des coronavirus

### 1-1. Génome des coronavirus

Le génome est constitué d'une molécule d'ARN simple brin positif (directement traduit) associé à la protéine de nucléocapside. Cette molécule est linéaire et directement infectante. Il s'agit du plus grand génome à ARN connu (27 à 33 kb).

Ce génome comporte des parties non codantes : une région de 200 nucléotides en 5' et une de 400 nucléotides en 3'. La région en 5' inclue la séquence « leader » permettant la traduction. (Amir et al,2020).

### 1-2. Organisation du génome et cycle de réplication

Les CoV sont des virus enveloppés d'environ 120 nanomètres, présentant une capsidie à symétrie hélicoïdale. Leur génome est un ARN simple brin de polarité positive d'environ 30 kilobases (kb) en moyenne (donc parmi les plus grands des virus à ARN). Ils possèdent une coiffe en 5' et une queue poly(A) en 3' (Chen et al., 2020) (Figure4).

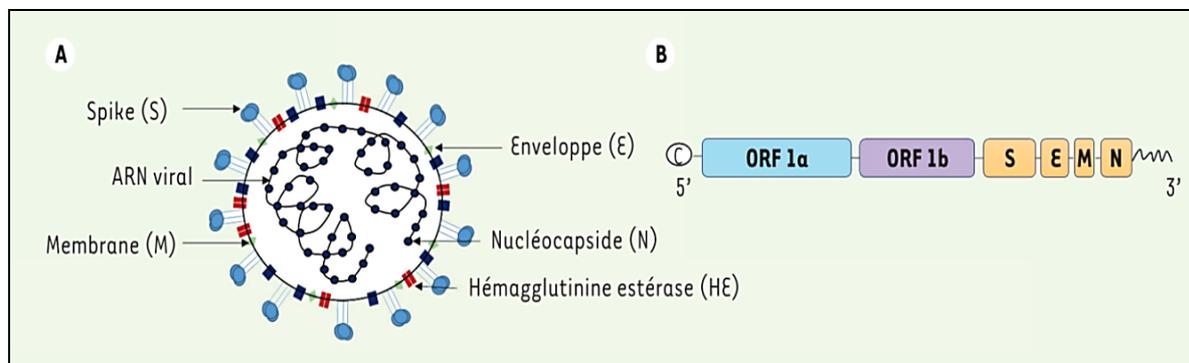
#### 1-2-1. Réplication de cycle viral

L'ARN génomique possède au moins 6 cadres de lecture ouverts (open Reading frame, ORF). Les premiers ORF (ORF1a/b), qui constituent environ les deux tiers du génome, codent pour 16 protéines non structurales permettant notamment la formation du complexe de transcription/réplication. Les ORF situés près de l'extrémité 3' de l'ARN codent au moins pour quatre protéines structurales principales que l'on retrouve chez tous les CoV : Spike (S), la protéine membranaire (M), la protéine d'enveloppe (E) et la protéine de nucléocapside (N) (Figure4).

La glycoprotéine S (qui forme une couronne autour du virus, d'où le terme de coronavirus), constituée de deux sous-unités S1 et S2, est indispensable à l'entrée du virus dans les cellules hôtes. La protéine E, hautement hydrophobe, est la composante principale de l'enveloppe virale.

La protéine M comporte un domaine transmembranaire ainsi qu'une longue partie carboxy-terminale qui peut interagir avec la protéine de nucléocapside N. Elle est principalement impliquée dans l'assemblage des virions ainsi que dans le maintien de la structure virale. La protéine N possède dans sa partie N-terminale, un domaine de liaison à l'ARN : elle s'associe ainsi à l'ARN viral lors de l'assemblage du virion et permet

l'empaquetage du génome à l'intérieur de la capsid. Entre ces cadres de lecture, sont localisées des ORF codant des protéines accessoires, dont le nombre et la fonction sont spécifiques de chaque CoV (Chen et al., 2020).



**Figure 4 :** Structure et organisation des coronavirus.

La première étape du cycle de réplication virale est l'entrée de la particule virale dans la cellule. Cette étape cruciale implique la liaison de la protéine S en surface du virion avec un récepteur cellulaire (Li 2016).

La protéine S est sous forme de trimère dans le virion et est composée de deux domaines S1 et S2 impliqués à différents niveaux dans l'entrée dans la cellule. Le domaine S1 est responsable de la liaison au récepteur et du tropisme cellulaire du virus, et le domaine S2 a pour rôle d'enclencher la fusion de l'enveloppe du virion avec la membrane cellulaire (Li 2016).

De plus, certains  $\beta$ -coronavirus de la lignée A possèdent une protéine HE contenant un domaine de liaison aux lectines permettant aux virions de se fixer sur des acides sialiques O-acétylés (Langereis et al 2010).

Dépendamment des coronavirus, l'entrée peut se faire soit par fusion directe à la surface, soit par endocytose suite à quoi le matériel génétique du virus sera relâché dans le cytoplasme de la cellule infectée (Li 2016).

Suivant l'entrée de la particule virale dans la cellule, l'ARN viral monocaténaire de polarité positive est relâché dans le cytoplasme de la cellule où la réplication va avoir lieu. Comme tous les virus, les coronavirus dépendent de la machinerie de la cellule hôte afin de produire les protéines virales et les nouveaux virions. Suite à la traduction des ORF1a et ORF1b en deux polyprotéines pp1a et pp1a/b, des protéases virales coupent ces deux

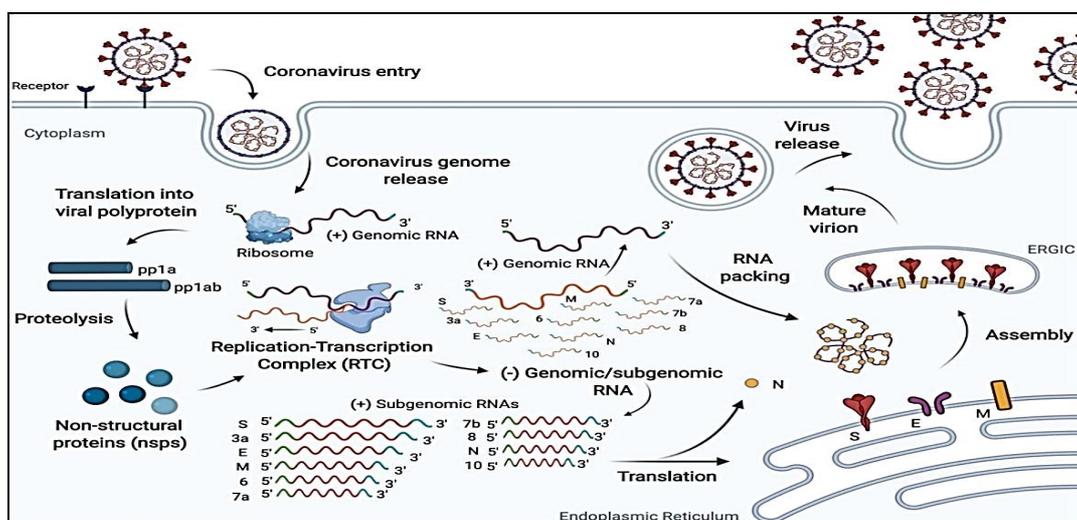
polyprotéines afin d'obtenir l'ensemble des composants nécessaires à l'assemblage du complexe de réplication viral qui va ainsi produire un brin de sens négatif qui servira de modèle pour la synthèse de l'ARN génomique viral (Sawicki et al., 2007 ; Sola et al., 2015).

De plus, une série d'ARNm sous-génomiques sont synthétisés par transcription discontinue à partir du brin d'ARN viral de sens positif, et serviront à la synthèse d'ARNm sous-génomiques qui seront par la suite traduits en protéines virales. Lorsqu'assez d'ARN génomique et de protéines virales ont été synthétisés, l'assemblage des particules virales s'enclenche.

La protéine de membrane M est le principal facteur contrôlant l'assemblage des virions qui se forment dans la lumière du compartiment intermédiaire du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi (endoplasmic reticulum-Golgi intermediary compartment, ERGIC) (Siu et al. 2008).

La nucléocapside N et l'ARN génomique vont s'assembler dans le cytoplasme et vont se relocaliser au lumen de l'ERGIC sous la forme d'une nucléocapside hélicoïdale. Le complexe protéine N-ARN génomique va s'associer à l'enveloppe virale formée des protéines M, S, E et HE (si présente) par l'intermédiaire d'une interaction avec la protéine M formant ainsi un virion (Siu et al. 2008 ; Masters 2006).

Ces virions vont ensuite être redirigés vers la membrane plasmique de la cellule par exocytose des vésicules les contenant, et seront relâchés dans le milieu extracellulaire par fusion de ces vésicules avec la membrane plasmique (Siu et al. 2008 ; Masters 2006).



**Figure 5 :** Cycle de la réplication SARS-CoV-2 (source : Zafferani et al. 2020)

### **1-3. Les protéines du coronavirus**

#### **1-3-1. Protéines structurales**

L'ensemble des coronavirus ont conservés les quatre mêmes protéines structurales, c'est-à-dire la protéine S, M, E et N. Seuls quelques  $\beta$ -coronavirus de la lignée A, tel que HCoV-OC43, possèdent une cinquième protéine structurale : la protéine HE (Belouzard et al., 2012).

##### **1-3-1-1. La glycoprotéine de surface S :**

La glycoprotéine de surface S est une grande protéine d'environ 1100 à 1500 acides aminés présente sous forme d'homotrimères dans l'enveloppe des virions ce qui leur procure leur forme caractéristique de « couronne » (Belouzard et al., 2012).

La protéine S des coronavirus est une protéine N-exo, C-endo transmembranaire de type 1 dont la principale fonction est de permettre l'entrée du virus dans la cellule cible par attachement et fusion à la membrane plasmique (Masters 2006).

Cette protéine est hautement glycosylée et est coupée en deux domaines S1 et S2, où S1 contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire et S2 est responsable de la fusion à la membrane cellulaire (Ujike et al., 2015 ; Masters 2006).

La région S1 varie grandement entre les différentes souches de coronavirus apportant ainsi la grande variété de tropisme d'organes des coronavirus alors que la région S2 semble plus conservée (Masters 2006).

Cette protéine a été identifiée comme un facteur de virulence majeur des coronavirus.

##### **1-3-1-2. La protéine de membrane M**

La protéine M est la protéine structurale la plus abondante dans l'enveloppe des coronavirus et est responsable de la formation de l'enveloppe des virions. Cette protéine d'environ 220-260 acides aminés possède un court ectodomaine suivi de trois domaines transmembranaires et d'un long domaine C-terminal partiellement associé à la membrane (Jimenez-Guardeño et al. 2015 ; Masters 2006 ; Ujike et al. 2015).

La protéine M joue un rôle important dans la morphogénèse du virus et joue un rôle important dans l'assemblage et la maturation des particules virales en interagissant avec

différents facteurs viraux tels que la protéine N, S et E (Masters 2006 ; Siu et al. 2008 ; Chen et al., 2009 ; Ujike et al., 2015).

### **1-3-1-3. La nucléocapside N**

Le principal rôle de la protéine N consiste à emballer l'ARN génomique viral afin de former un long et flexible complexe protégeant le génome du coronavirus et lui permettant d'être inclus dans les virions par interaction entre les protéines M et N (McBride et al., 2014).

En effet, cette protéine de 349 à 470 acides aminés est également impliquée dans la régulation de la synthèse d'ARN génomique ainsi que de la transcription et traduction en interagissant avec les ARN génomique et sous-génomiques. La protéine N est également une chaperonne d'ARN aidant au repliement des acides nucléiques, elle est capable de déréguler la réponse cellulaire de l'hôte en stoppant le système de traduction de la cellule à l'avantage du virus, en inhibant la production d'interféron de type I impliqué dans la réponse immunitaire et en interférant dans différentes voies de signalisation cellulaire (McBride et al., 2014).

### **1-3-1-4. La protéine hémagglutinine-Estérase HE**

Certains  $\beta$ -coronavirus tels que les coronavirus humains HCoV-OC43, HCoV-HKU1, le coronavirus bovin BCoV et certaines souches du coronavirus murin MHV possèdent un gène supplémentaire permettant l'expression d'une protéine Hémagglutinine-Estérase, HE. Cette protéine d'environ 400 acides aminés est une autre glycoprotéine de surface plus petite que la protéine S menant à la formation d'une seconde couche de la « couronne » caractéristique des coronavirus (Groot 2006).

Cette protéine transmembranaire contient un domaine transmembranaire à son extrémité C-terminale et un ectodomaine N-terminal étant glycosylé, et menant à la dimérisation de cette protéine avant d'être incorporée dans l'enveloppe des virions (Haan et al., 2005).

La protéine HE permet aux virions de certaines souches de s'attacher réversiblement aux acides sialiques O-acétylés augmentant le tropisme cellulaire de certains coronavirus possédant cette protéine (Haan et al., 2005 ; Huang et al., 2015 ; Bakkers et al., 2017).

### **1-3-1-5. La protéine d'enveloppe E**

La protéine d'enveloppe E est une petite protéine transmembranaire de 76-106 acides aminés présente chez tous les coronavirus. Plusieurs études suggèrent que la structure

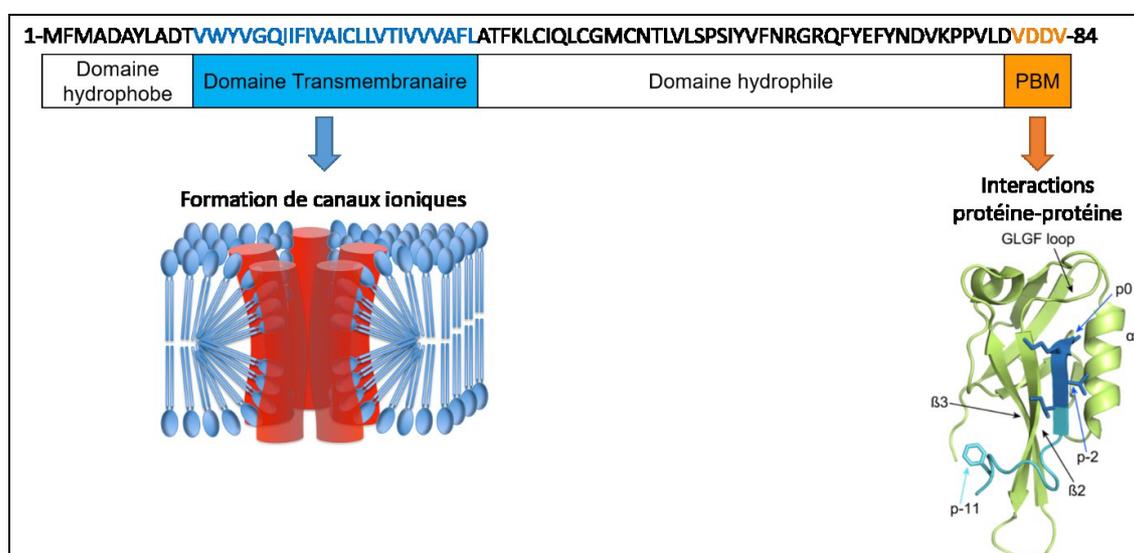
secondaire de la protéine est conservée et est plus importante pour les fonctions de la protéine E que la séquence en acides aminés à proprement parlé (Cohen et al., 2011 ; Kuo et al., 2007).

Ainsi une structure unique a été identifiée pour la protéine E : un court domaine hydrophobe à l'extrémité N-terminale suivi d'un domaine transmembranaire (TMD) et d'un large domaine hydrophile à son extrémité C-terminale représentant une grande partie de la protéine et se terminant sur une séquence consensus d'un motif de liaison aux domaines PDZ (*PDZ Binding Motif*, PBM) (Jimenez-Guardeño et al. 2014 ; Ruch et al. 2012).

En effet, chaque virion possède environ 20 copies de la protéine E contre environ 400 et 6000 copies pour les protéines S et M respectivement (Godet et al., 1992).

Cependant la protéine E s'est vue attribuée des fonctions variées allant d'un rôle dans la formation et la maturation des virions (Groot et al., 2012) à un rôle de facteur de virulence lors de l'infection notamment pour le SARS-CoV (DeDiego et al., 2014).

En effet, de par ses deux domaines fonctionnels TMD et PBM (figure 05), la protéine E pourrait agir comme une viroporine (protéine virale formant des canaux ioniques) ou détourner des fonctions cellulaires en interagissant avec des protéines cellulaires possédant un PDZ (DeDiego et al., 2014).



**Figure 6 :** Structure de la protéine d'enveloppe des coronavirus basée sur la souche OC43  
(Source : Schéma tiré de Caillet-Saguy et al., 2015)

### 1-3-2. Protéines non-structurales

Suite au clivage de leurs polyprotéines pp1a et pp1a/b, les coronavirus expriment 15 ou 16 protéines non structurales (Sawicki et al., 2007) ayant des fonctions variées telles que l'ARN polymérase, la méthyltransférase qui ajoute la coiffe méthylée à l'extrémité 5' du génome ou encore quelques protéases qui clivent plusieurs protéines précurseurs.

La synthèse d'ARN viral par nsp12 est dépendante de la présence d'amorces qui sont générées par la protéine nsp8 qui elle aussi possède une fonction d'ARN polymérase ARN-dépendante. De plus, nsp12 forme un complexe avec l'hélicase nsp13 afin de dérouler les acides nucléiques et permettre la synthèse de nouveaux brins d'ARN.

Il a été suggéré que nsp8 participe également au coiffage du génome et des ARNm. La protéine nsp1 peut se lier à l'ARN et semble jouer un rôle dans la régulation de la traduction ou de la réplication du génome viral. La protéine nsp3 possède un ou deux domaines de protéase de papaine (*papain-like protéase*, PLP) dépendamment de la souche de coronavirus permettant le clivage des polyprotéines pp1a et pp1a/b.

La protéine nsp14 possède un domaine d'exonucléase jouant un rôle important dans la transcription et la réplication de l'ARN viral en contribuant à la grande fidélité de la synthèse d'ARN viral comparé à la majorité des virus à ARN. De même, la protéine nsp15 possède un domaine d'endonucléase facilitant la synthèse optimale d'ARN viral, mais n'y étant pas essentielle. Plusieurs de ces protéines non structurales sont également impliquées dans différentes voies d'inhibition de la réponse à l'interféron de type 1.

En effet, les protéines nsp1 du SARS-CoV et nsp3 du SARS-CoV et du MHV sont capables de bloquer à différents niveaux la voie de réponse à l'interféron de type 1 (Weiss et al., 2011).

### 1-3-3. Protéines accessoires

Tous les coronavirus possèdent en plus de leurs protéines structurales et non structurales une combinaison de protéines accessoires ne jouant pas de rôle dans la réplication en culture cellulaire, mais ayant des impacts *in vivo* sur le développement de pathologies.

Dépendamment des coronavirus, ces derniers peuvent avoir d'une (PEDV et HCoV-NL63) à huit (SARS-CoV) protéines accessoires dont les gènes sont intercalés entre ceux des protéines structurales (Masters 2006). La majorité de ces protéines accessoires sont connues pour interférer avec la réponse de l'hôte à l'interféron de type 1.

De même, la protéine ns5 de MHV apporte une protection contre la réponse antivirale induite par l'interféron de type 1. De plus, les protéines ns2 et ns5 de HCoV-OC43 sont capables de moduler la neurovirulence de ce dernier chez la souris. La protéine encodée par l'ORF3b est également impliquée l'inhibition de l'expression de l'interféron (Kopecky-Bromberg et al., 2007), ainsi que dans l'induction d'apoptose et de nécrose dans les cellules infectées (Khan et al. 2006).

Cependant il est important de noter que ces études sur le virus SARS-CoV ont été réalisées en sur exprimant les protéines et non en contexte d'infection. Les protéines accessoires 4a et 4b du MERS-CoV peuvent également interférer avec la voie de réponse de l'interféron en se liant à l'ARN viral empêchant leur reconnaissance par des PRRs (Niemeyer et al., 2013).

#### **1-3-4. La glycoprotéine de surface S :un facteur de virulence majeur**

La protéine S de MHV est déterminante pour le tropisme du virus et pour le développement de la pathologie dans le foie et le cerveau (Navas et al., 2001 ; Navas et al., 2003 ; Iacono et al., 2006).

Il a été montré qu'une simple mutation à la position 310 est responsable d'une différence importante de neurovirulence entre les souches JHM.SD (souche agressive) et JHM.IA (souche atténuée) de MHV (Ontiveros et al., 2003), et qu'une autre mutation à la position 159 réduit la capacité de la souche A59 à infecter le foie et à induire une démyélinisation dans le cerveau (Leparc-Goffart et al., 1997 ; Leparc-Goffart et al., 1998), indiquant que la protéine S est responsable du tropisme hépatique et neural ainsi que de la virulence spécifique de certaines souches de MHV. De même, la protéine S de la souche MHV-1 est responsable de la pneumovirulence bien qu'elle ne soit pas suffisante pour induire la totalité des symptômes (Leibowitz et al., 2010).

De plus, la protéine S du coronavirus aviaire joue également un rôle important dans le tropisme et la pathogénèse de ce dernier. En effet, la délétion d'une partie du gène S ou l'incorporation du gène S d'une souche dans le génome d'une autre mène souvent à la génération de virus non pathogène (Armesto et al., 2011 ; Hodgson et al., 2004 ; Wei et al., 2014).

La protéine S du coronavirus humain OC43 représente également un facteur de virulence important lors de l'infection du Système Nerveux Centrale. Dépendamment des mutations insérées, l'infection du Système Nerveux Centrale murin par ces virus mène au

développement de pathologies neurologiques de sévérité variable et associées pour certains à une paralysie des membres postérieurs (Brison et al., 2011 ; Jacomy et al., 2010 ; Meessen-Pinard et al., 2017 ; Le Coupanec et al., 2015).

Toutes ces études démontrent l'importance de la protéine S pour la virulence des coronavirus en faisant un déterminant majeur dans la pathogenèse et une cible d'intérêt pour le développement de thérapies. Cependant, depuis quelques années, une autre protéine structurale des coronavirus est mise de l'avant comme étant un facteur de virulence important (Dubois, 2018).

### **1-3-5. Domaine transmembranaire**

#### **Protéines virales transmembranaires**

De nombreux virus à ARN possèdent des protéines transmembranaires pouvant former des canaux ioniques et ainsi permettre le transit d'ions au travers de membranes cellulaires. Ces protéines sont appelées viroporines et ont commencé à être étudiées il y a 20 ans après observation que certaines protéines virales sont capables d'induire une augmentation de la perméabilité membranaire dans les cellules infectées (Carrasco 1995).

## **II. Covid 19**

### **1. Caractéristiques du covid-19**

#### **1-1. Organisation virale**

Le génome des CoV comporte un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF). Les deux tiers de l'ARN viral sont situés principalement dans le premier ORF (ORF1a/b), traduit deux polyprotéines, pp1a et pp1b, et code pour 16 protéines non structurales (NSP), alors que les ORF restants codent pour des protéines de structure et des protéines accessoires. Le reste du génome du virus code pour quatre protéines essentielles de structure, dont la glycoprotéine (S), la protéine de l'enveloppe (E), la protéine matricielle (M) et la protéine nucléocapside (N), ainsi que plusieurs protéines accessoires, qui interfèrent avec la réponse immunitaire de l'hôte (Jia et al., 2005).

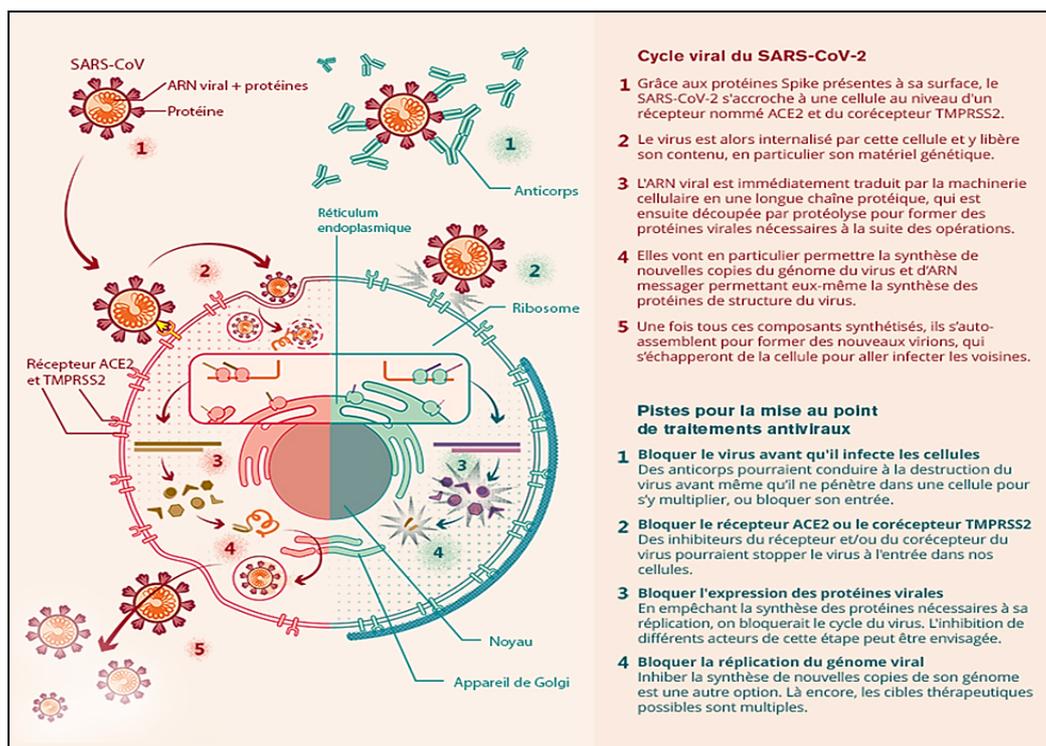
#### **1-2. Multiplication virale**

Le virus pénètre dans l'organisme via les voies aériennes, depuis le nez et la bouche. Une partie de sa protéine de surface (la région RBD de la protéine S) se fixe au récepteur ACE2 exprimé à la surface des cellules qui tapissent nos voies respiratoires. Une autre

protéine cellulaire (TMPRSS2) permet ensuite au virus de pénétrer dans la cellule. Une fois à l'intérieur, il utilise la machinerie cellulaire de l'hôte pour s'y multiplier. De nouveaux virions se forment et vont infecter de nouvelles cellules (Inserm science pour la santé).

Ainsi, l'affinité de la liaison entre la protéine S et le récepteur ACE2 détermine le niveau de la réplication virale et la sévérité de la maladie. Bloquer expérimentalement le récepteur ACE2 ou TMPRSS2 permet d'empêcher le virus de pénétrer dans les cellules et se répliquer (Inserm science pour la santé).

Le récepteur ACE2 est présent à la surface d'autres cellules que celles du tissu respiratoire, comme au niveau du système digestif, du cœur ou des vaisseaux sanguins, Ceci explique vraisemblablement l'existence de symptômes extra pulmonaires. Mais le mécanisme par lequel les récepteurs ACE2 sont activés au niveau de ces organes reste à déterminer (Inserm science pour la santé).



**Figure 7 :** Le cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques à l'étude.

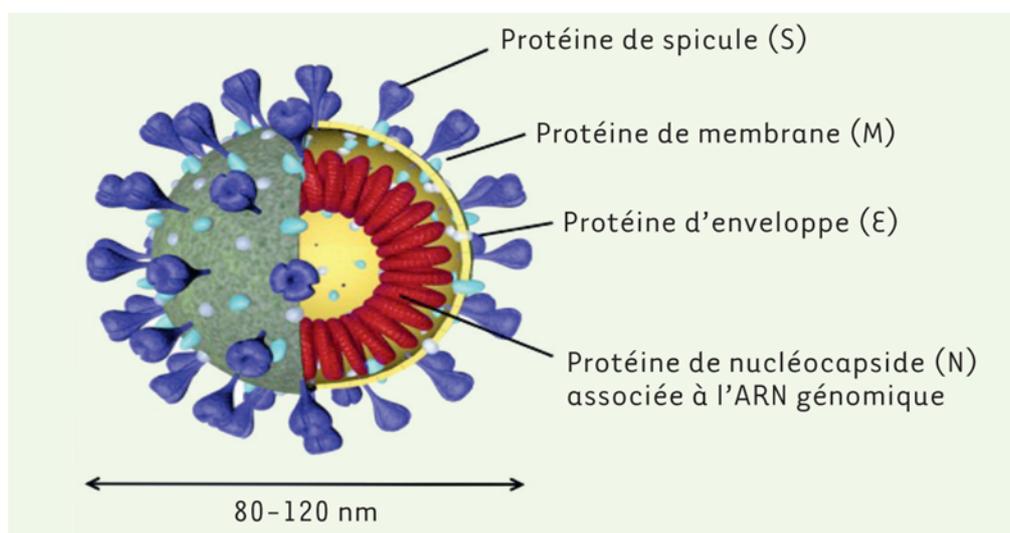
(Inserm/Camille Henry)

### 1-3. Excrétion virale

#### 1-3-1. Modèle génétique :

SARS-CoV-2 est un virus à ARN enveloppé, dont le génome (30 kilos bases) code pour 15 gènes dont 4 correspondants à des protéines de structure : une protéine de surface (protéine *Spike* ou S), une protéine de membrane (M), une protéine d'enveloppe (E) et une protéine de nucléocapside (N).

Ce génome présente 79% d'homologie avec le SARS-CoV et 52% d'homologie avec le MERS-CoV. Le coronavirus dont il est le plus proche phylogénétiquement est RaTG13-CoV, un coronavirus qui infecte les chauves-souris (96% d'homologie) (Juckel et al.,2020).



**Figure 8** : Représentation schématique d'un coronavirus (Juckel et al,2020).

#### 1-3-2. Support génétique

Un **virus** est un organisme microscopique constitué de matériel génétique entouré d'une enveloppe moléculaire. Ce matériel génétique peut être composé d'ADN ou d'ARN.

L'**ADN** est une molécule à deux brins présente dans tout type d'organismes, notamment les animaux, les plantes et certains virus, qui contient le code génétique, c'est-à-dire le programme selon lequel l'organisme se construit et se développe.

L'**ARN** est une molécule, généralement composée d'un seul brin, qui copie et transcrit une partie du code génétique de l'organisme pour la transmettre à des protéines qui synthétisent d'autres molécules nécessaires à l'accomplissement des fonctions essentielles à la vie et au développement de l'organisme. Il existe différents types d'ARN permettant la copie, la transcription et la transmission du matériel génétique (IAEA, 2020).

Certains virus, dont le coronavirus (SARS-Cov-2), ne contiennent que de l'ARN, ce qui signifie qu'ils ont besoin de s'infiltrer dans des cellules saines pour se multiplier et survivre. Une fois dans la cellule, le virus utilise son propre code génétique (de l'ARN dans le cas du coronavirus) pour prendre le contrôle de celle-ci et la « reprogrammer » pour qu'elle se mette à produire des virus (IAEA, 2020).

Pour détecter précocement ce type de virus dans l'organisme à l'aide de la RT-PCR en temps réel, les scientifiques doivent convertir son ARN en ADN selon un processus appelé « transcription inverse ». Cela est nécessaire car, contrairement à l'ADN, il n'est pas possible de copier, ou d'« amplifier », l'ARN en laboratoire. Or, l'amplification est une étape clé du processus de RT-PCR en temps réel pour la détection des virus (IAEA, 2020).

Les scientifiques amplifient plusieurs centaines de milliers de fois une partie de l'ADN viral transcrit. L'amplification est une étape importante car elle permet aux scientifiques d'obtenir une grande quantité des segments de l'ADN viral pour pouvoir confirmer avec exactitude la présence du virus, et leur évite d'avoir à rechercher une quantité infime du virus parmi des millions de brins d'information génétique (IAEA, 2020).

# **Chapitre.IV.**

## **Epidémiologie**

## **1. Epidémiologie des infections aux covid-19**

### **1-1. Prévalence et incidence**

La découverte d'une pneumonie d'étiologie inconnue, à Wuhan, dans la province du Hubei en Chine en décembre 2019, a poussé les chercheurs chinois à isoler rapidement l'agent pathogène en janvier 2020. La rapidité de la transmission interhumaine a causé une pandémie (Dae-Gyun et al 2020).

L'OMS a nommé, le 11 février, la maladie respiratoire provoquée par le Sars-CoV-2 : le Covid-19. Elle est considérée comme urgence de sante publique a portée internationale. Au Maroc, jusqu'au 23 mai 2020, 7 429 cas sont isolés avec 4 686 guérisons et 198 décès. La vitesse de propagation du Sars-CoV-2 a conduit les scientifiques partout dans le monde à mener de nombreuses recherches pour mieux connaitre et affronter ce virus redoutable, qualifié par l'OMS (d'ennemi de l'humanité). Cet article résume les connaissances actuelles virologique, épidémiologique et diagnostique sur le Covid-19. Comme l'évolution des connaissances sur ce nouveau virus est permanente, les lecteurs sont invités à se mettre à jour régulièrement (Amir et al.,2020).

### **1-2. Contamination**

Une cohorte de laboratoires avec des résultats positifs au test du SRAS-CoV2 a été découverte lors de programmes de dépistage asymptomatiques du COVID-19 dans six universités. La PCR de suivi et les tests d'anticorps ont montré que la plupart de ces cas n'étaient pas une véritable infection au COVID-19, mais provenaient plutôt de séquences virales transcrites et amplifiées (amplicons) générées au cours de la recherche. Les tests environnementaux ont montré une contamination généralisée des amplicons dans les espaces du laboratoire (Dan Davidi et al., 2020).

La minimisation des cas de contamination par les amplicons et l'élaboration de protocoles de traitement des cas suspects sont essentiels pour propulser les efforts de recherche et éviter de détourner les ressources universitaires et de santé des patients atteints de COVID-19 (Dan Davidi et al., 2020).

## **2. Symptômes du covid19**

Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) a été identifié comme l'agent étiologique de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Quelques semaines plus tard, des mesures de diagnostic viral ont été déployées (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses2020). Cela a servi à compléter les signes et symptômes courants de la maladie COVID-19 tels que la toux, la fièvre et la

dyspnée. Comme tous sont observés lors d'infections saisonnières des voies respiratoires supérieures (Wang et al 2020), des tests de diagnostic précis détectent les acides nucléiques viraux, les antigènes viraux ou des tests sérologiques sont nécessaires pour affirmer l'infection par le SRAS-CoV-2 (*Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens for COVID-19* (Centers for Disease Control and Prevention, 2020)).

La tomodensitométrie (TDM) thoracique ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) confirment les manifestations de la maladie<sup>2,3</sup>. La signature du COVID-19 est le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) menaçant le pronostic vital<sup>4</sup>. Alors que le poumon est la principale cible virale, les systèmes cardiovasculaire, cérébral, rénal, hépatique et immunitaire sont généralement compromis par l'infection<sup>5</sup>. Ainsi, en raison de la morbidité et de la mortalité importantes du COVID-19, le confinement de la transmission virale grâce à la recherche des contacts, à l'évaluation clinique et à la détection des virus a été mis en œuvre grâce à la distanciation sociale, aux masques faciaux, à l'isolement des contacts et à l'hygiène des mains pour limiter la transmission du SRAS-CoV-2 (Centers for Disease Control and Prevention, 2020).

### 3. Réservoirs

Il y a 2 types de de réservoirs : animal et humain.

Les connaissances sont encore limitées concernant le réservoir du virus : l'homme peut être retenu du fait de cas de transmission interhumaine.

D'autre part, certaines études ont mis en évidence que les dromadaires pouvaient être une source d'infection pour l'homme. Des virus très proches ont également été détectés chez les chauves-souris.

#### 3-1. Les mammifères (Pangolin et Chauve-souris)

L'enquête sur les origines animales du SARS-COV-2, agent étiologique du covid19, est toujours d'actualité. Les chauves-souris notamment l'espèce *Rhinolophus affinis*, et le pangolin (Photo 1) sont les deux seules espèces animales hébergeant des coronavirus très proches du virus, bien qu'aucune preuve formelle n'existe, le rôle du Pangolin dans la chaîne de transmission reste à déterminer (Kern ,2020).

Les pangolins hébergent des coronavirus proches du SARS-CoV-2. L'analyse génétique des échantillons de pangolins ont permis d'identifier six souches de coronavirus qui

appartiennent toutes au même groupe phylogénétique que le SARS-CoV-2, les bêtacoronavirus. Au niveau génomique, les gènes des six souches de pangolins sont organisés de la même façon que ceux du SARS-CoV-2 (Kern ,2020).

Ces six virus possèdent entre 85,5 % et 92,4 % de similarité de séquence avec le coronavirus humain. Ils se divisent en deux branches phylogénétiques dans l'arbre d'évolution des coronavirus, dont une particulièrement proche du SARS-CoV-2. Une souche, appelée GDP2S, appartenant à cette branche a été isolée des écailles d'un pangolin provenant de Guangdong. Les scientifiques n'ont réussi qu'à reconstruire une partie du génome de GDP2S, mais le fragment obtenu est identique à 75 % au SARS-CoV-2 (Kern ,2020).

La protéine virale qui reconnaît le récepteur cellulaire est similaire à 97,4 % entre les coronavirus de pangolin et le SARS-CoV-2. Mais deux hypothèses peuvent expliquer cette similarité : la recombinaison génétique ou la convergence évolutive. Les données disponibles ne permettent pas encore de trancher (Kern ,2020).

En conclusion, le pangolin est une source naturelle de coronavirus mais son rôle dans l'émergence de l'épidémie de Covid-19 reste toujours incertain. Dans tous les cas, le trafic et la consommation d'animaux exotiques comme le pangolin favorisent l'émergence de zoonose et leur présence dans les marchés devrait être prohibée (Kern ,2020).



Photo 1 : Pangolin

Photo 2 : Chauve-souris

Dans un travail de séquençage génomique réalisé à partir de virus isolés chez cinq patients différents à un stade précoce de la maladie. Par comparaison entière du génome, il apparaît que 2019-nCoV et une souche virale de chauves-souris sont identiques à 96 %.

Autre fait nouveau, 2019-nCoV serait aussi un proche cousin du SARS-CoV, dont le réservoir est la chauve-souris. Ces deux virus partagent 79,5 % de leur génome, mais aussi la

même protéine, ACE2, qui leur sert de porte d'entrée dans les cellules de la muqueuse respiratoire (Kern ,2020).

### 3-2. Les oiseaux

Les CoV infectent régulièrement les oiseaux, ce sont certains membres de cette grande famille qui ont une préférence pour l'avifaune. En effet, les CoV sont divisés en 4 genres : alpha, bêta, gamma et delta coronavirus. Si les deux premiers ont tendance à toucher les animaux domestiques et les humains, les deux derniers sont des spécialistes des oiseaux, voire, dans certains cas plus rares, des mammifères marins et de quelques carnivores asiatiques. Ainsi, on a identifié des **gammacoronavirus** chez les poulets (virus de la bronchite infectieuse aviaire ou IBV), chez les dindes (le TCoV) et les pintades (Justyna et al, 2018).

Les gammacoronavirus infectent bien d'autres Ordres d'oiseaux : Colombiformes (les pigeons), les Psittaciformes (les perroquets), les Pélécaniformes (pélicans), les Ciconiiformes (cigognes), les Ansériformes (oies, cygnes, canards). Par ailleurs, des **deltacoronavirus** ont été identifiés chez des passereaux comme les bulbuls et les grives. Les CoV peuvent donc potentiellement affecter une large variété d'oiseaux, de l'oiseau sauvage à l'oiseau d'élevage (Justyna et al,2018).

### 4. Transmission

Initialement, on pensait que ce virus est transmis de l'animal à l'homme, puisque plus de la moitié des sujets atteints avaient fréquenté le marché de fruits de mer, cependant les Justin recherches ont permis d'écarter cette hypothèse. Actuellement, il est admis que la transmission interhumaine est la principale voie de transmission (Lescure et al. 2020).

Le virus peut pénétrer dans l'organisme par contact avec les yeux, nez, bouche, mains contaminées, par inhalation de gouttelettes/secrétions d'un malade, ou en cas de contact avec des surfaces infectées. Jusqu'à présent, la transmission verticale n'a pas été confirmée, cependant plusieurs cas de transmission postnatale ont été rapportés (Chen et al., 2020, Tephania et al., 2020).

Par ailleurs, l'isolement d'ARN viral dans le sang et les selles évoque la possibilité d'une contamination sanguine ou oro-fécale qui n'a toutefois pas été démontrée à ce jour (Chen et al., 2020, Wang et al., 2020). La contamination par la muqueuse oculaire pourrait être possible (Wu et al., 2020). Une étude réalisée à l'hôpital de Zhongnan de l'université de

Wuhan a montré que 29 % du personnel médical et 12,3 % des agents de sécurité ont contracté le Covid-19 en milieu hospitalier (Li et al., 2020).

## 5. Facteurs de risque du covid-19

Tant que les mécanismes d'action du SARS-CoV-2 ne seront pas précisément connus, il sera difficile de comprendre pourquoi certaines personnes sont plus à risque que d'autres. Néanmoins, le partage de données à l'échelle internationale a permis de dresser une liste de facteurs de risques avérés (facteurs dits de « co-morbidité »), les personnes atteintes ayant une plus grande probabilité de développer une forme grave de la maladie.

- L'âge est un des facteurs de risques bien connus. Parmi les plus de 65 ans, 60% des personnes infectées développent une forme sévère, et près de 90% des personnes décédées appartiennent à cette tranche d'âge.
- Les personnes souffrant de maladie pulmonaire comme des bronchites chroniques ou de l'asthme développent plus souvent des formes graves de cette maladie respiratoire (environ 5%).
- Les personnes avec des insuffisances cardiaques ou souffrant d'hypertension (5% à 10%).
- Les personnes immunodéprimées sont également à risque (5%). L'immunodépression est une déficience du système immunitaire. L'immunodépression peut être congénitale (la personne est « née avec », littéralement) ou acquise par des traitements médicamenteux (prise d'immunosuppresseurs) ou une maladie (cancer ou SIDA par exemple).
- Les diabétiques insulino-dépendants (5% à 10%) (consulter le site <https://www.laas.fr/public/sites/www.laas.fr/public/files/news/pdf/volume-15.pdf>).

## 6. Emergence du covid-19

La recherche du réservoir naturel et d'éventuels hôtes intermédiaires a été menée par différentes équipes avec, en particulier, l'identification de l'ancêtre commun le plus récent (MRCA, Most Recent Common Ancestor). Par comparaison de 103 génomes de SARS-CoV-2 avec ceux de SARS-CoV-1 et de coronavirus animaux (4 de chauve-souris, 7 de pangolin), (Tang et al., 2020).

Ont observé que la souche de coronavirus RaGT13 de chauve-souris (BatCoV RaGT13) était la plus proche du SARS-CoV-2 avec une similarité de séquence nucléotidique de 96,2%. La proximité génétique entre le SARS-CoV-2 et les coronavirus de pangolin est moins forte et le rôle d'hôte intermédiaire de ce mammifère reste putatif. Ceci est renforcé par

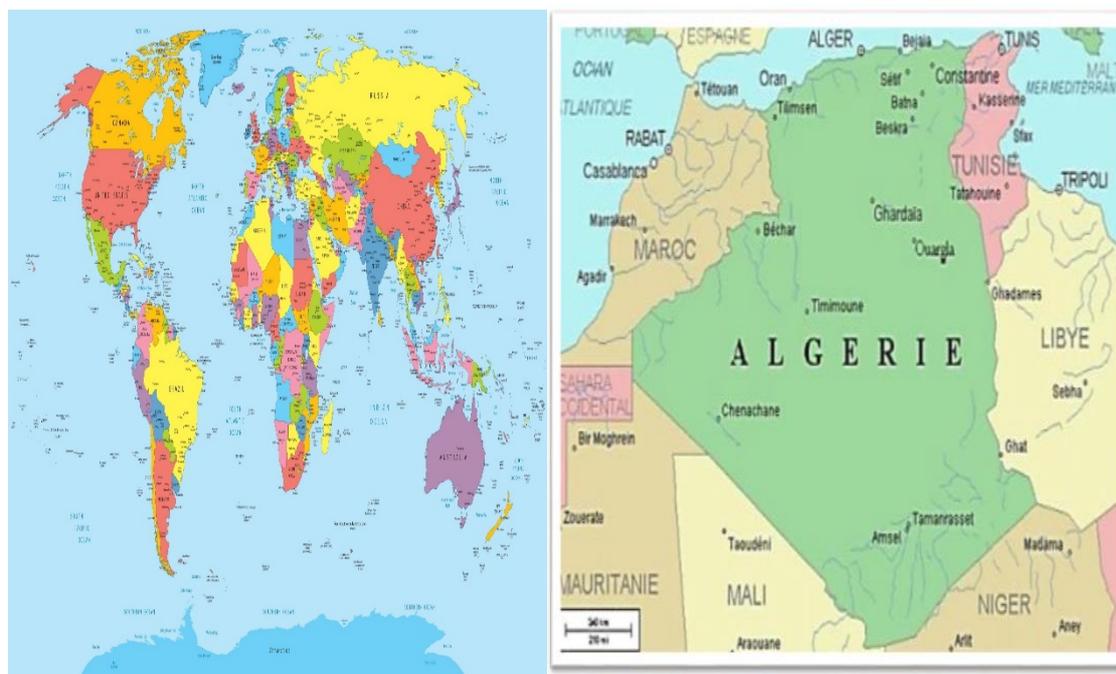
l'étude de Chaw et al. Qui indique que la similarité de séquence du RBD entre SARS-CoV-2 et le coronavirus de pangolin proviendrait d'un ancien transfert de gènes datant d'au moins 40 ans (Robertson ,2020).

La proximité génétique du SARS-CoV-2 avec la souche BatCoV RaGT13 indique une origine chauve-souris très probable. L'existence d'un hôte intermédiaire reste hypothétique. Le SARS-CoV-2 aurait émergé, avant 2009, par recombinaison puis mutations successives à partir d'une souche ancestrale. Le coronavirus humain le plus proche est le SARS-CoV-1 avec lequel il partage l'organisation génomique (Robertson ,2020)

## 7. propagation en mondial

### 7-1. Présentation de la zone d'étude

Notre étude été faite sur la propagation de covid 19 en monde et en Algérie



**Figure 09** : cartographie de monde et l'Algérie

### 7-2. Techniques de collecte de données

Les données de cette étude proviennent de la recherche documentaire sur la maladie à coronavirus (COVID-19) dans le monde entier et particulièrement sur la situation de l'Algérie. Les données statistiques sur la maladie à coronavirus, proviennent de l'Organisation mondiale de santé (OMS) à travers les bulletins épidémiologiques.

### 7-3. Propagation mondiale du virus « Covid 19 »

Le 8 janvier 2020, l'OMS annonçait l'apparition d'une nouvelle forme de coronavirus en Chine, à Wuhan, dans la province d'Hubei. **(La formation de conduite militaire au service des entreprises)** a 555 cas le 22 janvier 2020 soit une augmentation de 1 191 498 cas. Du 2 au 16 avril 2020, on est passé de 188 148 292 cas confirmés jusqu'à notre jour 14 juillet 2021 (figure n° 10), aujourd'hui Le nombre de cas guéris est de 123 905 388 et de décès est passé 4 053 713 et le taux de mortalité de 2,15 ; taux de guérison est de 65,86% ; le taux de personnes encore malade est de 31,99% le 14 juillet 2021 (Figure n°11)

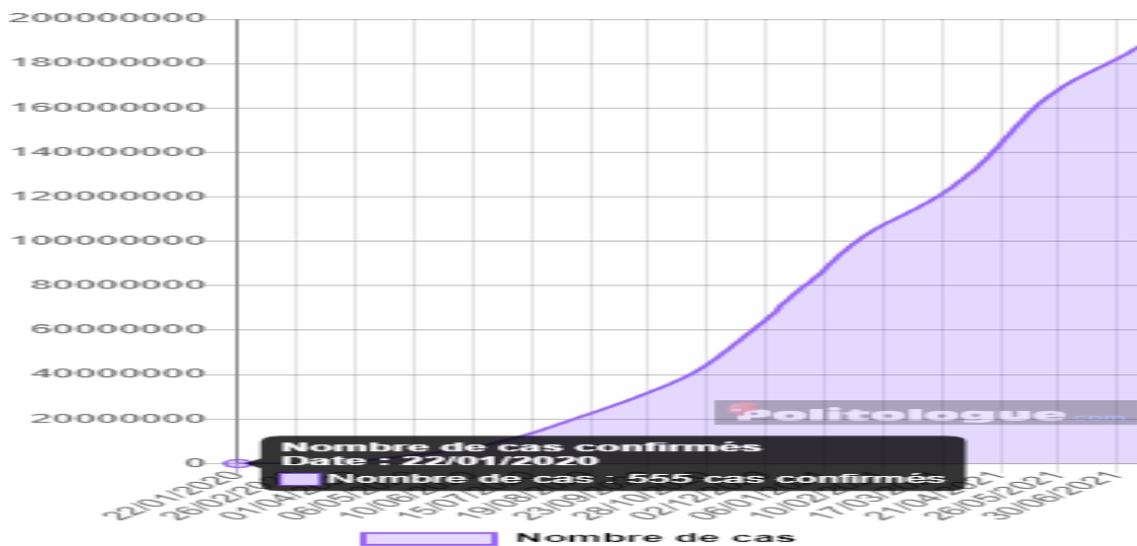


Figure n10 : Nombres de cas confirmés de corona virus au monde (<https://coronavirus.politologue.com>)

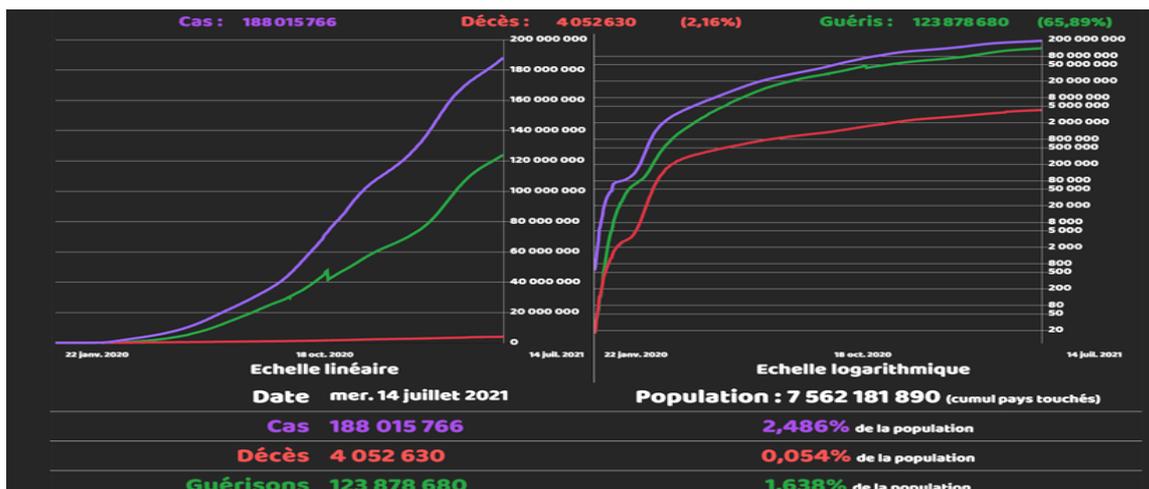


Figure n11 : Nombre de cas, décès et guérisons de corona virus dans le monde (<https://coronavirus.politologue.com>)

### Epidémiologiques de la Covid 19 dans le monde 30 Septembre 2020

Ce tableau représente Epidémiologiques de la Covid 19 selon les pays les plus touchés par classement au 30 Septembre 2020 et nous observons que dans les états unis le pays le plus touché par le Covid 19 car le nombres de cas été environ 7 millions de personnes et 209 271 décès et le dixième pays c'est la France par nombres de cas qui se dépasse de 600 000 personnes (Tableau n°1)

**Tableau n°1** Epidémiologiques de la Covid 19 selon les pays les plus touchés par classement au 30 Septembre 2020

Pays	Nombres de cas	Nombres décès
ÉTATS-UNIS	7 410 214	209 271
INDE	6 549 373	101 782
BRESIL	4 906 833	145 987
RUSSIE	1 198 663	21 153
COLOMBIE	848 147	26 556
PEROU	821 564	32 609
ARGENTINE	790 818	20 795
MEXIQUE	757 953	78 880
AFRIQUE DU SUD	679 716	16 938
FRANCE	601 971	31 952

### Propagation du virus en Algérie

En Algérie, depuis le 1er cas confirmé le 25 Février 2020, le total du nombre de cas confirmés à la CT-PCR s'élève à 51 530, celui des décès est à 1736 (1er décès enregistré le 29 Mars 2020) alors que le total des patients guéris passe à 36 174 (1er patient déclaré guéri le 5 Avril 2020).

Au 31 Juillet 2020, et en termes de cas incidents cumulés, on enregistre au cours de ce dernier mois de juillet une croissance accrue des cas incidents et le tableau que nous vous présentons a complètement changé de par le classement par Wilayas selon les cas incidents.

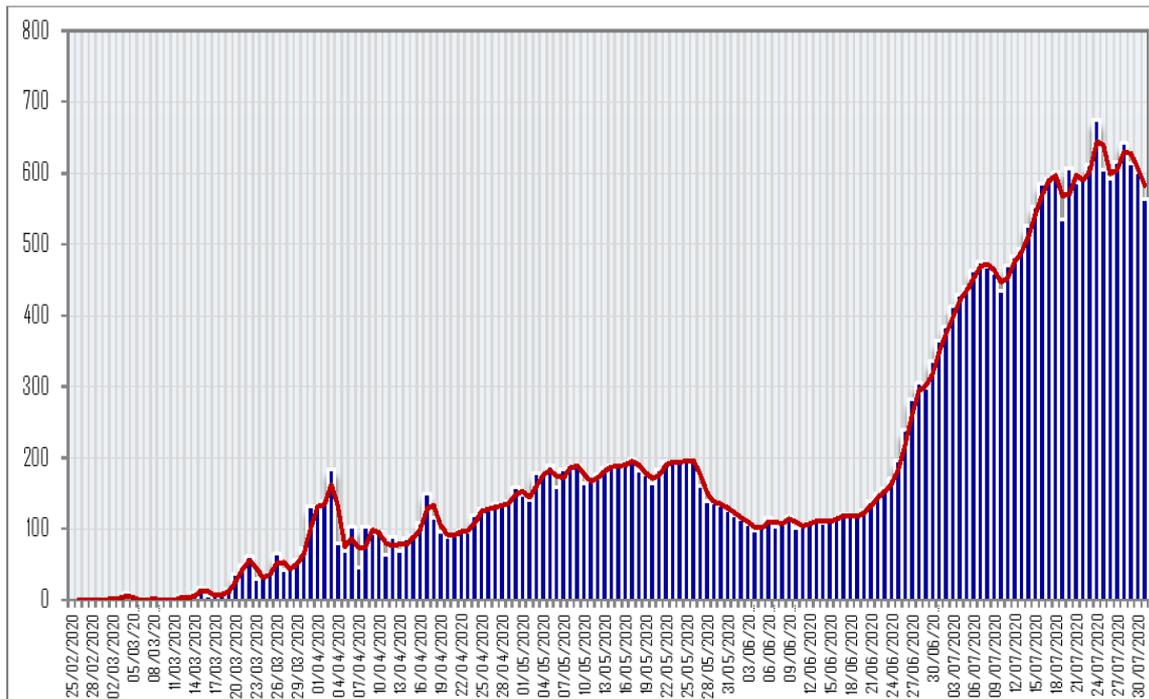
La Wilaya d'Alger passe en première position, la Wilaya de Sétif en deuxième position pour Blida premier épicode de l'épidémie, passe en troisième position Une wilaya de l'extrême Sud Illizi apparait dans le top 10 des Wilayas les plus atteintes Le nombre de cas

incidents notifiés dans les 10 premières Wilayas représentent un taux à 47,9% soit un taux inférieur à celui du mois de Juin (55,6%) qui représentait plus de la moitié des cas cumulés (Tableau n°2).

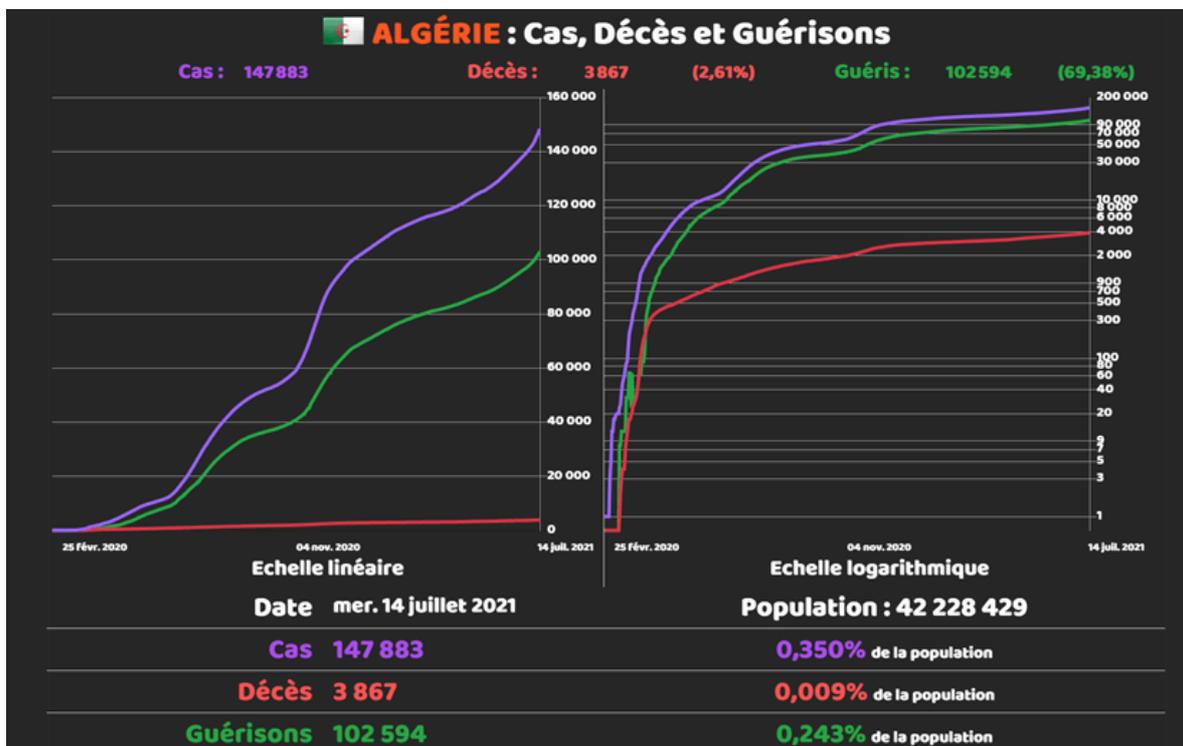
Le jeudi 15 juillet 2021, le nombre total de cas est de 148 797, le nombre de guérisons est de 103 192, le nombre de décès est de 3 882 (Figure n°5).

Tableau 2 : Répartition selon les 10 premières Wilayas les plus atteintes et le reste Algérie au 31 Juillet 2020

Classement	Wilaya	Cas incident cumulés	Cas guéris	Décès
1	Alger	3174	261	145
2	Sétif	2545	2	61
3	Blida	2446	133	131
4	Oran	2345	234	22
5	Constantine	1077	0	25
6	Bouira	672	15	13
7	Tlemcen	662	0	8
8	Médéa	544	73	19
9	Annaba	536	3	10
10	Illizi	536	0	9
Total des 10 wilaya		14537	721	443
Total des 48 wilaya		30364	20537	1210



**Figure 12 :** Situation épidémiologique de l’infection au nouveau coronavirus SARS Cov 2  
Evolution des cas incidents journaliers en histogramme – Algérie au 31 Juillet 2020



**Figure n°13 :** Nombre de cas, décès et guérisons de corona virus dans l’Algérie  
(<https://coronavirus.politologue.com>)

## Discussion de Propagation mondiale et en Algérie

Les conditions climatiques ont été postulées comme une explication potentielle de la transmission accrue de COVID-19 et l'apparition d'épidémies communautaires dans les pays avec une température de 5 à 11 °C et une faible humidité ressemble à la grippe saisonnière (neher et al., 2020)

Cependant, d'autres facteurs, tels qu'un plus grand nombre de voyages commerciaux ou touristiques, pourraient influencer indépendamment la propagation de COVID-19 (Al-Tawfiq et al. 2020)

Le nombre de régénération de base a une grande influence sur la propagation de l'épidémie. À mesure que le nombre de régénérations de base augmente, le nombre total de personnes infectées augmentera également ; et plus le nombre de régénération de base est important, plus la maladie se propagera rapidement. (Li et al., 2020)

Il est nécessaire de prendre des mesures opportunes pour contrôler la propagation de l'épidémie, qui peut également servir de référence pour le monde

Tableau n° 1 : Mesures de prévention contre la maladie à coronavirus

N°	Mesures
1.	Suspension pour une période de 15 jours renouvelable.
2.	Renforcement du contrôle sanitaire aux frontières aériennes, maritimes et terrestres
3.	Mise en quarantaine des cas suspects et des contacts des malades dans les centres réquisitionnés par l'État
4.	Fermeture de tous les établissements d'enseignement
5.	Respect d'une distance d'au moins un (01) mètre entre les personnes
6.	Respect des mesures d'hygiène corporelle, comportementale, hydrique et alimentaire.
7.	Fermeture des boîtes de nuit, des cinémas et des lieux de spectacle pour une période de 15 jours renouvelable

8.	Interdiction des rassemblements de population de plus de 50 personnes pour une période de 15 jours renouvelable
9.	Suspension de tous les événements sportifs et culturels nationaux et internationaux ; pour une période de 15 jours renouvelable
10.	Gratuité totale du diagnostic et de la prise en charge de tous les cas suspects et confirmés de COVID-19
11.	Réactivation des comités départementaux de lutte contre les épidémies

Source : (Conseil National de Sécurité, 2016, p. 2)

## **Chapitre.V**

# **Méthodes de diagnostic chez les animaux et l'homme**

## **1. Diagnostic direct**

### **1-1. Précaution et manipulation**

#### **1-1-1. Sécurité biologique en laboratoire**

Il est essentiel de veiller à ce que les laboratoires d'analyse médicale respectent les bonnes pratiques de sécurité biologique. Toute analyse de la présence du SARS-CoV-2, le virus qui provoque la COVID-19, ou d'échantillons cliniques issus de patients répondant aux critères de la définition des cas suspects (Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance2020) doit être réalisée dans des laboratoires disposant d'équipements appropriés, par du personnel formé aux procédures techniques et aux pratiques de sécurité correspondantes.

Les lignes directrices nationales relatives à la sécurité biologique en laboratoire doivent être suivies en toutes circonstances. Des informations générales sur les directives relatives à la sécurité biologique en laboratoire sont fournies dans le Manuel de sécurité biologique en laboratoire (Manuel de sécurité biologique en laboratoire 2004).

#### **1-1-2. Points essentiels**

Chaque laboratoire doit mener une évaluation locale (c'est-à-dire institutionnelle) des risques destinés à vérifier qu'il est compétent pour réaliser en toute sécurité les analyses voulues avec les mesures appropriées de maîtrise des risques en place.

Lors de la manipulation et du traitement des échantillons, notamment les échantillons de sang destinés aux épreuves sérologiques, les pratiques et les procédures de laboratoire qui sont à la base des bonnes pratiques et procédures microbiologiques doivent être suivies.

La manipulation et le traitement des échantillons provenant de cas suspects ou confirmés de COVID19 sur lesquels il est prévu de pratiquer des tests de laboratoire supplémentaires, tels que des analyses hématologiques, doivent suivre les directives standard sans mesures supplémentaires.

Toutes les procédures doivent impérativement être effectuées sur la base d'une évaluation du risque et uniquement par du personnel ayant les capacités nécessaires avérées, dans le strict respect de tous les protocoles concernés à tout moment.

Le traitement initial (avant l'inactivation) des échantillons doit se dérouler dans une enceinte de sécurité biologique (ESB) validée ou dans un dispositif de confinement primaire.

Les travaux de laboratoire à visée diagnostique non propagateurs (par exemple, séquençage, test d'amplification d'acide nucléique) doivent être menés dans une installation utilisant des procédures équivalentes au niveau de sécurité biologique 2 (NSB-2).

Les tests rapides au point de service ou à proximité du point de service peuvent être réalisés sur une paillasse sans utiliser d'ESB, lorsque l'évaluation locale des risques le permet et que les précautions adéquates sont en place.

Les travaux propagateurs (culture de virus ou tests de neutralisation, par exemple) doivent être menés dans un laboratoire de confinement équipé d'un système de ventilation à flux d'air dirigé vers l'intérieur (NSB-3).

Il convient d'utiliser des désinfectants appropriés dont l'activité contre les virus à enveloppe est prouvée (par exemple, hypochlorite [eau de Javel], alcool, peroxyde d'hydrogène, composés d'ammonium quaternaire, et dérivés phénoliques).

Les échantillons provenant de patients qui sont des cas présumés ou confirmés doivent être transportés en tant que « Matière biologique, Catégorie B », sous le N° ONU 3373. Les cultures de virus ou les isolats de virus doivent être transportés en tant que « Matière infectieuse pour l'homme » de Catégorie A, sous le N° ONU 2814.

Inoculation d'animaux en vue d'étudier la guérison possible d'une infection par le virus de la COVID19.

Tout protocole impliquant l'inoculation d'animaux à des fins de confirmation et/ou de caractérisation du virus de la COVID-19(OMS2020).

## **1-2. Prélèvement**

- Faire porter un masque chirurgical au patient à prélever
- Le préleveur s'équipe d'une surblouse, d'un masque FFP2, de lunettes de protection et d'une paire de gants ; faire asseoir le patient ; enlever le masque chirurgical du patient
- Réaliser le prélèvement nasopharyngé : maintenir la tête du patient inclinée en arrière
- Insérer l'écouvillon dans la narine, et le pousser délicatement le plus loin possible

- Parallèlement au palais, le laisser en place quelques secondes puis le retirer lentement en lui imprimant un léger mouvement rotatif
- Procéder de même pour l'autre narine avec le même écouvillon
- L'écouvillon est ensuite plongé dans le milieu de transport
- Casser la tige manuellement pour permettre la fermeture étanche du bouchon
- Faire remettre le masque chirurgical au patient et le faire sortir de la pièce où a été réalisé le prélèvement
- Nettoyer les surfaces ayant été en contact avec le patient à l'aide des désinfectants usuels virucides tels que l'hypochlorite de sodium 0.5 %, l'acide peracétique/péroxyde d'hydrogène, l'éthanol ou l'isopropanol 70%, Glutaraldéhyde...
- Enlever dans cet ordre : les gants puis la surblouse, faire une friction des mains avec un gel ou solution hydroalcoolique puis enlever les lunettes et le masque
- Se laver les mains
- Finir par une friction des mains au gel/solution hydroalcoolique (Biomnis ,2020).

### **1-3. Diagnostic moléculaire**

#### **1-3-1. PCR en temps réel**

Dans de nombreux domaines associés aux maladies infectieuses, les méthodes de détection classiques telles que la culture et les tests immunologiques ont été remplacés ou complétés par une réaction en chaîne par polymérase (PCR).

Par la détection directe de l'ADN ou de l'ARN de l'agent pathogène, la PCR en temps réel permet d'établir rapidement un diagnostic très précis, et ainsi d'administrer à chaque patient un traitement rapide et sélectif. Après isolation de l'ADN, les séquences géniques cibles sont amplifiées (amplicons) et, si elles sont présentes, sont détectées au moyen de sondes pour hydrolyse fluorescentes. Le signal de fluorescence augmente avec la quantité d'amplicons formés détectée par l'unité optique d'un instrument de PCR en temps réel (consulter le site <https://clinical.r-biopharm.com/fr/technologies/pcr-en-temps-reel/>)

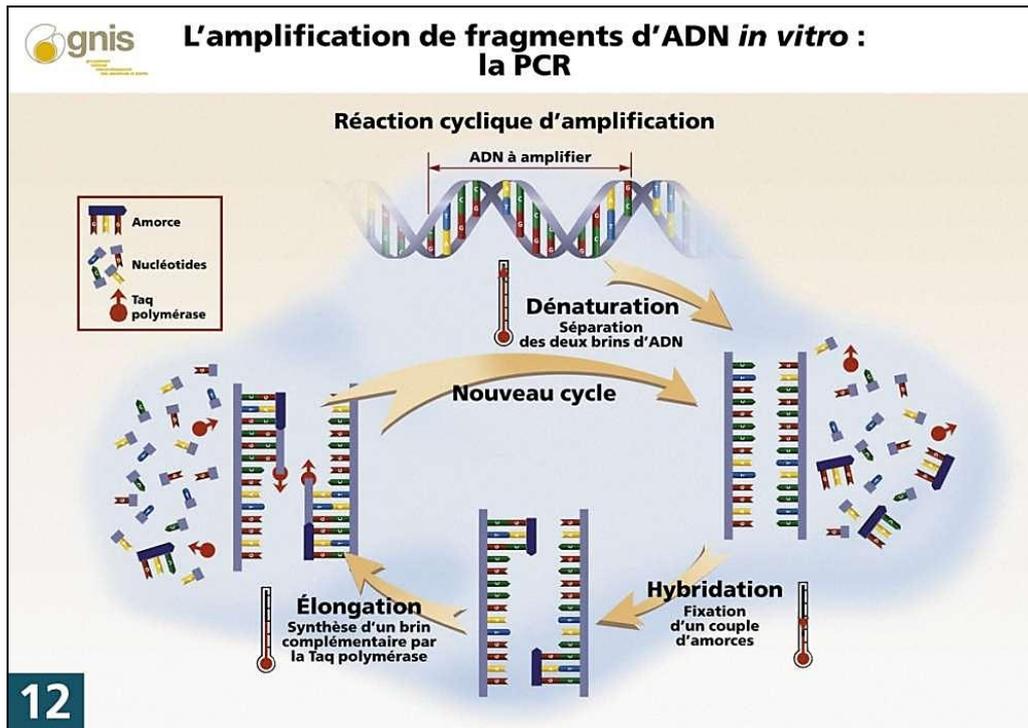


Figure 14 : l'amplification de fragment d'ADN in vitro : la PCR (source : Solé 2020)

### 1-3-2. RT-PCR

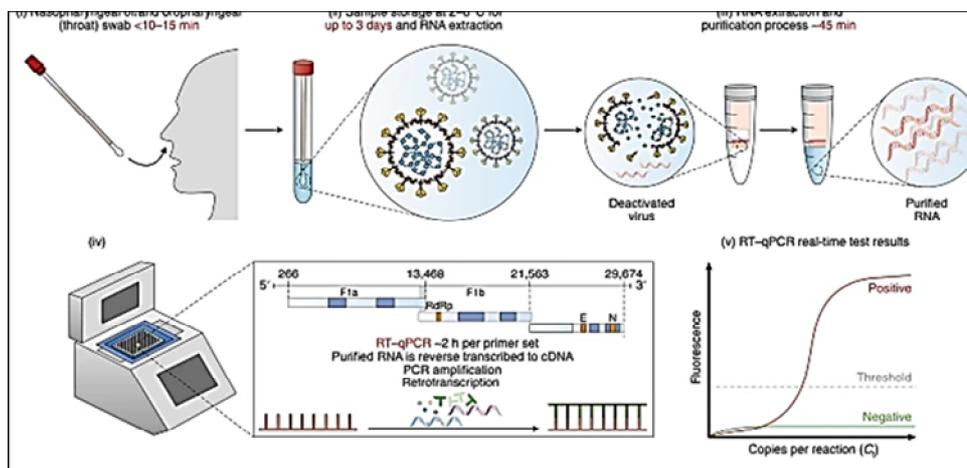
Dès l'identification de l'agent pathogène, les chercheurs chinois ont partagé le génome viral en accès libre. Depuis deux protocoles sont proposés : la RT-PCR en temps réel et le séquençage de nouvelle génération (Yan-Rong Get all., 2020),

Au Maroc, la détection qualitative de l'ARN viral se fait par la technique de référence qui est la RT-PCR. Dans une étude réalisée sur 1 070 prélèvements obtenus chez 205 malades infectés par le Sars-CoV-2, le diagnostic est posé par l'association des signes cliniques évocateurs et des signes radiologiques caractéristiques, afin de déterminer la sensibilité des différents sites de prélèvement. Cette étude a montré que le prélèvement le plus sensible était le lavage broncho alvéolaire (93 %), suivi par les expectorations (72 %), les écouvillonnages nasopharyngé (63 %) et or pharyngé (32 %). Ce dernier prélèvement doit être répète pour atténuer le taux des faux négatifs (Zhong et al., 2020).

Bien que les études aient montré la présence du virus dans les selles, le sang et les urines, cependant leurs sensibilités restent médiocres (< 50 %) (Wang et al., 2020).

Une étude chinoise rétrospective réalisée sur 1 014 patients atteints du Covid-19 et qui avait comme objectif de comparer la sensibilité et la spécificité RT-PCR et du scanner

thoracique, a révèle que la sensibilité du scanner thoracique est estimée à 97 %, et la spécificité a 25%, contre une sensibilité de 65 % et une spécificité de 83 % pour la RT-PCR (Li et al., 2020).



**Figure 15 :** Tests RT-PCR pour la détection de l'infection par le SRAS-CoV-2. (Source : nature materials2021)

## 2. Diagnostic indirecte

### 2-1. Détection antigénique rapide

Le test rapide pour le diagnostic du SRAS-CoV-2 permet une détection qualitative des IgG et/ou des IgM dans le sérum, le sang total ou le plasma humains en 10 à 15 minutes environ.

Les tests rapides sont basés sur le principe de l'immunochromatographie à flux latéral et sont disponibles sous forme de cassette. Le test est basé sur la séparation des composants d'un mélange à travers un milieu en utilisant la force capillaire et la liaison spécifique et rapide d'un anticorps à son antigène.

Les IgM et IgG sont des immunoglobulines produites par le système immunitaire pour assurer une protection contre le SRAS-CoV-2. Les IgM et IgG anti-SARS-CoV-2 peuvent donc être détectées dans les échantillons des patients affectés. Consulter le site :

<https://www.clinisciences.com/lire/newsletter-26/sars-cov-2-covid-19-test-rapide-2264.html>

## 2-2. Diagnostic immunologique :

Il existe plusieurs méthodes pour détecter la présence du SARS-CoV-2 dans des échantillons. Les 2 principales l'immuno- chromatographie (test rapide) qui consiste à détecter la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes du SARS-CoV-2 et la technique ELISA (Albina et al., 1992).

### 2-2-1. L'immuno- chromatographie et immuno-enzymatique

L'immuno-chromatographie associé

- Une méthode de séparation la chromatographie.
- Une méthode immunologique ; formation d'un complexe immun entre antigène et anticorps.

Ces phénomènes se déroulent sur un support (membrane de cellulose par exemple) sensibilité par des anticorps :

- Migration des réactifs par capillarité.
- Formation d'immunocomplexe.
- Immobilisation des immunocomplexes sur le support.

Les objectifs sont les suivants :

- Comprendre le principe de l'immun chromatographie.
- Vérifier si le kit est toujours fonctionnel après sa date de péremption.

2/les méthodes immuno-enzymatiques (également appelé EIA pour enzyme immunoassay) utilisent les anticorps pour détecter la présence d'antigènes ou l'inverse en fonction du test réalisé.

Il existe plusieurs types de méthodes EIA mais toutes utilisent un anticorps de révélation conjugué avec une enzyme et l'ajout d'un substrat de cette enzyme permet de visualiser et de quantifier. Ce substrat est un chromogène, une molécule incolore qui forme un produit coloré en présence de l'enzyme. Les enzymes les plus utilisés en EIA sont la phosphatase alcaline et la peroxydase de Raifort ou HRP (Horse Raddish Peroxydase). Dans certaine méthode EIA, le substrat est un fluorogène, une molécule non fluorescente que l'enzyme transforme en produit fluorescent. La technique ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) est la méthode la plus utilisée (Albina et al., 1992).

## **ELISA**

Test ELISA est un test immunologique qui permet la détection ou le dosage de molécules dans un échantillon biologique.

Un test ELISA indirect a été mis au point pour détecter rapidement les anticorps sériques dirigés contre le virus du syndrome dysgénésique et respiratoire du porc (SDRP). Le test ELISA s'est révélé plus sensible que la technique d'immuno peroxydase sur culture de macrophages alvéolaires (IPMA), notamment pour la détection des anticorps précoces. Il est en outre très spécifique du virus SDRP puisque tous les sérums hyperimmuns spécifiques d'autres virus porcins et tous les sérums d'élevage prélevés avant l'apparition de la maladie en Bretagne ont été trouvés négatifs en ELISA. Ce test simple ouvre de nouvelles perspectives d'études épidémiologiques et pourrait constituer à terme un outil efficace pour de nouvelles mesures de prophylaxie sanitaire (Albina et al., 1992).

### **2-2-2. Méthodes d'immunofluorescence :**

L'immunofluorescence est une technique basée sur microscope hautement puissante qui est employée dans la recherche préclinique et les réglages cliniques pour trouver la présence des molécules d'objectif spécifique.

N'importe quel type de technique (IF) d'immunofluorescence exigera l'utilisation d'un anticorps fluorescent-marqué qui est employé pour recenser et les protéines localisées, les antigènes, ou d'autres molécules biologiques actuelles en dedans ou à l'extérieur de la cellule (Cuffari 2018).

### **2-3. Diagnostic sérologique**

La sérologie est utile lorsqu'on a besoin de faire un diagnostic rétrospectif. Après une infection Covid, lorsque la personne est guérie, la recherche du virus par PCR est négative. Le seul test qui reste positif est la sérologie, c'est une sorte de « cicatrice » de l'infection à SARS-CoV-2. Il est préférable de réaliser ce test **environ 14 jours après le début des symptômes.**

Le test sanguin Covid-19 consiste en une prise de sang et recherche la présence d'anticorps dirigés contre le virus. Ces anticorps apparaissent dans les jours ou les semaines qui suivent une infection à SARS-CoV-2. Il existe deux catégories d'anticorps : les IgM d'apparition précoce, et les IgG, d'apparition un peu plus tardive.

La présence d'anticorps de type IgG signifie que le sujet a rencontré le virus et a développé une réaction immunitaire dont témoignent ces anticorps. Il n'existe pas de faux positif pour ce test, il n'y a pas d'autres virus que SARS-CoV-2 qui donne un test sérologique positif.

- Si le résultat du test sérologique est négatif cela signifie que le sujet n'a jamais rencontré le virus, cas le plus fréquent.
- Le sujet a fait une infection à SARS-CoV-2, mais les anticorps ne sont pas encore apparus. Le test a été fait trop tôt.
- Le sujet a fait une infection à SARS-CoV-2, mais les anticorps, en faible quantité, ont disparu, fréquent chez les sujets âgés (consulter le site <https://www.cerballiance.fr/fr/blog/actualites/le-test-serologique-covid-19>).

#### **2-4. Stratégie de diagnostic en période pandémique**

Depuis le passage de l'épidémie de COVID-19 au stade trois en Tunisie, il devient impératif d'adapter la stratégie du diagnostic virologique adoptée par différents acteurs intervenant dans la prise en charge des malades.

Actuellement, la recherche du génome viral par RT-PCR dans les prélèvements respiratoires reste la technique de choix pour confirmer le diagnostic d'une infection aigüe par le SARS-CoV-2. Elle se fait obligatoirement dans un laboratoire de niveau 2 de sécurité biologique. Elle peut néanmoins manquer de sensibilité notamment à la phase avancée de l'infection et dépend étroitement de la qualité du prélèvement. La détection des antigènes du virus sur les prélèvements respiratoires est une technique rapide et simple d'utilisation, cependant elle manque de spécificité mais surtout de sensibilité. La détection des anticorps spécifiques anti SARS-CoV-2 a un intérêt diagnostique dans la phase tardive de la maladie et présente également un intérêt épidémiologique.

- Prélèvements respiratoires : doit se faire par un personnel de la santé formé, dans un espace isolé, avec respect des conditions de sécurité (port des moyens de protection individuelle) et de la procédure. On procèdera au recueil par écouvillonnage nasopharyngé ± oropharyngé, en utilisant un écouvillon à embout dacron/polyester, les écouvillons en bois étant non adaptés au diagnostic par biologie moléculaire.
- Prélèvements sanguins : destiné aux études sérologiques peut être réalisé sur du sang total (par ponction veineuse ou au doigt) idéalement sur deux prélèvements ; l'un fait dès le début des signes cliniques et l'autre lors de la période de convalescence (après 2-4 semaines) afin de

rechercher une éventuelle séroconversion. Le sérum tout comme les prélèvements de selles peuvent être conservés à 2-8°C pendant 5 jours maximum. Pour un stockage à long terme, les échantillons doivent être conservés en dessous de -70°C. Le sang capillaire prélevé au bout du doigt doit être testé immédiatement.

- Prélèvement salivaire : ces prélèvements sont actuellement de plus en plus discutés notamment pour les personnes qui tolèrent mal le prélèvement nasopharyngé et en vue de généraliser le dépistage par autotest. Globalement, ces derniers absorbent une spécificité supérieure à 95%, mais la sensibilité reste inférieure à celle obtenue avec un prélèvement nasopharyngé (Thabet et al., 2020).

## **2-5. Diagnostic virologique**

La confirmation de l'infection par le SARS-CoV-2 repose sur le diagnostic virologique. Devant l'urgence de la situation pandémique, de plus en plus de tests diagnostic sont disponibles sans assez de recul sur leur fiabilité. Il est donc primordial de bien choisir le test à utiliser en fonction de sa sensibilité et de sa spécificité mais aussi en fonction du stade de la maladie. Actuellement, la recherche du génome viral par RT-PCR dans les prélèvements respiratoires reste la technique de choix pour confirmer le diagnostic d'une infection aigüe par le SARS-CoV-2.

Elle se fait obligatoirement dans un laboratoire de niveau 2 de sécurité biologique. Elle peut néanmoins manquer de sensibilité notamment à la phase avancée de l'infection et dépend étroitement de la qualité du prélèvement. La PCR rapide par système de cartouche permet de réduire les délais de réponse mais n'est pas adaptée aux laboratoires à grand débit de demandes.

La détection des antigènes du virus sur les prélèvements respiratoires est une technique rapide et simple d'utilisation cependant elle manque de spécificité mais surtout de sensibilité et ne peut pas être utilisée à l'heure actuelle pour le diagnostic et la prise en charge des patients. La détection des anticorps spécifiques anti SARS-CoV-2 a un intérêt plutôt épidémiologique.

La recherche doit être encouragée pour pallier aux limites des tests diagnostiques disponibles actuellement (Thabet et all., 2020).

## **2-6. Diagnostic sérologique d'une infection**

La sérologie virale permet de déterminer le statut immunitaire d'un individu vis-à-vis d'une infection, c'est-à-dire de savoir s'il est protégé contre une infection capable d'induire une immunité ou, dans certains cas, de savoir s'il est infecté par un virus susceptible d'induire une infection chronique ou inapparente (Grangeot-Keros, 2004).

## **3. Diagnostic radiologique**

### **3-1. Téléthorax (TTX)**

La radiographie pulmonaire est un examen qui permet de visualiser les poumons, la trachée, les bronches et la plèvre (feuillet qui entoure le poumon). Elle a pour but de détecter une infection, une inflammation, un cancer, une pleurésie ou encore un pneumothorax.

Cet examen utilise les rayons X. Son principe consiste à impressionner sur un film radiographique les différences de densité du poumon. Le film sera plus ou moins noirci selon les structures rencontrées (Ronze, 2017).

#### **3-1-1. Etapes de l'examen radiologique**

Normalement, c'est un examen très rapide, qui ne dure que quelques minutes.

Après avoir signalé l'arrivée d'un patient à l'accueil, on le fera patienter quelques minutes en salle d'attente.

Avant l'examen, il passera au vestiaire pour se dévêtir (on lui indiquera les vêtements qu'il faut ôter).

Pendant l'examen, le patient restera entre le tube à rayons X et la plaque contenant le film, poitrine contre la plaque et bras levés.

Pendant la prise des clichés, le patient doit gonfler les poumons et bloquer la respiration. Deux clichés seront réalisés : un de face et l'autre de profil (Ronze, 2017).

#### **3-1-2. Lecture des résultats :**

Le radiologue vous donnera un premier commentaire. Son compte rendu définitif sera adressé dans les plus brefs délais à votre médecin traitant qui vous expliquera les résultats et vous donnera la conduite à tenir (Ronze, 2017).

Cette méthode ne donne pas des résultats spécifiques, dans le cas où l'atteinte est estimée à moins de 10% le résultat est considéré comme douteux (Zenak, 2021).

### 3-2. Scanner thoracique (TDM) :

Le scanner est une technique radiologique qui utilise, comme la radiographie conventionnelle, un tube qui émet des rayons X et des capteurs qui sont disposés en couronne. Ces derniers mesurent la différence d'intensité entre l'entrée et la sortie d'un faisceau de rayon X dans une région du corps (Vidal, 2020).

Le tube émetteur de rayons X et les capteurs tournent autour du corps au cours de l'examen. La mesure de l'atténuation du faisceau de rayon X est réalisée à des angles de rotation différents (Vidal, 2020).

Ces données sont ensuite transmises à un ordinateur qui reconstruit les images en attribuant des teintes de noir, blanc et gris distinctes selon la nature des organes traversés par les rayons X (Vidal, 2020).

Le scanner thoracique peut être réalisé avec injection d'iode afin d'étudier la morphologie des vaisseaux du cœur ou de l'arbre pulmonaire (Vidal, 2020).

Le scanner se présente comme un anneau de 2 m de diamètre environ dans lequel coulisse le lit d'examen sur lequel le patient prend place. C'est dans cet anneau que se trouvent le tube à rayon X et les capteurs (Vidal, 2020).

Dès le début de l'épidémie de COVID-19, le scanner thoracique sans injection s'est imposé comme l'examen d'imagerie pulmonaire de première intention en cas de diagnostic suspecté ou confirmé de COVID-19, chez les patients présentant des signes de mauvaise tolérance respiratoire (Vidal, 2020).

#### 3-2-1. Lecture des résultats

**Tableau 1 : TDM positif (Zenak, 2021)**

1 <sup>er</sup> cas	2 <sup>ème</sup> cas	3 <sup>ème</sup> cas	4 <sup>ème</sup> cas	5 <sup>ème</sup> cas
<10%	10% à 25%	25% à 50%	50% à 75%	>75%

# **Chapitre.VI**

## **Prophylaxie médicale**

## 1. La vaccination

La vaccination consiste à protéger un individu contre une maladie en stimulant son système immunitaire. Les vaccins préventifs permettent de prévenir l'apparition d'une maladie d'origine infectieuse. Les vaccins thérapeutiques permettent d'aider le patient à lutter contre une maladie en cours, par exemple un cancer. La recherche vaccinale vise non seulement à développer de nouveaux vaccins, mais aussi à améliorer le confort, la tolérance et l'efficacité des vaccins déjà existant (Inserm ,2020).

Selon l'OMS, **les vaccinations sauvent la vie de 2 millions de personnes chaque année dans le monde.**

La vaccination est **bénéfique sur le plan individuel** (en protégeant chaque personne vaccinée) et **sur le plan collectif** (en réduisant le nombre de personnes susceptibles de contribuer à la dissémination d'une maladie). Elle présente un intérêt pour la **santé publique** (en évitant des complications liées aux maladies concernées), mais aussi **économique** (en diminuant le recours aux soins, les hospitalisations, les handicaps ou encore les absences de travail...) (Inserm ,2020).

Une vaccination préventive consiste à **administrer à un individu en bonne santé une forme atténuée ou inactivée d'un agent infectieux** (ou certains de ses composants).

L'objectif est de **déclencher une réaction immunitaire** permettant d'éviter une contamination ultérieure. La vaccination permet en effet de **développer des cellules immunitaires "mémoires"**, capables de reconnaître immédiatement l'agent pathogène s'il venait à infecter l'individu par la suite (Inserm ,2020).

## 2. Nature du vaccin

Les vaccins sont constitués de substances actives biologiques, appelés antigènes, capables de stimuler la production d'anticorps par notre système immunitaire. Ces antigènes, peuvent-être combinés à un adjuvant pour les rendre plus efficace. Il n'existe toutefois pas un seul type de vaccin et les méthodes peuvent grandement varier d'un projet à l'autre.

Il existe 4 grandes approches technologiques pour la réalisation d'un vaccin. L'antigène peut être Le virus lui-même inactivé pour la plupart des vaccins ou affaibli pour certains.

Un virus différent génétiquement modifié pour produire des protéines du virus pathogène et ainsi provoquer une réponse immunitaire protectrice contre le virus pathogène dont on cherche à se protéger. On parle de vaccin vectorisé.

Une partie seulement du virus (une protéine ou son acide nucléique (son ARN ou ADN), incapable de se reproduire mais induisant la réponse immunitaire recherché ; des protéines similaires à celles dont on cherche à se protéger (Inserm ,2020).

### **3. Vaccination contre covid19**

La vaccination doit viser en priorité les populations vulnérables dans tous les pays.

Les vaccins sont une nouvelle arme essentielle dans la lutte contre la COVID-19 et il est extrêmement encourageant de constater que beaucoup d'entre eux s'avèrent efficaces et passent en phase de mise au point. Travaillant le plus vite possible, des scientifiques du monde entier collaborent et innovent pour fournir des tests de dépistage, des traitements et des vaccins qui, ensemble, permettront de sauver des vies et de mettre fin à la pandémie. Au 18 février 2021, au moins sept vaccins différents avaient été mis à disposition dans les pays par l'intermédiaire de trois plateformes (OMS 2021).

### **4. Les différents vaccins contre le covid-19**

#### **4-1. Vaccin Spoutnik V :**

Le vaccin Spoutnik light est fondé sur une plateforme de vecteur adénoviral humain bien étudiée, qui s'est avérée sûre et efficace contre tous les nouveaux variants de *coronavirus*, a rappelé le RDIF dans un communiqué. Vendu à moins de 10 dollars la dose, le Spoutnik V est destiné aux pays émergents qui ont besoin de vacciner plus rapidement leur population. En Russie, c'est bien la version à deux doses qui continuera d'être préconisée. C'est également celle en cours d'examen par l'Agence européenne du médicament (Deluzarche 2021).

Sputnik V est l'un des trois vaccins au monde avec une efficacité de plus de 90 %. Le taux d'efficacité de 91,6 % a été calculé sur la base des données concernant 19 866 volontaires ayant reçu les deux injections du vaccin ou du placebo avec seulement 78 cas confirmés de COVID-19 à l'étape de contrôle final (Deluzarche 2021).

Le prix d'une dose de Spoutnik V sur le marché international sera inférieur à 10 dollars américains (il est à signaler que c'est un vaccin à deux doses). La forme lyophilisée (sèche) du

vaccin peut être conservée à une température comprise entre 2 et 8 degrés Celsius, ce qui facilite sa distribution dans le monde entier, y compris dans les régions difficiles d'accès (Deluzarche 2021).

#### **4-2. Vaccin coronavac (laboratoire Sinovac Chine) :**

La biotechnologie chinoise a lancé un essai de phase 3 pour le "Coronavac" sur des milliers de volontaires, notamment au Brésil.

Depuis le début de la pandémie du coronavirus, « Coronavac » est le premier vaccin chinois examiné par l'instance européenne du médicament.

Ce vaccin chinois est développé par une entreprise pékinoise depuis début février. C'est l'un des deux sérums les plus utilisés en Chine contre le coronavirus, avec celui de Sinopharm (Séfolène 2021).

Le laboratoire chinois Sinovac utilise une technique dite « classique », proche des injections contre la grippe ou le tétanos. Il s'agit d'un sérum similaire vaccin contre la grippe : le virus inactivé.

L'agence européenne du médicament (EMA) précise que plusieurs « études suggèrent que le vaccin déclenche la production d'anticorps qui visent le Sars-CoV-2, le virus qui provoque le Covid-19, et pourraient contribuer à protéger contre la maladie » (Séfolène 2021).

Ce vaccin chinois est administré en deux injections et se conserve dans un réfrigérateur. Ainsi, il se démarque des vaccins à ARN messager, comme ceux de Pfizer/Biontech et Moderna, plus difficiles à exporter en raison de leur stockage à des températures très basses. Dans une évaluation publiée sur l'OMS, les experts de la SAGE ont déclaré mercredi 5 mai être « convaincus que deux doses de Coronavac sont efficaces pour prévenir la COVID19 confirmée par test PCR chez les adultes âgés entre 18 et 59 ans ». Cependant, « il manque des données en ce qui concerne les personnes âgées et les personnes souffrant d'autres maladies », précisent ces experts (Séfolène 2021).

#### **4-3. AstraZeneca/Oxford**

Le vaccin AstraZeneca repose sur deux injections à un mois d'écart. Lors de la phase II, le vaccin Astrazeneca/Oxford avait été testé sur 560 volontaires.

Une étude clinique de phase III récente menée aux Etats-Unis, publiée par le laboratoire Astrazeneca rapporte une efficacité, plus élevée que les premières études de grande ampleur. Menée sur plus de 32 000 personnes ayant reçu les deux doses de vaccin

avec 4 semaines d'écart, l'étude comprend 60% de patients avec des **comorbidités**, donc à risque et 20% d'entre-deux ont plus de 65 ans (Bénédicte 2021).

Selon la deuxième étude préliminaire clinique publiée par AstraZeneca et l'université d'Oxford, le 23 novembre, dans la revue médicale The Lancet, le vaccin a été testé sur près de 13 000 volontaires et a obtenu une moyenne d'efficacité de 70%. Des résultats validés ensuite par la revue scientifique le 8 décembre (Bénédicte 2021).

Mais depuis leur publication, ces résultats posent problème. Le vaccin a d'abord montré une efficacité de 90% sur un premier échantillon de 3 000 personnes puis cette efficacité est descendue à 62 % lors d'un nouveau test chez un autre groupe de près de 9 000 volontaires (Bénédicte 2021).

Selon les résultats publiés dans The Lancet, la réponse immunitaire est la même chez les sujets jeunes et âgés. Un point positif car "les adultes les plus âgés ont un risque décuplé de faire une forme grave de Covid-19, et il est donc essentiel qu'un vaccin destiné à lutter contre cette maladie soit efficace dans ce groupe de population", commentent les scientifiques. Mais une limite à cet avantage a été ajoutée dans l'étude, car parmi les volontaires, les plus vieux avaient 74 ans et étaient en bonne santé. Cela ne constitue pas un échantillon suffisamment représentatif de la population senior. Plus de recherches doivent être menées sur ce point pour élargir les données à des personnes avec des problèmes de santé et donc plus à risque encore de forme grave de Covid-19 (Bénédicte 2021).

## 5. Vaccination en Algérie

Le nombre de doses de vaccin acquis jusqu'à présent par l'Algérie a atteint quelque 2.500.000 unités, dans le cadre des efforts visant à lutter contre la propagation de la Covid-19, une commande d'acquisition de 30 millions de doses de vaccins anti-Covid-19 a été passée avec plusieurs fournisseurs dans le cadre d'un achat bilatéral.

L'Algérie réceptionnera un quota de 700.000 unités de Sputnik V restant dans "le cadre du contrat de 1 million de doses signé avec le partenaire russe".

Concernant le dispositif Covax, le ministère de la santé et de la population a tenu à souligner qu'il y aura encore des quantités de vaccin à réceptionner, affirmant qu'initialement un quota oscillant "entre 12 et 16 millions de doses dont beaucoup d'AstraZeneca" était prévu (consulter le site

<https://www.aps.dz/sante-science-technologie/123339-covid-19-l-algerie-a-passe-commande-de-30-millions-de-doses-de-vaccin>)

# **Conclusion**

### **Conclusion**

En moins de vingt ans, ce sont trois coronavirus responsables d'infections respiratoires sévères avec une mortalité élevée qui ont émergé dans la population humaine. L'épidémie due au Sars-CoV-1, responsable d'environ 800 décès a pu être maîtrisée en quelques mois. Celle due au Mers-CoV reste limitée en raison de la faible contagiosité interhumaine du virus qui présente par ailleurs un taux de mortalité très élevé. L'épidémie due au Sars-CoV-2 est en pleine évolution, ayant affecté en quelques mois plusieurs millions d'individus dans tous les pays du monde. En dépit d'un taux de létalité plus faible que pour les autres coronavirus émergents, c'est le virus qui a fait le plus de victimes en raison de sa grande diffusion dans la population.

Les coronavirus sont extrêmement nombreux et rencontrés chez différentes espèces animales. Les chauves-souris qui représentent environ 20 % de l'ensemble des mammifères en constituent un réservoir pratiquement inépuisable.

Ce sont des virus qui peuvent passer aisément la barrière d'espèce et s'adapter chez l'homme en raison de la grande plasticité de leur génome.

Le risque est donc réel de voir émerger dans le futur d'autres coronavirus à pouvoir pathogène élevé et hautement contagieux, avec donc le danger de nouvelles pandémies meurtrières.

La vaccination reste l'intervention la plus efficace reconnue mondialement.

## *Références bibliographiques*

1. Ariane Bonnin 12 juillet 2018 caractérisation de la protéine S du coronavirus humain 229<sup>E</sup>
2. A TENNI, N. BOUMANSOUR, N. MIDOUN
3. A TENNI, N. BOUMANSOUR, N. MIDOUN, A. DALI ALI,
4. A TENNI, F. SI ALI, S. DIB
5. Al-Tawfiq, J. A., Leonardi, R., Fasoli, G., & Rigamonti, D. (2020). Prevalence and fatality rates of COVID-19: What are the reasons for the wide variations worldwide?. *Travel medicine and infectious disease*, 35, 101711.
6. Bakkers, Mark J.G., Yifei Lang, Louris J. Feitsma, Ruben J.G. Hulswit, Stefanie A.H. de Poot, Arno L.W. van Vliet, Irina Margine, Jolanda D.F. de Groot-Mijnes, Frank J.M. van Kuppeveld, Martijn A. Langereis, Eric G. Huizinga et Raoul J. de Groot. 2017. « Betacoronavirus Adaptation to Humans Involved Progressive Loss of Hemagglutinin-Esterase Lectin Activity. » *Cell Host & Microbe* 21 (3). Elsevier Inc. : 356-366.
7. Belouzard, Sandrine, Jean K. Millet, Beth N. Licitra et Gary R. Whittaker. 2012. « Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. » *Viruses* 4 (6) : 1011-1033. doi :10.3390/v4061011.
8. Bénédicte Demmer 2021 Doctissimo.
9. Bhavesh D. Kevadiya ,Jatin Machhi ,Jonathan Herskovitz ,Maxime D. Oleynikov ,Wilson R. Blomberg ,Neha Bajwa ,Dhruvkumar Soni, Srijanee Das ,Mahmudul Hassan, Milankumar Patel, Ahmed M. Senan, Santhi Gorantla ,JoEllyn McMillan ,Benson Edagwa ,Robert Eisenberg ,Channabasavaiah B. Gurumurthy ,St Patrick M. Reid ,Chamindie Punyadeera ,Linda Chang &Howard E. Gendelman *Matériaux naturels* le volume 20, pages593–605 (2021)
10. Boni M.F., Lemey P., Jiang X., Lam T.T.-Y., Perry B., Castoe T., Rambaut A., Robertson D.L.: Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *bioRxiv* 2020, doi: 10/1101/2020.03.30.015008.
11. Bull Acad Natl Med\_ 2016 November-December; 200(8): 1605–1615
12. Brison, Elodie, Hélène Jacomy, Marc Desforges et Pierre J. Talbot. 2011. « Glutamate excitotoxicity is involved in the induction of paralysis in mice after infection by a human coronavirus with a single point mutation in its spike protein. » *Journal of virology* 85 (23): 12464-12473. doi:10.1128/JVI.05576-11.
13. Caillet-Saguy, Célia, Pierre Maisonneuve, Florent Delhommel, Elouan Terrien, Nicolas Babault, Monique Lafon, Florence Cordier et Nicolas Wolff. 2015. « Strategies to interfere with PDZ-mediated interactions in neurons: What we can learn from the rabies

- virus. » *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 33 (1): 1-7. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2015.02.007.
14. Carrasco, Luis. 1995. « Modification of membrane permeability by animal viruses. » *Advances in virus research* 45 (C): 61-112. doi :10.1016/S0065-3527(08)60058-5.
  15. Céline Deluzarche 2020 2001-2021 Futura-Sciences, tous droits réservés - Groupe MadeInFutura
  16. Chen H, Guo J, Wang C et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. 2020;395(10226):809-15.
  17. Chen, Shih Chi, Shih Yen Lo, Hsin Chieh Ma et Hui Chun Li. 2009. « Expression and membrane integration of SARS-CoV e protein and its interaction with M protein. » *Virus Genes* 38 (3): 365-371. doi:10.1007/s11262-009-0341-6 809-15.
  18. Chen W, Lan Y, Yuan X et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):469-73.
  19. Cook, J.K.A., Jackwood, M., and Jones, R.C. (2012). The long view: 40 years of infectious bronchitis research. *Avian Pathol.* 41, 239–250.
  20. Cohen, Jennifer R, Lisa D Lin et Carolyn E Machamer. 2011. « Identification of a Golgi complex-targeting signal in the cytoplasmic tail of the severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein. » *Journal of virology* 85 (12): 5794-803. doi:10.1128/JVI.00060-11.
  21. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species *severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 5, 536–544 (2020).
  22. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: surveillance and case definitions. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/technical-guidance/surveillance-andcase-definitions>, accessed 6 April 2020)
  23. Le Coupanec, Alain, Marc Desforges, Mathieu Meessen-Pinard, Mathieu Dubé, Robert Day, Nabil G Seidah et Pierre J Talbot. 2015. « Cleavage of a Neuroinvasive Human Respiratory Virus.
  24. Covid-19 Situation au CHU d'Oran N° 2 Service d'Épidémiologie et de Médecine Préventive 1er Juin 2020.

25. Cuffari Bendette 2018 news medicale life sciences
26. Dae-Gyun A, Hye-Jin S, Mi-Hwa K et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J. Microbiol. Biotechnol.* 2020;30(3),313–24.
27. Dan Davidi, Susan Fitzgerald, Hannah L. Glaspell, Samantha Jalbert, Stylianos Maheras, Stephanie E. Mattoon, Vanessa M. Britto, Davidson H. Hamer, Giang T. Nguyen, Judy Platt, Cecilia W. Stuopis, Joshua E. Turse, Michael Springer **doi** :<https://doi.org/10.1101/2020.12.08.20244525>
28. Décembre 2020 Bulletin mensuel, numéro 7 Rédacteur en Chef
29. N. MIDOUN.
30. DeDiego, Marta L., Jose L. Nieto-Torres, Jose M. Jimenez-Guardeño, Jose a. Regla-Nava, Carlos Castaño-Rodriguez, Raul Fernandez-Delgado, Fernando Usera et Luis Enjuanes. 2014. « Coronavirus virulence genes with main focus on SARS-CoV envelope gene. » *Virus research* 194 : 124-37. Doi : 10.1016/j.virusres.2014.07.024.
31. E Albina, Y Leforban, T Baron, J Plana Duran, P Vannier. An enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of antibodies to the porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus. *Annales de Recherches Vétérinaires*, INRA Editions, 1992, 23 (2), pp.167-176. fihal-00902060f
32. Eric D'Ortenzio (REACTing), Yazdan Yazdanpanah (unité Inserm 1137, Université Paris-Diderot, service des Maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris) et Bruno Lina (CIRI, Centre International de Recherche en Infectiologie, Inserm U1111, CNRS, UCBL1 UMR5308, ENS de Lyon).
33. Fouchier, Ron A M, Nico G Hartwig, Theo M Bestebroer, Berend Niemeyer, Jan C de Jong, James H Simon et Albert D M E Osterhaus. 2004. « A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. » *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (16): 6212-6. doi:10.1073/pnas.0400762101.
34. Godet, Murielle, Rene L'Haridon, Jean Francois Vautherot et Hubert Laude. 1992. « TGEV corona virus ORF4 encodes a membrane protein that is incorporated into virions. » *Virology* 188 (2): 666-675. doi:10.1016/0042-6822(92)90521-P.
35. Grangeot-Keros Lilliane Vol 2004 - N° 366P. 45-50 - octobre 2004.
36. De Groot, Raoul J. 2006. « Structure, function and evolution of the hemagglutinin-esterase proteins of corona- and toroviruses. » *Glycoconjugate Journal* 23 (1-2): 59-72. doi:10.1007/s10719-006-5438-8.

- 37.
38. de Haan, Cornelis A.M. et Peter J.M. Rottier. 2005. « Molecular Interactions in the Assembly of Coronaviruses. » *Advances in Virus Research* 64 (5): 165-230. doi:10.1016/S0065-3527(05)64006-7.
39. Hoag H. US fails to quantify threat of West Nile virus. *Nature*. 2003;423(6936):104
40. Huang, Xingchuan, Wenjuan Dong, Aleksandra Milewska, Anna Golda, Yonghe Qi, Quan K Zhu, Wayne a Marasco, Ralph S Baric, Amy C Sims, Krzysztof Pyrc, Wenhui Li et Jianhua Sui. 2015. « Human Coronavirus HKU1 Spike Protein Uses O-Acetylated Sialic Acid as an Attachment Receptor Determinant and Employs Hemagglutinin-Esterase Protein as a Receptor-Destroying Enzyme. » *Journal of virology* 89 (14): 7202. doi:10.1128/JVI.00854-15.
41. Iacono, Kathryn T, Lubna Kazi et Susan R Weiss. 2006. « Both spike and background genes contribute to murine coronavirus neurovirulence. » *Journal of virology* 80 (14): 6834-43.
42. *Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens for COVID-19* (Centers for Disease Control and Prevention, 2020);
43. Khan, Sehaam, Burtram C. Fielding, Timothy H P Tan, Chih Fong Chou, Shuo Shen, Seng Gee Lim, Wanjin Hong et Yee Joo Tan. 2006. « Over-expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus 3b protein induces both apoptosis and necrosis in Vero E6 cells. » *Virus Research* 122 (1-2): 20-27. doi:10.1016/j.virusres.2006.06.005.
44. Kopecky-Bromberg, Sarah a, Luis Martínez-Sobrido, Matthew Frieman, Ralph a Baric et Peter Palese. 2007. « Severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame (ORF) 3b, ORF 6, and nucleocapsid proteins function as interferon antagonists. » *Journal of virology* 81 (2): 548-557. doi:10.1128/JVI.01782-06.
45. Kuo, Lili, Kelley R Hurst et Paul S Masters. 2007. « Exceptional flexibility in the sequence requirements for coronavirus small envelope protein function. » *Journal of virology* 81 (5): 2249-62. doi:10.1128/JVI.01577-06.
46. Lissenberg, A, M M Vrolijk, A L W van Vliet, M A Langereis, J D F de Groot-Mijnes, P J M Rottier et R J de Groot. 2005. « Luxury at a cost? Recombinant mouse hepatitis viruses expressing the accessory hemagglutinin esterase protein display reduced fitness in vitro. » *Journal of virology* 79 (24): 15054-63. doi:10.1128/JVI.79.24.15054-15063.2005.
47. Jimenez-Guardeño, Jose M, Jose A Regla-Nava, Jose L Nieto-Torres, Marta L DeDiego, Carlos Castaño-Rodríguez, Raul Fernandez-Delgado, Stanley Perlman et Luis

- Enjuanes. 2015. « Identification of the Mechanisms Causing Reversion to Virulence in an Attenuated SARS-CoV for the Design of a Genetically Stable Vaccine. » *PLoS pathogens* 11 (10): e1005215. doi:10.1371/journal.ppat.1005215.
48. Justyna Milek et Katarzyna Blicharz-Domańska (2018). Coronaviruses in avian species – review with focus on epidemiology and diagnosis in wild birds. *Journal of Veterinary Research*. Volume : 62. Pages : 249-255.
49. Thabet Lamia, Dr. Salma Mhalla, Dr. Neila Hannachi, Dr Habiba Nijaa, Dr. Héli Karray Hakim, Stratégie du Diagnostic virologique du SARS-CoV-2 2020
50. Lau, S.K.P., Feng, Y., Chen, H., Luk, H.K.H., Yang, W.-H., Li, K.S.M., Zhang, Y.-Z., Huang, Y., Song, Z.-Z., Chow, W.-N., et al. (2015b). Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus ORF8 Protein Is Acquired from SARS-Related Coronavirus from Greater Horseshoe Bats through Recombination. *J. Virol.* 89, 10532–10547.
51. Leibowitz, Julian L, Rajiv Srinivasa, Shawn T Williamson, Ming Ming Chua, Mingfeng Liu, Samantha Wu, Hyojeung Kang, Xue-Zhong Ma, Jianhua Zhang, Itay Shalev, Robert Smith, Melville J Phillips, Gary a Levy et Susan R Weiss. 2010. « Genetic determinants of mouse hepatitis virus strain 1 pneumovirulence. » *Journal of virology* 84 (18): 9278-9291. doi:10.1128/JVI.00330-10.
52. Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis.* 2020; S1473309920302000.
53. Leparc-Goffart, I, S T Hingley, M M Chua, X Jiang, E Lavi et S R Weiss. 1997. « Altered pathogenesis of a mutant of the murine coronavirus MHV-A59 is associated with a Q159L amino acid substitution in the spike protein. » *Virology* 239 (1): 1-10. doi:10.1006/viro.1997.8877.
54. Leparc-Goffart, I, S T Hingley, M M Chua, J Phillips, E Lavi et S R Weiss. 1998. « Targeted recombination within the spike gene of murine coronavirus mouse hepatitis virus-A59: Q159 is a determinant of hepatotropism. » *Journal of virology* 72 (12): 9628-36.
55. les coronaviroses des carnivores domestiques 2009 Marion, Julie RIGODY  
les virus émergents (Jean-François Saluzzo, Pierre Vidal et Jean-Paul Gonzalez (dir.)  
<https://orcid.org/0000-0003-3063-1770> 2014).
56. Li Q, Guan X, Wang X et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13): 1199-207.

57. Li Y, Yao L, Li J et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARSCoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with Covid-19. *J Med Virol.* 2020; 1-6.
58. Li, L., Yang, Z., Dang, Z., Meng, C., Huang, J., Meng, H., ... & Shao, Y. (2020). Propagation analysis and prediction of the COVID-19. *Infectious Disease Modelling*, 5, 282-292.
59. Machhi, J. et al. The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. *J. Neuroimmune Pharmacol.* **15**, 359–386 (2020).
60. Manuel de sécurité biologique en laboratoire, 3e édition. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 ([https://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/WHO\\_CDS\\_CSR\\_LYO\\_2004\\_11/en/](https://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/WHO_CDS_CSR_LYO_2004_11/en/), consulté le 6 avril 2020).
61. Marion, Julie RIGODY 2009 les coronavirus des carnivores
62. Masters, P.S. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Adv. Virus Res.* 66, 193–292.
63. McBride, Ruth, Marjorie van Zyl et Burtram C. Fielding. 2014. « The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. » *Viruses* 6 (8): 2991-3018. doi:10.3390/v6082991.
64. Monath T.P., Vasconcelos P.F. Yellow fever. *J Clin Virol.* 2015;64:160–173.
65. Monto, A.S. (1974). Medical reviews. Coronaviruses. *Yale J. Biol. Med.* 47, 234.
66. Navas, Sonia, S H Seo, M M Chua, J Das Sarma, E Lavi, S T Hingley et S R Weiss. 2001. « Murine coronavirus spike protein determines the ability of the virus to replicate in the liver and cause hepatitis. » *Journal of virology* 75 (5): 2452-7. doi:10.1128/JVI.75.5.2452-2457.2001.
67. Navas, Sonia et Susan R Weiss. 2003. « Murine coronavirus-induced hepatitis: JHM genetic background eliminates A59 spike-determined hepatotropism. » *Journal of virology* 77 (8): 4972-8. doi:10.1128/JVI.77.8.4972.
68. Neher, R. A., Dyrdak, R., Druelle, V., Hodcroft, E. B., & Albert, J. (2020). Potential impact of seasonal forcing on a SARS-CoV-2 pandemic. *Swiss medical weekly*, 150(1112).
69. Novella I.S., Preslold J.B. Taylor RT. RNA replication errors and the evolution of virus pathogenicity and virulence. *Curr Opin Virol.* 2014;9:143–147.
70. (Orientations sur la sécurité biologique en laboratoire en rapport avec la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) Orientations provisoires 13 mai 2020 OMS).

71. Osterhaus A. Catastrophes after crossing species barriers. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001;356(1410):791–793.
72. Ronze Sébastien radiologue 2017 Doctissimo
73. ROTTIER PJM. (1999) The molecular dynamics of feline coronaviruses. *Vet. Microbiol.*, **69**, 117-125.
74. Ruch, Travis R et Carolyn E Machamer. 2012a. « The coronavirus E protein: Assembly and beyond. » *Viruses* 4 (3): 363-382. doi:10.3390/v4030363.
75. Sawicki, Stanley G, Dorothea L Sawicki et Stuart G Siddell. 2007. « A contemporary view of coronavirus transcription. » *Journal of virology* 81 (1): 20-9. doi:10.1128/JVI.01358-06.
76. service d'épidémiologie de médecine préventif CHU Ben Badis Constantine Algérie
77. Ségolène Ginter d'Agrain 2021 le figaro sciences.
78. Siu, Y. L., K. T. Teoh, J. Lo, C. M. Chan, F. Kien, N. Escriou, S. W. Tsao, J. M. Nicholls, R. Altmeyer, J. S. M. Peiris, R. Bruzzone et B. Nal. 2008. « The M, E, and N Structural Proteins of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Are Required for Efficient Assembly, Trafficking, and Release of Virus-Like Particles. » *Journal of Virology* 82 (22): 11318-11330. doi:10.1128/JVI.01052-08.
79. Tephane H R, Sarah H W. What are the risks of Covid-19 infection in pregnant women?. *The Lancet.*2020;395(10226):760-2.
80. Tiwari et al., Paraskevis et al., Ceraolo et al. et Wen et al. ont également mis en évidence une similarité en nucléotides très élevée allant de 96 à 96,92% entre le génome du SARS-CoV-2 et celui du BatCoV RaGT13 .
81. Thabet Lamia, Mhalla Salma, Najja Habiba, Jaoua Mohamed amine, Hannachi Naila, Fki-Berrajah Lamia, Toumi Adnene, Karray-Hakim Héla LA TUNISIE MEDICALE - 2020 ; Vol 98 (n°04)
82. Thérèse Delvallé 2015 variabilité génétique des virus influenza.
83. Tucson Arizona 2020 article le temps.
84. Ujike, Makoto et Fumihiko Taguchi. 2015. « Incorporation of spike and membrane glycoproteins into coronavirus virions. » *Viruses* 7 (4): 1700-1725. doi:10.3390/v7041700.
85. van der Hoek, Lia, Krzysztof Pyrc, Maarten F Jebbink, Wilma Vermeulen-Oost, Ron J M Berkhout, Katja C Wolthers, Pauline M E Wertheim-van Dillen, Jos Kaandorp, Joke Spaargaren et Ben Berkhout. 2004. « Identification of a new human coronavirus. » *Nature medicine* 10 (4): 368-373. doi:10.1038/nm1024.
86. Vidal 2020

87. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 ;323-11:1061.
  88. Wang W, Xu Y, Gao R et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical. *JAMA*. 2020;e203786.
  89. Weiss, S.R., and Leibowitz, J.L. (2011). Coronavirus pathogenesis. *Adv. Virus Res.* 81, 85–164.
  90. Woo P.C., Lau S.K., Chu C.M., Chan K.H., Tsoi H.W., Huang Y. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol.* 2005;79(2):884–895.
  91. Wu P, Duan F, Luo C et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (Covid-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol* 2020; e201291.
  92. /Xia S, Zhu Y, Liu Met al. Fusion mechanism of 2019nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. *Cell Mol Immunol.* 2020:1-3.
  93. Yan-Rong G, Qing-Dong C, Zhong-Si H et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak – an update on the status . *Military Medical Research.* (2020) 7:11.
  94. (Yu Chen et all 2020 doi :10.1002/gnv 2568).
  95. Yu F, Du L, Ojcius DM et al. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect* 2020;22(2):74-9.
  96. Zi-Wei Ye et Shuofeng Yuan, « Zoonotic origins of human coronaviruses » [archive], sur *International Journal of Biological Sciences*, 2020 (ISSN 1449-2288, PMID 32226286, PMCID PMC7098031, DOI 10.7150/ijbs.45472, consulté le 22 mai 2020), p. 1686–1697
  97. <https://www.laas.fr/public/sites/www.laas.fr.public/files/news/pdf/volume-15.pdf>
  98. <https://www.cerballiance.fr/fr/blog/actualites/le-test-serologique-covid-19>
  99. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/vaccins-et-vaccinations#:~:text=La%20vaccination%20consiste%20%C3%A0%20prot%C3%A9ger,une%20maladie%20d'origine%20infectieuse.>
- <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/123339-covid-19-l-algerie-a-passe-commande-de-30-millions-de-doses-de-vaccin>

# *Annexes*



Dr Zenak Mouffok  
Médecin radiologue

Dr Bouziane Ahmed Kamel  
Médecin radiologue

**CENTRE  
D'IMAGERIE  
MÉDICALE  
TIARET**

dimanche 27 juin 2021

Indication : Bilan d'une suspicion d'infection par SARS Cov2 (Covid19).

### *TDM THORACIQUE*

#### Protocole :

- Acquisition volumique millimétrique (hélicoïdale)
- Sans injection de produit de contraste,
- Reformatage : en coupe axiales fine, HR MPR, 3D, MIP ... Et autre.
- Bio-nettoyage du scanner à l'aide d'un détergent-désinfectant pour les surfaces au décours de la réalisation de l'examen, selon les recommandations des services d'hygiène.

Cher(e) confrère.

- Plages de syndrome interstitiel (en verre dépoli), de topographie sous pleurale, bilatérale.
- Pas de condensation pulmonaire.
- Atteinte pulmonaire minime estimée à moins de 10% du volume parenchymateux pulmonaire (stade 1 sur échelle de 5).

#### Ailleurs :

- Absence d'adénopathies médiastinales.
- Pas de pleurésie ou pneumothorax ou épanchement péri cardiaque.
- Pas de syndrome bronchique.
- Pas de processus néoplasique.
- Absence d'anomalie sur les coupes abdominale haute.
- Absence de lésion osseuse.

➔ **Syndrome interstitiel sous pleural bilatéral typique de pneumopathie virale (Covid-19) ➔ A confronter aux données biologiques.**

#### **CONCLUSION**

- **Aspect TDM typique de pneumopathie virale COVID-19 (forme minime avec atteinte moins de 10% du volume pulmonaire « stade 1 sur échelle de 5 » ) ➔ à confronter aux données épidémiologiques et biologiques.**



Dr Zenak Mouffok  
Médecin radiologue

Dr Bouziane Ahmed Kamel  
Médecin radiologue

**CENTRE  
D'IMAGERIE  
MÉDICALE  
TIARET**

jeudi 3 juin 2021

Indication : Bilan d'une suspicion d'infection par SARS Cov2 (Covid19).

### *TDM THORACIQUE*

#### Protocole :

- Acquisition volumique millimétrique (hélicoïdale)
- Sans injection de produit de contraste,
- Reformatage : en coupe axiales fine, HR MPR, 3D, MIP ... Et autre.
- Bio-nettoyage du scanner à l'aide d'un détergent-désinfectant pour les surfaces au décours de la réalisation de l'examen, selon les recommandations des services d'hygiène.

Cher(e) confrère.

- Plages de syndrome interstitiel (en verre dépoli), de topographie sous pleurale, bilatérale.
- Pas de condensation pulmonaire.
- Atteinte pulmonaire modérée estimée entre 10% et 25% de volume pulmonaire.

#### Ailleurs :

- Absence d'adénopathies médiastinales.
- Pas de pleurésie ou pneumothorax ou épanchement péri cardiaque.
- Pas de syndrome bronchique.
- Pas de processus néoplasique.
- Absence d'anomalie sur les coupes abdominale haute.
- Absence de lésion osseuse.

→ Syndrome interstitiel sous pleural bilatéral typique de pneumopathie virale (Covid-19) → A confronter aux données biologiques.

#### CONCLUSION

- Aspect TDM typique de pneumopathie virale COVID-19 (Atteinte pulmonaire modérée estimée entre 10% et 25% de volume pulmonaire « stade 2 sur échelle de 5 ») → à confronter aux données biologiques.



Dr Zenak Mouffok  
Médecin radiologue

Dr Bouziane Ahmed Kamel  
Médecin radiologue

**CENTRE  
D'IMAGERIE  
MÉDICALE  
TIARET**

dimanche 27 juin 2021

Indication : Bilan d'une suspicion d'infection par SARS Cov2 (Covid19).

### *TDM THORACIQUE*

#### Protocole :

- Acquisition volumique millimétrique (hélicoïdale)
- Sans injection de produit de contraste,
- Reformatage : en coupe axiales fine, HR MPR, 3D, MIP ... Et autre.
- Bio-nettoyage du scanner à l'aide d'un détergent-désinfectant pour les surfaces au décours de la réalisation de l'examen, selon les recommandations des services d'hygiène.

Cher(e) confrère.

- Plages de syndrome interstitiel (en verre dépoli et des réticulations ), de topographie sous pleurale, bilatérale.
- Atteinte pulmonaire étendue estimée entre 25% et 50% du volume parenchymateux pulmonaire (stade 3 sur échelle de 5).

•

#### Ailleurs :

- Absence d'adénopathies médiastinales.
- Pas de pleurésie ou pneumothorax ou épanchement péri cardiaque.
- Pas de syndrome bronchique.
- Pas de processus néoplasique.
- Absence d'anomalie sur les coupes abdominale haute.
- Absence de lésion osseuse.

→ **Syndrome interstitiel sous pleural bilatéral typique de pneumopathie virale (Covid-19) → A confronter aux données biologiques.**

#### CONCLUSION

- **Aspect TDM typique de pneumopathie virale COVID-19 (forme étendue avec atteinte entre 25% et 50% du volume pulmonaire « stade 3 sur échelle de 5 ») → à confronter aux données biologiques.**



Dr Zenak Mouffok  
Médecin radiologue

Dr Bouziane Ahmed Kamel  
Médecin radiologue

**CENTRE  
D'IMAGERIE  
MÉDICALE  
TIARET**

**SAFA DJALAL - 29ANS**

**dimanche 27 juin 2021**

**Médecin traitant : Dr. HADJAR**

**Indication : Notion de contage**

### **TDM THORACIQUE**

**Protocole :**

- Acquisition volumique millimétrique (hélicoïdale)
- Sans injection de produit de contraste,
- Reformatage : en coupe axiales fine, HR MPR, 3D, MIP ... Et autre.

Cher(e) confrère.

- **Multiples foyers de condensation pulmonaire nodulaire diffus bilatéral, de topographie périphérique, et sous pleurale.**
- **Pas de systématisation.**
- **Atteinte pulmonaire étendue est estimée entre 25% et 50% du volume pulmonaire (stade 3 sur 5)**

**Ailleurs :**

- Absence d'adénopathies médiastinales.
- Pas de pleurésie ou pneumothorax ou épanchement péri cardiaque.
- Pas de syndrome bronchique.
- Pas de processus néoplasique.
- Absence d'anomalie sur les coupes abdominale haute.
- Absence de lésion osseuse.

**→ Syndrome de comblement alvéolaire nodulaire sous pleural diffus bilatéral typique de pneumopathie virale (Covid 19) → A confronter aux données biologiques.**

### **CONCLUSION**

- **Aspect TDM typique de pneumopathie virale COVID 19 (forme étendue avec atteinte entre 25% et 50% du volume pulmonaire) → A confronter aux données biologiques.**



Dr Zenak Mouffok  
Médecin radiologue

Dr Bouziane Ahmed Kamel  
Médecin radiologue

**CENTRE  
D'IMAGERIE  
MÉDICALE  
TIARET**

dimanche 27 juin 2021

Indication : suspicion de pneumopathie virale covid19.

### *TDM THORACIQUE*

Protocole :

- Acquisition volumique millimétrique (hélicoïdale).
- Sans injection de produit de contraste.
- Reformatage : en coupe axiales fine, HR MPR, 3D, MIP ... Et autre.

Cher(e) confrère.

- Multiples plages de syndrome alvéolo-interstitiel (verre dépoli et réticulations « crazy paving » et condensation pulmonaire ) diffus bilatéral, de topographie périphérique, sous pleurale, bilatérale à **prédominance basale droite**.
- Petites adénopathies médiastinales.
- Atteinte pulmonaire critique estimée à plus de 75% du volume parenchymateux pulmonaire (stade 5 sur échelle de 5).

Ailleurs :

- Pas de pleurésie ou pneumothorax ou épanchement péri cardiaque.
- Pas de syndrome bronchique.
- Pas de processus néoplasique.
- Absence de lésion osseuse.

→ Syndrome alvéolo-interstitiel diffus bilatéral à **prédominance basale droite**, typique de pneumopathie virale (Covid-19 ) → A confronter aux données biologiques.

### CONCLUSION

- Aspect TDM typique de pneumopathie virale COVID-19 (forme **critique** = atteinte de plus de 75% du volume pulmonaire « stade 5 sur échelle de 5 ») → À confronter aux données biologiques.



Dr Zenak Mouffok  
Médecin radiologue

Dr Bouziane Ahmed Kamel  
Médecin radiologue

**CENTRE  
D'IMAGERIE  
MÉDICALE  
TIARET**

dimanche 27 juin 2021

Indication : suspicion de pneumopathie virale covid19.

### *TDM THORACIQUE*

**Protocole :**

- Acquisition volumique millimétrique (hélicoïdale).
- Sans injection de produit de contraste.
- Reformatage : en coupe axiales fine, HR MPR, 3D, MIP ... Et autre.

Cher(e) confrère.

- Multiples plages de syndrome alvéolo-interstitiel (verre dépoli et réticulations crazy paving et condensation pulmonaire ) diffus bilatéral, de topographie périphérique, sous pleurale, bilatérale.
- Atteinte pulmonaire sévère estimée entre 50% et 75% de volume pulmonaire.

**Ailleurs :**

- Absence d'adénopathies.
- Pas de pleurésie ou pneumothorax ou épanchement péri cardiaque.
- Pas de syndrome bronchique.
- Pas de processus néoplasique.
- Absence de lésion osseuse.

➔ Syndrome alvéolo-interstitiel diffus bilatéral, typique de pneumopathie virale (Covid-19 ) ➔ A confronter aux données biologiques.

**CONCLUSION**

- Aspect TDM typique de pneumopathie virale COVID-19 (forme sévère = atteinte entre 50% et 75% du volume pulmonaire « stade 4 sur échelle de 5 ») ➔ À confronter aux données biologiques.



Dr Zenak Mouffok  
Médecin radiologue

Dr Bouziane Ahmed Kamel  
Médecin radiologue

**CENTRE  
D'IMAGERIE  
MÉDICALE  
TIARET**

dimanche 27 juin 2021

Indication : suspicion de pneumopathie virale covid19 avec notion de  
contage

### **TDM THORACIQUE**

Protocole :

- Acquisition volumique millimétrique (hélicoïdale)
- Sans injection de produit de contraste,
- Reformatage : en coupe axiales fine, HR MPR, 3D, MIP ... Et autre.

**En fenêtre parenchymateuse :**

- Petite image nodulaire unique en verre dépoli --- peu spécifique, insuffisante pour évoquer le diagnostic de pneumopathie au COVID-19, mais vu le contexte une confrontation aux données épidémiologiques et biologiques est indiquée, voir un contrôle TDM dans trois jours si nécessaire.
- Pas de processus tissulaire ou liquidien.
- L'arbre trachéo-bronchique de diamètre normal, d'aération conservée et de lumière vide.

**En fenêtre médiastinale :**

- Absence d'adénopathies médiastinales et/ou intra-parenchymateuses.
- Absence d'épanchement liquidien ou aérique intra-pleural.
- Absence d'anomalie médiastinale.

**CONCLUSION :**

- Petite image nodulaire en verre dépoli --- peu spécifique, insuffisante pour évoquer le diagnostic de pneumopathie au COVID-19 mais vu le contexte une confrontation aux données



Dr Zenak Mouffok  
Médecin radiologue

Dr Bouziane Ahmed Kamel  
Médecin radiologue

**CENTRE  
D'IMAGERIE  
MÉDICALE  
TIARET**

dimanche 27 juin 2021

Indication : bilan de contrôle d'une pneumopathie virale covid19

### *TDM THORACIQUE DE CONTRÔLE*

Protocole :

- Acquisition volumique millimétrique (hélicoïdale)
- Sans injection de produit de contraste,
- Reformatage : en coupe axiales fine, HR MPR, 3D, MIP ... Et autre.
- Bio-nettoyage du scanner à l'aide d'un détergent-désinfectant pour les surfaces au décours de la réalisation de l'examen, selon les recommandations des services d'hygiène.

En fenêtré parenchymateuse :

- Bonne évolution avec régression du syndrome alvéolo-interstitiel précédemment décrit , actuellement il est peu dense et moins étendu.
- Pas de séquellaire ou complication actuellement décelable.

En fenêtré médiastinale :

- Absence d'adénopathies médiastinales et/ou intra-parenchymateuses.
- Absence d'épanchement liquidien ou aérique intra-pleural.
- Absence d'anomalie médiastinale.

**CONCLUSION : comparativement à examen TDM thoracique fait le [ ] à J0 on constate actuellement à J une bonne évolution avec :**

- Disparition du syndrome alvéolaire précédemment décrit , actuellement on ne constate qu'un fin syndrome interstitiel peu dense.
- Pas de séquellaire ou complication actuellement décelable.

