



N°Ref :.....

Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf-Mila

Institut des Sciences et de la Technologie

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire préparé En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Thème :

Les différentes stratégies thérapeutiques impliquées dans le contrôle et le traitement de l'épidémie Covie-19

Présenté par : DJAMAA Meryam.

BOULEKROUNE Hawa.

Devant le jury composé de :

Président : Mr KALAB Rabeh..... MAA (C.U.Mila)

Examineur : M^{me} AMARI Salima.....MAA(C.U.Mila)

Promoteur: Mr KEHILI Housseem Eddine.....MCB (C.U.Mila)

Année Universitaire: 2020/2021.

Remerciements

Nous avons l'honneur et le plaisir d'exprimer nos profonds remerciements

***ALLAH** qui nous*

a orientés durant notre travail vers le bon chemin.

On tient beaucoup à présenter nos remerciements à :

*Le président du jury Mr KALAB RABEH maitre de conférence en biologie de
centre universitaire de Mila qui nous a fait l'honneur de présider ce jury.*

*Notre examinatrice Mme AMARI SALIMA maitre de conférence en biologie de
centre Universitaire de Mila pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Notre promoteur Mr. KEHILI Houssem Eddine maitre de conférence en biologie
de centre universitaire de Mila pour ses conseils judicieux, ses critiques
constructives et sa patience ainsi que son suivie tout au long de notre travail.*

Veillez trouver ici nos remerciements les plus sincères.

*Aux enseignants de centre universitaire Abdelhafid Boussouf Mila, qui ont assuré
notre formation durant ces cinq dernières années, Surtout : Mr. **Bousbiaa S**, Mr.
Mousaoui B, Mme. **Harich w**, sans oublier tous les enseignants du département de
Biologie.*

*Enfin nous profitant de l'occasion pour remercier tous ceux qui ont collaboré de
prés ou de loin à la réalisation de ce **mémoire**.*

Dédicace

A mon Dieu le tout puissant

Qui m'a créé et donné cette intelligence, qui m'a toujours soutenue et fortifié dans mon parcours scolaire.

C'est à Dieu que je dois ce succès aujourd'hui, à lui soit la gloire.

A mes très chers parents papa et maman

J'ai vécu dans votre admiration, vous êtes pour moi le symbole de l'honnêteté, de la noblesse et de la bonté. Puisse Dieu tout puissant vous procurer longue vie et bonne santé afin que je puisse vous combler à mon tour. Ce modeste travail paraît bien dérisoire pour traduire une reconnaissance infinie envers des parents aussi merveilleux. Puisse ce jour être la récompense de tous vos efforts et prières.

Je vous aime beaucoup.

*A mes très chers frères **Badiss, Mouhamed, Moussa, Amer**, et à mes très chères Sœurs **Samira, Nawal, Ibtissem**.*

Merci pour vos sacrifices, ton soutien, ta gentillesse sans égal et ton amour.

Un grand merci pour les deux familles Djamaa, et Belhanech.

Abed rahim Djamaa Abed alkarim Djamaa,

à mes oncles et tantes et leur conjoints et conjointes,

A mon encadrant KEHILI Housseem Eddine

A tous mes amies

Ghada, Somia, Meryam, Farah Youssra Karima, Bouchra, Rim, Chahrazed,

***Iness, Hayat, Khawla,** et toutes les amis de promotion 2020/2021.*

En souvenir d'agréables moments passés ensemble en témoignage de notre amitié.

A tous ceux qui me sont chers. Et dont je n'ai pas pu citer les noms ...

MERYAM

Dédicace

Je dédie ce modeste travail a mes chers parents pour leur soutien, leur patience, leur encouragement durant mon parcours scolaire.

*A mes sœurs et mes frères et leurs enfants et particulièrement **Guisous Dhia Eddine** , source de vie , d'amour et d'affection ; ainsi a toute ma famille, a tous mes amies de promotion de 2^{me} année master en biochimie appliquée pour tous les bons moments que nous partage ensemble , a toute personne qui occupe une place dans mon cœur , tout particulièrement **Safa, Nesrine, Cherifa , Manel ,Rayen , Soumia ,Imane ,Amira et Meryem** chère amie avant d'être binôme, a tous ceux qui ont participe a ma réussite , a vous cher lecteur.*

HAWA

Table des matières.	
Liste des tableaux.	
Liste des figures.	
Liste des abréviations.	
Introduction.	1
Chapitre 01 : Généralités sur les coronavirus et sur la maladie covid-19.	
1. Historique.	3
2. Virologie des coronavirus.	6
2.1. Classification et génome .	7
2.2. Origine évolutive des coronavirus.	9
3. Covid 19.	11
4. Voies de transmissions.	14
4.1. Gouttelettes.	14
4.2. Autres voies de transmission.	15
5. Mode d'action (mécanisme).	16
5.1.Pénétration du virus dans la cellule hôte.	16
5.2. Cycle de réplication.	17
6. Symptômes.	18
7. Physiopathologie.	19
Chapitre 02 : Les stratégies de control et les tests pour détecter la maladie covid-19.	
1. Caractéristiques cliniques de l'infection à SARS-CoV-2.	26
1.1. Rappels des aspects cliniques.	26

1.2. Le délai d'incubation de la maladie.	27
1.3. Critères de diagnostic clinique de pneumonie en médecine ambulatoire.	28
1.4. Critères de gravité.	29
1.4.1.Critères d'alerte en hospitalisation.	29
1.4.2. Critères d'admission en réanimation ou en unité de surveillance continue.	30
1.5. Facteurs de risque d'évolution défavorable.	30
1.5.1.Caractéristiques démographiques.	30
1.5.2. Comorbidités .	30
2.Principes des stratégies de lutte anti-infectieuse associées à la prise en charge des patients en cas de suspicion d'infection par un nCoV.	32
3. Priorisation des tests diagnostiques.	38
4. Comment procède-t-on au test de laCOVID-19.	40
5. Méthodes de détection du SARS-CoV-2 .	40
Chapitre 03 : Le Traitement et les nouveaux variant de Covid-19.	
1. Thérapies antivirales.	44
1.1. Chloroquine (CQ) et hydroxychloroquine (HCQ).	44
1.2.Le Remdesivir.	47
1.3.Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV).	49
1.4.Le Favipiravir et ribavirine.	49
1.5.Arbidol (Umifenovir).	50
1.6. Le mésylate de Nafamostat.	51
2.Thérapies adjuvantes.	53
2.1. Traitement symptomatique.	53
2.2. Thérapie antibactérienne.	54

2.3. Immunomodulateurs.	54
2.4. Anticoagulants.	56
2.5. Vitamines et micronutriments.	56
2.6. Oxygénothérapie et ventilation mécanique.	57
3.Plantes médicinales contre la COVID-19.	57
4.Stratégie vaccinale.	57
4.1. le principe des antigènes vaccinaux du SRAS-CoV-2.	58
4.2. Voies d'administration.	59
4.3. Les différentes technologies vaccinales dirigées contre le SARS-Cov-2.	59
4.4. Les différents vaccins contre la covid-19 actuellement mis au point.	61
5.Les nouvelles variantes de coronavirus.	64
Chapitre 04 : Etude Epidémiologique.	
Conclusion.	76
RéférencesBibliographiques.	

Tableau	Tire	Page
1	Classification des formes cliniques. (Société tunisienne de pathologie infectieuse).	27
2	Principales caractéristiques cliniques des patients hospitalisés présentant une infection documentée à SARS-CoV.	29
3	Caractéristiques épidémiologiques démographiques et comorbidités sous-jacentes des patients avec n.cov 2019 confirmé.	32
4	Efficacité de vaccin antiSARS CoV-2.	63
5	Description des caractéristiques principales des VOCs du SARS-CoV-2.	65
6	Efficacité des vaccins sur les VOCs.	65

Figure	Tire	Page
1	Coronavirus en microscope électronique.	6
2	Classification des coronavirus	7
3	Structure du génome de coronavirus.	8
4	Représentation schématique des particules infectieuses de coronavirus (cov) (	9
5	Phylogénie et émergence des coronavirus (A) et Hypothèses de transmission du réservoir animal (chauve-souris) jusqu'à l'homme (B.C.D).	10
6	Représentation schématique des modes de transmission. L'air expiré (a) envoie des gouttelettes (b) et des aérosols (c) dans l'environnement. Les gouttelettes peuvent se déposer sur des surfaces (par ex. une table (d)) où on pourra les ramasser sur les mains (e). Si on se touche ensuite le nez, la bouche ou les yeux, il peut y avoir une infection par contact.	15
7	Processus d'attachement et de fusion du SARS-CoV-2 aux cellules cibles.	17
8	Cycle de réplication virale dans les cellules eucaryotes.	18
9	Montrant d'une façon générale une réaction immunitaire dans des conditions physiologiques et pathologiques lors de l'infection par le sars-cov 2.	20
10	Lorsque le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) infecte les cellules exprimant les récepteurs de surface angiotensine- conversion de l'enzyme 2 (ACE2) et TMPRSS2.	21
11	Réponse immunitaire dysfonctionnelle, Infiltration excessive de monocytes, de macrophages et de lymphocytes T, Tempête de cytokines systémiques, Œdème pulmonaire et pneumonie, Inflammation généralisée et lésions multi-organes.	21
12	Le SARS-CoV-2 se reproduit dans les cellules épithéliales alvéolaires.	22
13	Images tomodensitométriques thoraciques d'un patient de 52 ans infecté par le roman 2019 Coronavirus (2019-nCoV) images de tomodensitométrie au jour 5 après l'apparition des symptômes.	26
14	Ecouvillon et sites des prélèvements respiratoires pour RT-PCR.	41
15	Détection qualitative des IgG et des IgM du SARS-CoV-2 (Test sérologique rapide).	42
16	Exemple de test rapide antigénique.	42

17	Mécanisme potentiel par lequel la chloroquine exerce des effets thérapeutique contre le covid -19	45
18	Schéma simplifier montrant la fonction ionophore de l'hydroxychloroquine.	46
19	Le mode d'action de HCQ en se liant aux nucléotides de l'ARN viral	47
20	Mode d'action du Remdesivir.	48
21	Mécanisme d'action du Favipiravir contre le virus.	50
22	Site de liaison d'Arbidol sur la glycoprotéine de l'épi SRAS-Cov-2.	51
23	Mécanisme d'action du Nafamostat.	52
24	Effets des antiviraux sur le cycle viral de SARS covid-2.	53
25	Principe de vaccination	58
26	Les différentes technologies vaccinales dirigées contre le SARS-Cov-2	60
27	Représentation schématique de vaccin moderna.	62
28	Une manifestation clinique de Mucormyose	67

Liste des Abréviations :

AAV : le virus adéno-associé.

ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AdV : l'adénovirus.

ARN: Acide ribonucléique.

ARNm: ARN messenger.

ATCD : antécédents cardiovasculaires.

CD4 : cluster de différenciation 4.

CD8 : cluster de différenciation 8.

CRP : Protéine réactive C.

EBOV : le virus Ebola.

EHPAD : Etablissement D'hébergement pour personnes âgées dépendantes.

EPI : équipement de protection individuelle.

ERGIC : Endoplasmic Reticulum Golgi Intermediate Compartement .

FDA : agence américaine des produits alimentaire et médicamenteux.

FFP 2 :Filtering Facepiece Particules.

HCQ : hydroxychloroquine .

HCSP : Haut Conseil de la santé publique.

H1N1 : Virus de la grippe A.

ICTV : le comité international de taxonomie des virus.

IFN- β : interférent β

IgG : Immunoglobuline de type G.

IgM : Immunoglobuline de type M.

IL-8 : Interleukine 8.

IMC : indice de masse corporelle.

LPV : Lopinavir.

LRA : lésions rénale aigues.

MERS-CoV : Coronavirus du Syndrome respiratoire du Moyen-Orient.

MVA: Modified Vaccinia Ankara.

NCoV-2019: Novel Coronavirus 2019.

NIH : l'institut américain de la santé.

Nsp : Protéines non structurelles

OMS : Organisation mondiale de la santé.

ORF : Open reading frame« cadres de lecture ouverts ».

PCR : Réaction en chaîne par polymérase.

PCT: procalcitonine .

RBD: receptor binding domain.

Rdrp : l'ARN polymérase ARN dépendante.

RDV : Remdesivir .

RE : réticulum endoplasmique.

RTP : Ribosyl ThriPhosphate.

RT-PCR : Réaction en chaîne par polymérase en temps réel.

RTV: Ritonavir.

S: protéine Spike.

SARS-CoV : Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère.

SARS-CoV-2 : Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère.

SDRA : syndrome de détresse respiratoire.

SWM : Silent Wave Motor.

TDM : tomodensitométrie.

TMPRSS2 : Protéase transmembranaire à sérine 2.

TNF : Facteur de nécrose tumorale

TNF- α : Facteur Nécrose Tumorale alpha.

UE : Union européenne.

VIH : virus de l'immunodéficience Humaine.

VOC : Les variantes de préoccupant.

VOI : Les variantes d'investigation.

Résumé :

Le monde actuellement confronté a une pandémie causée par un nouveau type de famille de coronavirus appelé SARS –CoV-19 qui provoque l'épidémie infectieuse émergente Corona, le virus est apparu pour la première fois en décembre 2019 dans la ville chinoise de Wuhan sur un marché de fruits de mer puis s'est propagé à le reste du monde. Aujourd'hui on dénombre plus de 225.336.638 cas de coronavirus à travers les pays de monde et 4.660.627 décès, parmi les pays l'Algérie compte 200.301 cas et 5.596 décès depuis le début de la pandémie. Le SARS-CoV-19 est un virus à ARN fréquents qui est responsable d'infection digestives et respiratoires chez l'homme et l'animal .Le virus doit son nom a l'apparence de ses particules virales, portant des excroissances qui évoquent une couronne appelée protéine Spike ou S, la maladie présente plusieurs symptômes similaires a un rhume, tels que la toux, l'essoufflement, la fatigue et dans les cas avancés de la maladie le patient peut développer des douleurs et des problèmes au niveaux des poumons et même la mort ; surtout s'il souffre de maladies chroniques. **(Organisation Mondiale de Santé, 2020).**

L'épidémie de Corona se transmet par l'exposition d'une personne a des gouttelettes des malades résultent de la toux et des éternuent, puis il pénètre dans l'organisme via les voies aérienne , depuis le nez et la bouche , la protéine de surface S se fixe au récepteur ACE 2 exprimé a la surface des cellules qui tapissent les voies respiratoires , une fois le virus a 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 . Donc il faut suivre plusieurs stratégies préventives comme le port d'un masque, le lavage des mains systématiquement, l'évitement de toucher les surface et le visage et la mise en quarantaine des personnes qui ont des résultats positifs pour le test de virus. On peut détecter la présence de virus dans le corps soit par la RT-PCR réalise sur un prélèvement respiratoire soit par un test sérologique pour détecter les IgMs et les IgGs dans le sang dirigés spécifiquement contre le SARS-CoV-2 ou encore par un test rapide antigénique. Le meilleur traitement est la vaccination , car l'efficacité des médicament contre le corona varie et peuvent survenir de graves complications (hydroxychloroquine, Remdesivir , Arbidol ...).Le vaccin entraîne et prépare le système immunitaire à reconnaître et combattre le virus ce qui permet de prévenir cette maladie , plusieurs vaccin développé de différentes approches technologiques parmi lesquels : vaccin a ARN (Pfizer-bioNTech), vaccin a vecteur viral (Spoutnik , AstraZeneca), vaccin a virus inactive (CoronaVac) . Le virus corona est répandu jusqu'aujourd'hui, il prend encore des vies chaque jours et de nouvelles souches sont apparues résultant de mutation de son ADN.

Abstract:

The world currently facing a pandemic caused by a new type of coronavirus family called SARS-CoV-19 which causes the emerging infectious epidemic Corona, the virus first appeared in December 2019 in the Chinese city of Wuhan on a seafood market then spread to the rest of the world. Today there are more than 225,336,638 cases of coronavirus across the countries of the world and 4,660,627 deaths, among countries Algeria has 200,301 cases and 5,596 deaths since the start of the pandemic. SARS-CoV-19 is a common RNA virus that is responsible for digestive and respiratory infections in humans and animals .The virus owes its name to the appearance of its viral particles, bearing growths that evoke a crown called the Spike or S protein, the disease has several symptoms similar to a cold, such as cough, shortness of breath, fatigue and in advanced cases of the patent disease can develop pain and lung problems and even death; especially if he suffers from chronic illnesses. **(World Health Organization (WHO), 2020).**

The Corona epidemic is spread by a person's exposure to droplets from sick people resulting from coughing and sneezing, and then it enters the body through the airways, from the nose and mouth, the protein to surface S binds to the ACE 2 receptor expressed on the surface of cells lining the airways once the virus is inside, it uses the host's cellular machinery to multiply, new virions form and infect new cells. So you have to follow several preventive strategies such as wearing a mask, washing your hands systematically, avoiding touching surfaces and faces, and quarantining people who test positive for the virus. The presence of viruses can be detected in the body either by RT-PCR carried out on a respiratory sample or by a serological test to detect IgMs and IgGs in the blood directed specifically against SARS-CoV-2 or by a test rapid antigenic .The best treatment is vaccination, because the effectiveness of drugs against the corona varies and can occur serious complications (hydroxychloroquine, Remdesivir, Arbidol ...). The vaccine trains and prepares the immune system to recognize and fight the virus which makes it possible to prevent this disease; several vaccines developed using different technological approaches, including: RNA vaccine (Pfizer-bioNTech), viral vector vaccine (Sputnik, AstraZeneca), inactive virus vaccine (CoronaVac). The corona virus is widespread until today, it still takes lives every day and new strains have appeared resulting from mutations in its DNA.

ملخص :

يواجه العالم حاليًا وباءً ناجمًا عن نوع جديد من عائلة فيروس كورونا يسمى SARS-CoV-19 والذي يتسبب في ظهور وباء كورونا المستجد ، ظهر الفيروس لأول مرة في ديسمبر 2019 في مدينة ووهان الصينية في سوق للمأكولات البحرية ثم انتشر إلى بقية العالم. يوجد اليوم أكثر من 336,638,225 حالة إصابة بفيروس كورونا في دول العالم و 4,660,627 حالة وفاة ، ومن بينها دولة الجزائر التي لديها 200,301 حالة إصابة و 5,596 حالة وفاة منذ بداية الوباء. SARS-CoV-19 هو فيروس يملك RNA و هو مسؤول عن التهابات الجهاز الهضمي والجهاز التنفسي لدى البشر والحيوانات

يعود اسم الفيروس إلى ظهور جزيئاته الفيروسية التي تحمل أورامًا تشبه تاجًا يسمى بروتين سبايك أو بروتين S ، وللمرض عدة أعراض مشابهة لنزلات البرد مثل السعال وضيق التنفس والتعب وفي الحالات المتقدمة من المرض يمكن أن تتطور في الحالات المتقدمة إلى مشاكل في الألم والرئة وحتى الموت ؛ خاصة إذا كان يعاني الشخص من أمراض مزمنة . (منظمة الصحة العالمية 2020) .

ينتشر وباء كورونا بتعرض الشخص لقطرات من مرضى ناتجة عن السعال والعطس ، ثم يدخل الجسم عبر الممرات الهوائية ، من الأنف والفم ، ويلصق بروتين السطح S بمستقبل ACE 2 المعبر عنه على سطح الخلايا المبطنة للجهاز التنفسي ، بمجرد دخول الفيروس إلى الداخل ، فإنه يستخدم الآلية الخلوية للمضيف للتكاثر هناك ، وتتشكل فيروسات جديدة وتصيب خلايا جديدة.

لذلك عليك إتباع العديد من الاستراتيجيات الوقائية مثل ارتداء قناع ، وغسل يديك بانتظام ، وتجنب لمس الأسطح والوجوه ، وعزل الأشخاص الذين ثبتت إصابتهم بالفيروس. يمكن اكتشاف وجود فيروسات في الجسم إما عن طريق RT-PCR الذي يتم إجراؤه على عينة من الجهاز التنفسي أو عن طريق اختبار مصلي للكشف عن IgGs و IgMs في الدم الموجه تحديدًا ضد SARS-CoV-2 أو عن طريق اختبار مستضد سريع. أفضل علاج هو التطعيم ، لأن فعالية الأدوية ضد الكورونا تختلف ويمكن أن تؤدي إلى مضاعفات خطيرة (هيدروكسي كلوروكين ، ريمديفير ، أربيدول ...)

يقوم اللقاح بتدريب وإعداد جهاز المناعة للتعرف على الفيروس ومكافحته مما يساعد على الوقاية من هذا المرض ، العديد من اللقاحات المطورة من أساليب تكنولوجية مختلفة بما في ذلك: لقاح الحمض النووي الريبوزي (Pfizer-bioNTech) ، لقاح ناقلات الفيروس (AstraZeneca ، Sputnik) لقاح الفيروس الخامل (CoronaVac). ينتشر فيروس كورونا حتى يومنا هذا ، ولا يزال ينتشر كل يوم ، و قد ظهرت سلالات جديدة ناتجة عن طفرات في حمضه النووي.

Introduction

Introduction

La COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) est une maladie virale secondaire à l'infection par un virus appartenant à la famille de coronaviridae, récemment découvert en Décembre 2019 à la ville de Wuhan en Chine, et appelé SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus2), en raison de sa proximité phylogénétique avec le SARS-CoV responsable de l'épidémie de SARS en 2003. **(Organisation Mondial de Santé, 2020).**

Après son émergence, cette infection a connu une propagation rapide à l'échelle internationale, et a été responsable de conséquences dévastatrices en engendrant un nombre important de personnes infectées et de décès ainsi qu'un retentissement négatif sur le plan socio-économique. Par conséquent, L'organisation mondiale de la santé (OMS) a tiré le signal d'alarme le 11 Mars 2020 en déclarant la maladie de la COVID-19 une pandémie mondiale. **(Organisation Mondial de Santé, 2020).**

Les premiers cas d'infection au SARS-CoV-2 confirmés chez l'enfant ont été déclarés à partir de Janvier 2020 en Chine. Et depuis, plusieurs cas pédiatriques ont été rapportés plus tard à travers le monde entier. **(Chan JF et al., 2020).**

Contrairement à l'adulte, La COVID-19 chez la population pédiatrique est caractérisée par un tableau moins sévère, avec moins de cas graves observés ou hospitalisés en milieu de réanimation et de soins intensifs. Plusieurs hypothèses permettent d'expliquer cette différence remarquable. **(Rawat et al., 2020).**

Depuis l'apparition de cette pandémie, la compréhension des mécanismes physiopathologiques, du profil épidémiologique, de l'aspect clinique et paraclinique ainsi que l'instauration d'un traitement efficace et d'une vaccination permettant une immunisation contre ce virus demeurent une préoccupation mondiale. Dans ce sens, ce travail vient s'inscrire afin de fournir des données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et évolutives de la COVID-19 dans le monde généralement et dans l'Algérie particulièrement.

**Chapitre 01 :
Généralités sur
les coronavirus
et sur la maladie
covid-19**

1. Historique :

En 1918, un virus respiratoire d'origine aviaire appartient à la famille des orthomyxoviridae (myxovirus A, B et C) apparaît chez l'homme générant la tristement célèbre grippe espagnole dont le bilan est catastrophique avec des estimations allant de 20 à 40 millions de morts dont 2,3 millions en Europe et 165 000 en France, soit un taux de mortalité de 2,5%.**(Canavaggio, 2011).**

L'appellation « grippe espagnole » n'a aucun rapport avec l'origine de la pandémie ou sa gravité en Espagne, Cette pandémie serait apparue simultanément au printemps 1918, en Europe, aux Etats Unis et en Asie. **(Canavaggio, 2011).**

Elle est remarquable par son incidence élevée chez les sujets jeunes (15-35 ans) et sans comorbidité. Les moins de 65 ans représentent 99% de la surmortalité due à la grippe.

Aux Etats-Unis, elle est responsable d'une diminution de l'espérance de vie de 15 ans.

Le virus de la grippe ou influenza ne sera isolé qu'en 1931, chez le porc par Richard Shope puis en 1933 par l'équipe du National Insitute for Medical Research de Londres chez l'homme. **(Canavaggio, 2011).**

La grippe espagnol est une image quintessenciée de l'épidémie moderne, presque tous les scénarios pandémiques s'accordent aujourd'hui pour y voir le modèle d'une pandémie « Sévère ».

On Peut sérieusement comparer le risque pandémique actuel causé par le coronavirus à ce qui reste comme l'un de spires cataclysmes sanitaires de l'histoire. **(Zylberman, 2006).**

Les coronavirus forment une famille comptant un grand nombre de virus qui peuvent provoquer des maladies très diverses chez l'homme, allant du rhume banal au SRAS, et qui causent également un certain nombre de maladies chez l'animal. **(Organisation mondial de la santé, 2020).**

Les coronavirus font partie de l'ordre des Nidovirales et de la famille des Coronaviridae, subdivisée elle-même en deux sous-familles : les Torovirinaes et les Coronavirinaes. Le nom de la famille provient de l'apparence de la particule virale en microscopie électronique (corona qui signifie « couronne »). **(Berger, 2017).**

Le SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) est la première maladie grave et transmissible à émerger en ce XXIe siècle. L'épidémie, partie de Chine fin 2002, a éclaté au niveau mondial en 2003 faisant plus de 8000 cas et près de 800 morts. Grâce à une mobilisation

internationale sans précédent, motivée par l'alerte mondiale déclenchée le 12 mars 2003 par l'OMS, l'épidémie a pu être endiguée par des mesures d'isolement et de quarantaine. De même, l'agent causal du SRAS. Cette dernière est une maladie infectieuse causée par un virus appartenant à la famille des coronavirus, le Sars-CoV. Le réservoir animal du coronavirus du SRAS a été identifié comme étant une chauve-souris insectivore. L'hôte intermédiaire qui a permis le passage du virus à l'homme est la civette palmiste masquée, animal sauvage vendu sur les marchés et consommé au sud de la Chine. **(Organisation mondiale de la santé, 2020).**

Au 14 juillet 2015, 1368 cas, confirmés en laboratoire, d'infection humaine par le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) avaient été notifiés à l'OMS, avec au moins 490 décès. Globalement, 65 % des cas pour lesquels on connaît le sexe du patient sont de sexe masculin et l'âge médian est de 50 ans (allant de 9 mois à 99 ans). Depuis 2012, 26 pays ont été touchés. Dans l'état actuel de nos connaissances, le MERS-CoV est un virus zoonotique, qui a pénétré dans la population humaine de la péninsule arabique à de multiples reprises par contact direct ou indirect avec des dromadaires infectés ou des produits dérivés des chameaux (par exemple du lait cru de chamelle). Plusieurs études ont montré que les anticorps dirigés spécifiquement contre le MERS-CoV sont répandus dans les populations de dromadaires du Moyen-Orient et d'Afrique. **(Organisation mondiale de la santé, 2020).**

Les données provenant d'enquêtes séro-épidémiologiques sur l'animal semblent indiquer que le MERS-CoV circule chez les chameaux depuis des décennies. On ignore cependant la raison pour laquelle des cas humains n'ont été détectés pour la première fois qu'en 2012 et on n'a pas encore complètement élucidé les expositions spécifiques et les modes de transmission de l'animal à l'homme. Les données factuelles associant le MERS-CoV à la transmission du chameau à l'homme ont augmenté au cours de la dernière année et sont devenues irréfutables. Ces 12 derniers mois, on a accumulé une somme importante de connaissances sur le MERS, avec des enquêtes sérologiques sur l'être humain dans les pays du Moyen-Orient et une étude cas-témoins, pas encore publiée, identifiant dans les facteurs de risque infectieux le contact direct et indirect avec les dromadaires. **(Organisation mondiale de la santé, 2020).**

On a observé une transmission interhumaine limitée dans le cadre familial. Toutefois, la majorité des cas humains signalés à ce jour ont résulté d'une transmission interhumaine dans le cadre des soins de santé. Les manquements à la lutte contre les infections et à la prévention dans les établissements de santé ont entraîné parfois un grand nombre de cas secondaires, comme on l'a vu en Arabie saoudite et dans les Émirats arabes unis en avril-mai 2014 et, plus récemment en

République de Corée. À ce jour, rien n'indique l'éventualité d'une transmission interhumaine soutenue. **(Organisation mondiale de la santé, 2020).**

Le SARS-CoV-2 est un nouveau coronavirus(CoV) humain. Il a émergé en Chine fin 2019 et est responsable de la pandémie mondiale de Covid- 19 qui a causé plus de 540 000 décès en six mois. La compréhension de l'origine de ce virus est une question importante et il est nécessaire de déterminer les mécanismes de sa dissémination afin de pouvoir se prémunir de nouvelles épidémies. En nous fondant sur des inférences phylogénétiques, l'analyse des séquences et les relations structure-fonction des protéines de coronavirus, éclairées par les connaissances actuellement disponibles, nous discutons les différents scénarios évoqués pour rendre compte de l'origine- naturelle ou synthétique - du virus. **(Erwan et al., 2020).**

Le SARS-CoV-2 est le troisième coronavirus humain (CoV) responsable d'un syndrome respiratoire sévère à avoir émergé au cours des 20 dernières années, les deux précédents étant le SARS-CoV en 2002 et le MERS-CoV en 2012. Le SARS-CoV-2, qui provoque chez l'homme la maladie Covid-19, s'est propagé en pandémie début 2020. Le 8 juillet 2020, plus de 11,8 millions d'infections étaient recensées avec au moins 544 000 morts. L'agent étiologique de la Covid-19 a rapidement été identifié et dès le 26 janvier 2020, 10 génomes viraux ont été séquencés. La comparaison de leurs séquences donne un taux d'identité de 99,98% entre paires de séquences génomiques, ce qui est caractéristique d'une émergence récente. Au moment du séquençage des premiers isolats de SARS-CoV-2, les coronavirus les plus proches disponibles dans les bases de données étaient les souches bat-SLCoVZXC21et bat-SL-CoVZC45, isolées en 2015 et 2017 à partir de chauves-souris de la région de Zhoushan, située à l'est de la République populaire de Chine dans la province du Zhejiang, et dont les génomes présentent 88 % d'identité avec le SARS-CoV-2. La séquence du génome du SARS-CoV-2 est plus distante de celles du SARS-CoV (79 % d'identité) et du MERS-CoV (50 % d'identité), responsables des épidémies humaines précédentes. Il fut alors conclu que le SARS-CoV-2 était un nouvel agent infectieux à transmission inter humaine appartenant à la famille des SARS-CoV, dont le réservoir animal était la chauve-souris. **(Erwan et al., 2020).**

Le Comité international de taxonomie des virus (ICTV) attribuait la nouvelle dénomination SARS-CoV-2 au virus, la maladie associée étant quant à elle nommée Covid-19, pour *Coronavirus Infectious Disease 2019*. Les coronavirus (CoV) sont des virus enveloppés, à ARN simple brin positif, classés en 4 genres : alpha, bêta (connus pour infecter l'homme), delta, gamma. Quatre CoV humains saisonniers (HCoV 229E, NL63, OC43 e HKU1) sont endémiques dans le monde, causant chez l'adulte 10 % à 30 %des infections des voies respiratoires

supérieures. Il existe une grande diversité de coronavirus animaux, la plus grande étant observée chez les chauves-souris, suspectées d'être le réservoir majeur de ces virus. Les mammifères péri domestiques peuvent également servir d'hôtes intermédiaires, facilitant alors les événements de recombinaison et de mutation et ainsi l'expansion de leur diversité génétique. Le séquençage du génome de SRAS-CoV-2 montre une grande similarité avec un virus endémique retrouvé chez les chauves-souris de Chine (*Rhinolofusaffinis*), et également avec certains virus isolés chez le pangolin malais (*Manisjavanica*), suggérant que cet animal pourrait lui-même constituer un hôte intermédiaire. Les virus SRAS-CoV et MERS-CoV (l'agent causal du *Middle East Respiratory Syndrom*), qui ont émergé respectivement en 2002-2003 puis en 2012, sont très probablement issus d'un réservoir de chauve-souris, avec transmission secondaire à l'homme à partir de leur hôte intermédiaire : la civette palmée masquée pour le SARS-CoV et le dromadaire pour le MERS-CoV. (Sylvie *et al.*, 2020).

2. Virologie des coronavirus :

Coronavirus mot latin signifiant « virus à couronne », sont une vaste famille de virus à ARN simple brin, qui peuvent être pathogènes chez l'animal ou l'homme. Chez l'être humain, plusieurs coronavirus peuvent entraîner des infections respiratoires allant du simple rhume à des maladies plus graves comme le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) causé par le SARS-COV1 et le syndrome respiratoire du moyen orient (MERS). Le dernier coronavirus SARS-COV2 qui a été découvert, est responsable de la maladie à coronavirus 19. (El ouardy, 2020).

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 (*figure 1*). (Segondy, 2020).

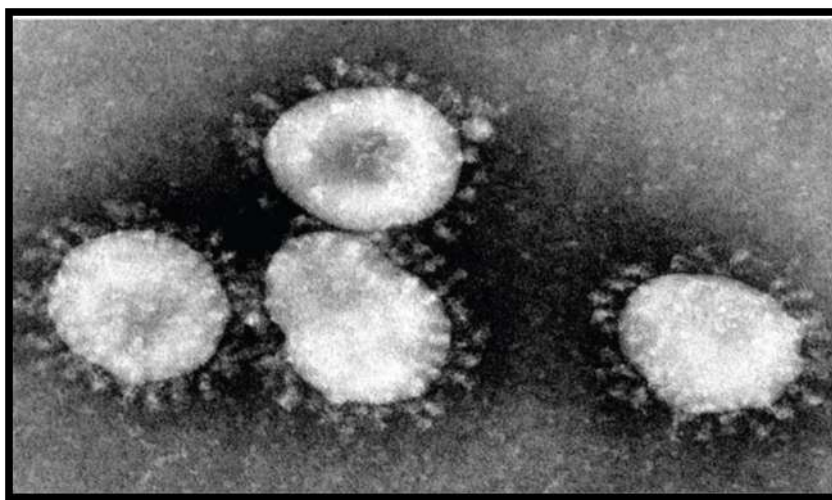


Figure 1: Coronavirus en microscopie électronique. (Segondy, 2020).

Les virus à ARN sont connus pour avoir la faculté de muter plus facilement que les virus à ADN, les mutations apparaissant lors de la réplication du virus. En effet, les virus à ARN possèdent une polymérase n'ayant pas de système de correction de copie comme les virus à ADN. Ce phénomène leur garantit un potentiel évolutif plus rapide, faisant apparaître de nouveaux variant (mutants) au fil des générations. En plus des coronavirus, on retrouve ainsi d'autres virus aviaires à ARN en constante évolution tel que le virus influenza par exemple (Berger, 2017).

2.1. Classification et génome :

L'ensemble des coronavirus est divisé en **quatre groupes** (1, 2, 3 et 4). Cette classification était basée à l'origine sur la réactivité antigénique de chaque groupe mais fut rapidement changée au profit d'une comparaison de l'organisation du génome complet des coronavirus. Une nouvelle nomenclature a donc été adoptée plus tard, répartissant la sous-famille des *Coronavirinae* en quatre genres : *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* et *Deltacoronavirus*. Il est donc possible de différencier chaque membre de la sous-famille des *Coronavirinae* sur la base de leur organisation génomique (Figure 02). (Berger, 2017).

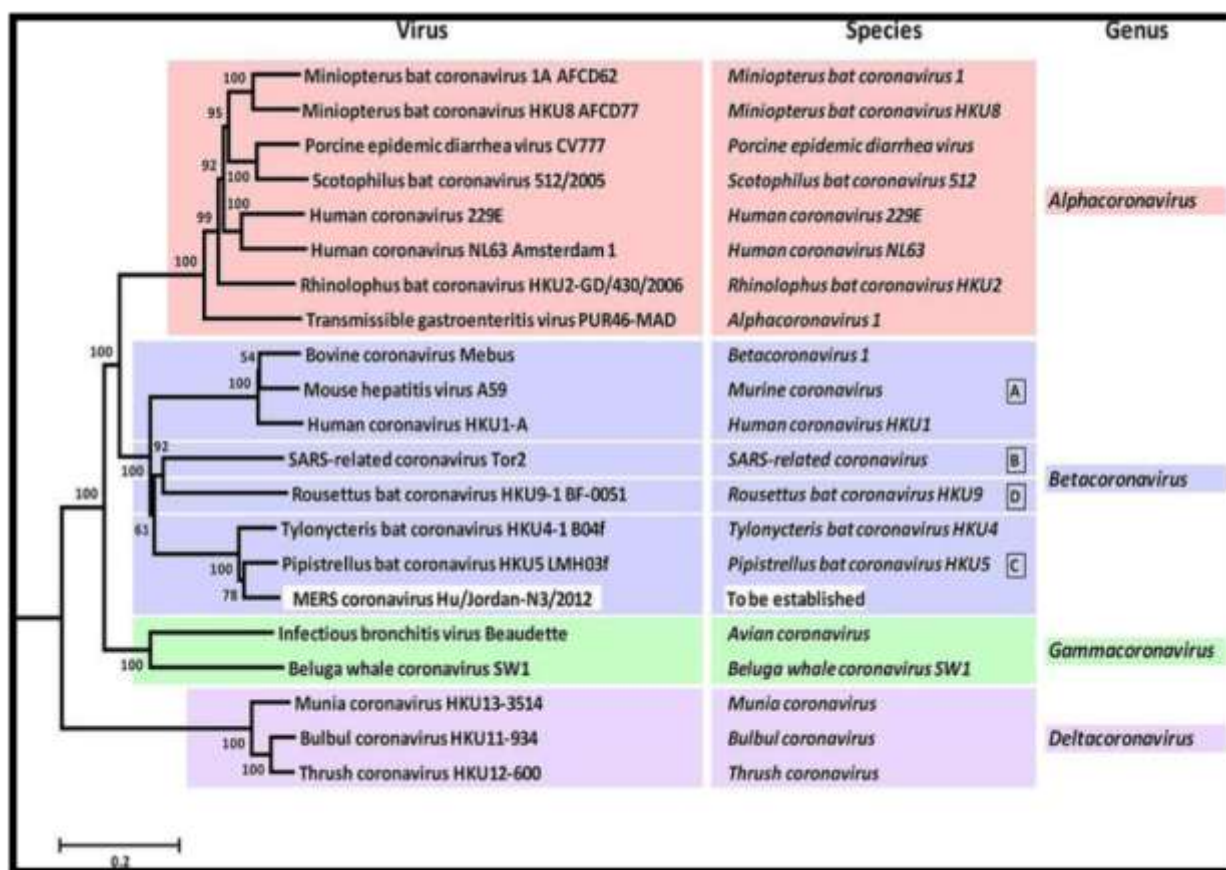


Figure 2: Classification des coronavirus. (Berger, 2017).

Ce sont des virus enveloppés dont le génome est un ARN de polarité positive d'une Taille de l'ordre de 30 kilo bases, 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; à la partie 3' se trouvent les cadres de lecture codant les protéines structurales S (spike) E (enveloppe), M (membrane) et N (nucléocapside). (figure 03). (Segondy, 2020).



Figure 3: Structure du génome de coronavirus. (Segondy, 2020).

Le génome des coronavirus présente une remarquable plasticité par mutations, délétions et recombinaisons, ce qui en fait des virus à fort potentiel évolutif et facilite les franchissements de la barrière d'espèce. La particule virale a une taille de l'ordre de 100 à 150 nm. Elle est constituée par une nucléocapside formée par la protéine N liée à l'ARN génomique. Cette protéine N a également des interactions avec les protéines d'enveloppe. L'enveloppe est constituée par un double feuillet lipidique au sein duquel sont insérées les trois protéines d'enveloppe E, M et S. La protéine E est la plus petite des protéines de structure, elle joue un rôle important dans la production et la maturation des particules virales. La protéine M est la plus abondante des protéines de structure. Elle joue un rôle essentiel dans l'assemblage des particules virales et dans la forme de l'enveloppe. Elle interagit avec toutes les autres protéines structurales et sa liaison avec la protéine N stabilise la nucléocapside. La protéine S forme des spicules à la surface du virion, lui conférant son aspect caractéristique en microscopie électronique. C'est une glycoprotéine jouant un rôle majeur dans le pouvoir infectieux du virus car elle se lie au récepteur cellulaire, permettant la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire nécessaire à la pénétration du virus dans la cellule. Le caractère enveloppé des coronavirus leur confère une certaine fragilité dans le milieu extérieur, l'enveloppe virale indispensable au pouvoir infectieux étant dégradée par la chaleur, la dessiccation, les détergents et les solvants. (Figure 04) (Segondy, 2020).

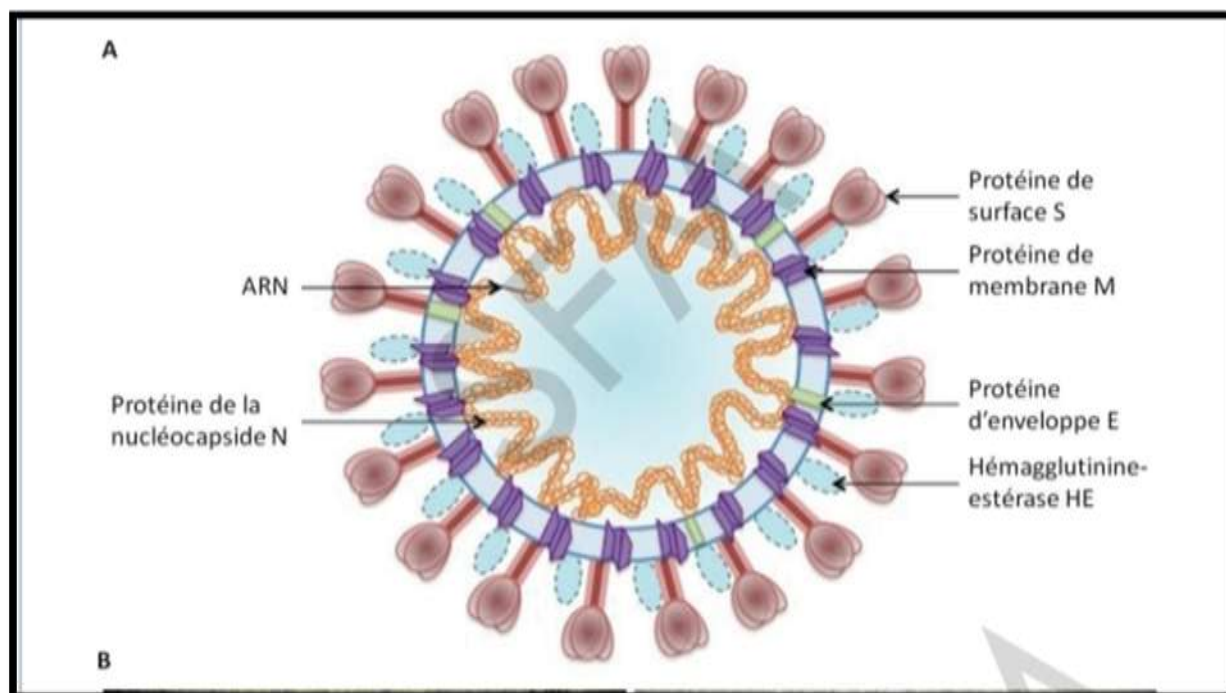


Figure 4: Représentation schématisée des particules infectieuses de coronavirus (cov)
(Segondy, 2020).

2.2. Origine évolutive des coronavirus :

L'origine zoonotique (issue d'un hôte animal avec transmission à l'homme). La famille des coronavirus infectent plus de 500 espèces de chiroptères (ordre de mammifères comprenant plus de 1200 espèces de chauves-souris) qui représentent un réservoir important pour son évolution en permettant, entre autres, la recombinaison des génomes chez des animaux infectés simultanément par différentes souches virales. Il est admis que la transmission zoonotique des CoV à l'homme passe par une espèce hôte intermédiaire, dans laquelle des virus mieux adaptés aux récepteurs humains peuvent être sélectionnés, favorisant ainsi le franchissement de la barrière d'espèce. Les vecteurs de la transmission zoonotique peuvent être identifiés en examinant les relations phylogénétiques entre les nouveaux virus et ceux isolés à partir de virus d'espèces animales vivant dans les régions d'émergence. (*figure05*)(Rousseau *et al.*, 2020).

La **Figure 5A**, qui présente l'arbre phylogénétique produit à partir des alignements des génomes complets de différents CoV, montre la grande proximité (99 % d'identité des génomes) entre les coronavirus responsables des deux épidémies précédentes (SARS-CoV et MERS-CoV) et les souches isolées à partir des derniers hôtes intermédiaires avant l'homme : la civette pour le SARS-CoV de 2003 (**Figure 5B**), et le dromadaire pour le MERS-CoV de 2012 (**Figure 5C**), pour lequel plusieurs transmissions zoonotiques ont été démontrées. (Erwan *et al.*, 2020).

Le 9 janvier 2020, un nouveau coronavirus (Covid-19) a été identifié dans un marché d'animaux vivants dans la ville de Wuhan (région du Hubei), en Chine. Parmi les 41 premiers cas détectés à Wuhan, la plupart travaillaient dans le marché où des animaux vivants étaient vendus, ou l'avaient fréquemment visité, indiquant une probable contamination d'origine animale, le marché a été fermé et désinfecté le 1er janvier. (Établissements de santé Médecine de ville Établissements médico-sociaux. 2020).

L'origine du (Covid-19) fait l'objet de controverses. Les études bioinformatiques ont révélé qu'il possède une identité de 96,2 % avec un génome de CoV (souche RaTG13) qui a été reconstruit à partir d'échantillons de fèces et de prélèvements anaux d'une chauve-souris (*Rhinolophus affinis*). (Erwan et al., 2020).

Bien qu'aucune épidémie liée à la transmission directe de la chauve-souris à l'homme n'ait été mise en évidence à ce jour, des études expérimentales ont démontré que plus de 60 CoV de chiroptères sont capables d'infecter les cellules humaines en culture *in vitro*. L'identification, en 2017, d'isolats viraux très similaires au SARS-CoV chez les chauves-souris pose la question de la possibilité d'une transmission directe des chiroptères à l'homme, qui pourrait résulter d'une évolution du domaine de liaison du virus au récepteur permettant son entrée dans la cellule. (Erwan et al., 2020).

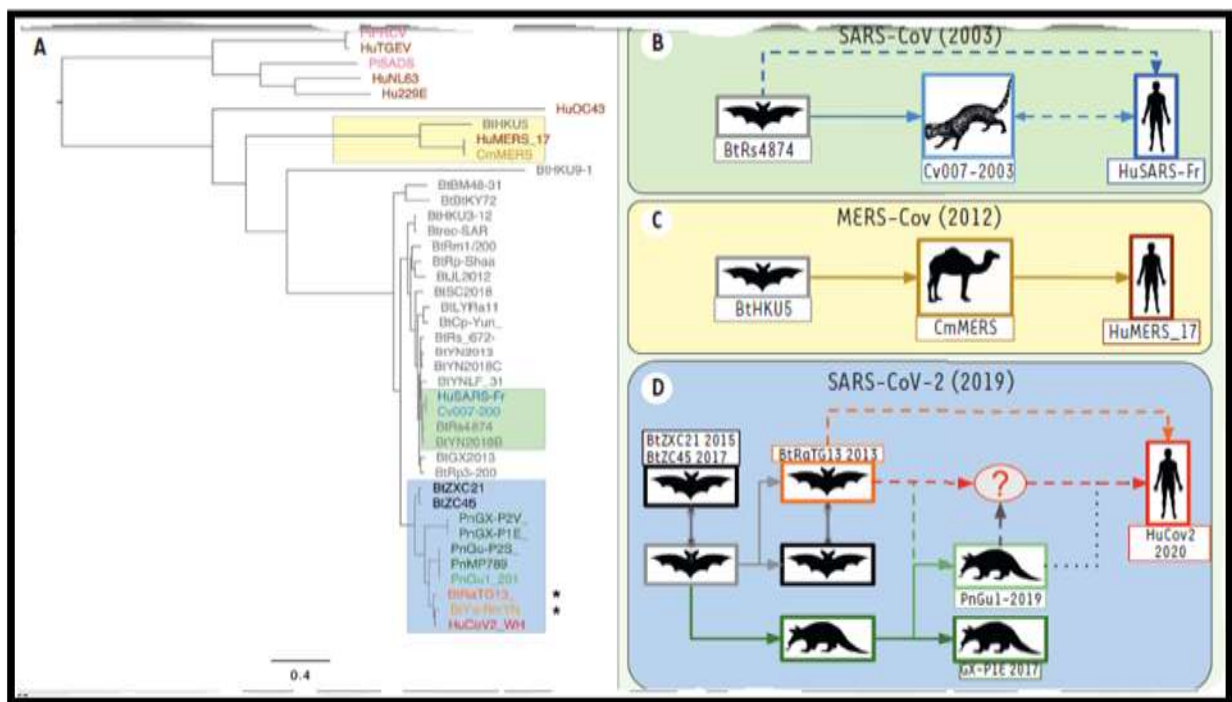


Figure 5: Hylogénie et émergence des coronavirus (A) et Hypothèses de transmission du réservoir animal (chauve-souris) jusqu'à l'homme (B.C.D). (Erwan et al., 2020).

3. Covid 19 :

- **Définition de la crise sanitaire :**

Le mot crise désigne l'apparition brutale et soudaine d'un événement provoquant un changement indésirable, insolite, difficile, préoccupant et grave menaçant la stabilité et l'existence d'une situation habituelle. Les crises sanitaires touchant réellement ou potentiellement un grand nombre de personnes, affectant la santé, et pouvant éventuellement augmenter le facteur significatif de mortalité ou de surmortalité. **(Kohen et al., 2020).**

- **Pandémie :**

Le terme pandémie vient du grec ancien : *pan*, qui signifie « tous » et *demos* qui signifie « le peuple ». Une pandémie est une épidémie qui s'entend à l'ensemble de la population d'un ou plusieurs continents. C'est une forte augmentation du nombre de cas d'une même maladie limitée dans le temps mais illimité dans l'espace. Pour qu'une pandémie survienne : L'infection est due à un nouveau sous-type de virus pour lequel la population n'est pas immunisée et Le nouveau virus se réplique chez l'homme et provoque une maladie grave. **(Maugis, 2009).**

La pandémie de COVID-19 est une crise sanitaire mondiale qui exige une action collective immédiate, non seulement pour enrayer la propagation du virus, mais également pour renforcer la résilience face à de futures urgences sanitaires. **(Kohen et al., 2020).**

- **Définition de la covid 19 :**

La maladie à coronavirus (COVID-19) est causée par une nouvelle souche de coronavirus. D'abord appelée « nouveau coronavirus 2019 » ou « nCoV-2019 », la maladie a été rebaptisée « maladie à coronavirus 2019 » (COVID-19) « CO » pour corona, « VI » pour virus, « D » pour maladie en anglais et « 19 » pour l'année où elle est apparue. **(Organisation mondial de la santé, 2020).**

Les infections respiratoires causées par la COVID-19 sont apparues pour la première fois dans la ville de Wuhan, en Chine, en décembre 2019. L'éclosion a été déclarée urgence de santé publique de portée internationale par l'OMS le 30 janvier 2020 et déclarée pandémie le 11 mars 2020. Une maladie infectieuse est au stade de pandémie lorsqu'elle est présente sur toute la planète, ce qui diffère de l'épidémie où elle est généralement restreinte à une région ou à un pays. **(Organisation mondial de la santé, 2020).**

La maladie à coronavirus (covid 19) est une maladie infectieuse due a un coronavirus qui a été découvert récemment. La plupart des personnes infectées par le virus responsable de la covid

19 présenteront une maladie respiratoire d'intensité légère à modérée et se rétabliront sans avoir besoin d'un traitement particulier. **(Organisation mondiale de la santé, 2020).**

- **Définitions de cas aux fins de la surveillance :**

Les définitions de cas sont basées sur les informations actuellement disponibles et peuvent être révisées à mesure que de nouvelles données s'accumulent. Les pays devront éventuellement adapter les définitions de cas en fonction de leur propre situation épidémiologique.

(Ndiaye, 2020).

- **Cas suspect (possible) :**

Un cas suspect concerne toute personne :

- Atteinte d'une maladie respiratoire aiguë (fièvre et au moins un symptôme de maladie respiratoire (toux, essoufflement) et n'ayant aucune autre étiologie qui explique pleinement la présentation clinique et des antécédents de voyage ou de résidence dans un pays, une zone ou un territoire déclarant une transmission locale de la maladie COVID-19 au cours des 14 jours précédant l'apparition des symptômes. **(Ndiaye, 2020).**

- Souffrant d'une maladie respiratoire aiguë et ayant été en contact avec un cas confirmé ou probable de COVID-19 au cours des 14 derniers jours avant l'apparition des symptômes. **(Ndiaye, 2020).**

- Atteinte d'une infection respiratoire aiguë sévère (fièvre et au moins un symptôme de maladie respiratoire (toux, essoufflement) et nécessitant une hospitalisation et sans autre étiologie qui explique pleinement la présentation clinique. **(Ndiaye, 2020)**

Les symptômes d'un cas suspecté varient d'une personne à l'autre :

- En population générale : asthénie inexpliquée, myalgies Inexpliquées, céphalées en dehors d'une pathologie migraineuse connue, anosmie ou hyposmie sans rhinite associée, agueusie ou dysgueusie. **(Piarroux et al., 2020).**

- Chez les personnes âgées de 80 ans ou plus : altération de l'état général, chutes répétées, apparition ou aggravation de troubles cognitifs, syndrome confusionnel, diarrhée, décompensation d'une pathologie antérieure. **(Piarroux et al., 2020).**

- Chez les enfants : tous les signes sous-cités en population générale, altération de l'état général, diarrhée ; fièvre isolée chez l'enfant de moins de trois mois. **(Piarroux et al., 2020).**

- Chez les patients en situation d'urgence ou de réanimation : troubles du rythme cardiaque récents, atteintes myocardiques aiguës, événement thromboembolique grave.

(Piarroux et al., 2020).

➤ **Cas probable :**

Cas suspect pour lequel le test de détection du 2019-nCoV n'est pas concluant¹ ou qui donne des résultats positifs aux tests de détection pan-coronavirus et sans arguments de laboratoire en faveur de la présence d'autres pathogènes respiratoires. **(Organisation mondiale de la santé, 2020).**

Un « cas probable » se rapporte à toute personne présentant des signes cliniques et des signes visibles en tomodensitométrie Thoracique évocateurs de Covid-19

(Piarroux et al., 2020).

➤ **Cas confirmé :**

Dont le laboratoire a confirmé la présence de virus par un examen microbiologique. Un Cas confirmé est une personne, symptomatique ou non, avec un résultat biologique confirmant l'infection par le SARS-CoV-2, par RT-PCR (reverse transcriptase polymérase Chain réaction) ou par sérologie dans le cadre d'un diagnostic de rattrapage. **(Piarroux et al., 2020).**

➤ **Cas contacte :**

Un contact est une personne répondant à l'un des critères suivants :

- prodigue directement des soins à des patients infectés par le 2019-nCoV, travaille avec des agents de santé infectés par le nouveau coronavirus, rend visite à des personnes Infectées par le 2019-nCoV ou se trouve dans leur environnement immédiat.

- travaille à proximité immédiate ou partage la même salle de classe qu'un patient infecté par le 2019-nCoV.

- voyage avec un patient infecté par le 2019-nCoV quel que soit le moyen de transport.

- a vécu sous le même toit qu'un patient infecté par le 2019-nCoV sur une période de 14 jours après l'apparition des symptômes chez ce patient. Ces définitions des cas sont susceptibles d'évoluer. **(Organisation mondiale de la santé, 2020).**

NB : Attention aux personnes vulnérables au coronavirus COVID-19 :

Personnes âgées de 70 ans et plus (même si les patients entre 50 ans et 70 ans doivent être surveillés de façon plus rapprochée).

Les patients aux antécédents (ATCD) cardiovasculaires : hypertension artérielle compliquées, antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de coronaropathie, chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque.

Les diabétiques insulino-dépendants non équilibrés ou présentant des complications secondaires à leur pathologie.

Les personnes présentant une pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser lors d'une infection virale.

Les patients présentant une insuffisance rénale chronique dialysée. Les personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise, médicamenteuses : sous chimiothérapie immunosupresseur, biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immunosuppressive.

Infection à VIH non contrôlé avec des $CD4 < 200 /mm^3$.

Greffe d'organe solide ou de cellules souche hématopoïétique récente.

Atteint d'hémopathie maligne en cours de traitement.

Un cancer métastasé.

Les femmes enceintes ne montrant pas de sur-risque ni pour la mère ni pour l'enfant.

Les personnes présentant une obésité morbide (indice de masse corporelle $\geq 40 kg/m^2$). (Organisation mondiale de la santé, 2020).

4. Voies de transmissions:**4.1. Gouttelettes :**

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires de diamètre $\geq 5-10 \mu m$ qui sont assez grosses pour être visible. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air. (Bonny, 2020).

Bien que le virus puisse survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale, un aérosol (mot composé à partir du grec air et du latin solution) est un mélange hétérogène de très petites particules (moins de 5µm de diamètre) ; invisibles à l'œil nu ; en suspension dans un gaz. Il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV2. (Med et al., 2020).

En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes ; les gouttelettes émis par une personne malade peuvent souiller les tasses ; les couverts ; les ordinateurs ; les téléphones portables les boutons d'ascenseur et les matériaux de travail ; les portières et les rampes d'escaliers. (Ndiaye et diatta, 2020).

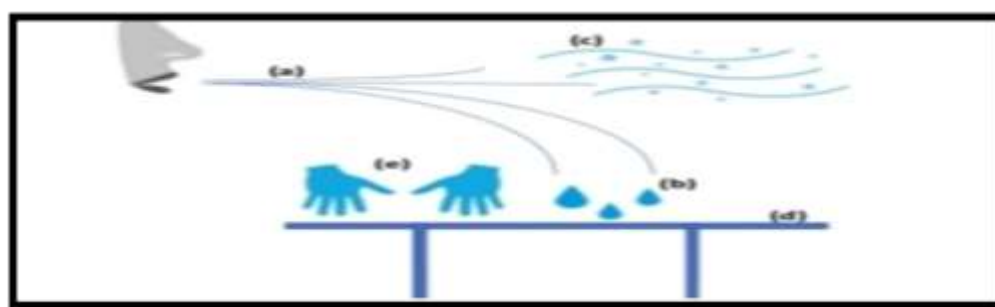


Figure 6 : Représentation schématique des modes de transmission. L'air expiré (a) envoie des gouttelettes (b) et des aérosols (c) dans l'environnement. Les gouttelettes peuvent se déposer sur des surfaces (par ex. une table (d)) où on pourra les ramasser sur les mains (e). Si on se touche ensuite le nez, la bouche ou les yeux, il peut y avoir une infection par contact. (Med et al., 2020).

4.2. Autres voies de transmission :

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

Le maintien de l'infection situé des CoV dans le milieu extérieur est largement dépendant des conditions environnementales (température ; hygrométrie ; PH ; environnement protéique....).il est classiquement de l'ordre de quelques heures ; mais peut atteindre quelque jours (études sur des CoV animaux). (El ouardy, 2020).

5. Mode d'action (mécanisme) :

5.1. Pénétration du virus dans la cellule hôte :

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2- une métalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 - pour rentrer dans la cellule hôte. Actuellement il est admis que le SARS-CoV-2 peut entrer dans les cellules de l'hôte via deux voies : la voie de l'endocytose par récepteur membranaire interposé (voie endosomale) et celle non endosomale (voie de la formation de la vésicule à double membrane). De ces deux voies, la voie endosomale apparaît particulièrement importante et est la plus étudiée. Dans la voie endosomale, l'endocytose clathrine-dépendante et le clivage enzymatique (par la cathepsine) de la protéine S représentent deux étapes critiques dans le processus d'entrée du virus et d'infection des cellules hôtes. **(Bonny et al., 2020).**

Bien étudiée chez le SARS-CoV-1, la liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire. Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (une protéase membranaire appelée protéase sérine transmembranaire ou «transmembranaire protéase serine 2 »qui est exprimée à la surface de la membrane plasmique avec l'ACE2) de la protéine S en deux sous-unités distinctes S1 et S2 ayant des fonctions différentes. La sous-unité S1 est impliquée (à travers son domaine de fixation au récepteur « receptor binding domain, RBD » dans la fixation de la protéine S à son récepteur membranaire ACE2 (au niveau de son résidu hydrate de carbone) tandis que la protéine S2 est responsable de la fusion de la membrane virale à la membrane de la cellule de l'hôte favorisant la formation d'une vésicule d'endocytose appelée « endosome » contenant le complexe virus-récepteur. **(Bonny et al .,2020).**

Dans le cas du SARS-CoV-2, l'ajout d'un site de clivage furine permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale et pourrait majorer le potentiel infectant du virus. De façon intéressante, en dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro. **(Bonny et al ., 2020).**

5.2. Cycle de réplication :

Le cycle de réplication des coronavirus a été largement étudié. Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux poly protéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymérase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication. Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales. La connaissance du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication. Nous proposons ici un bref tour d'horizon des principales stratégies antivirales proposées aujourd'hui comme traitement potentiel de la COVID-19. (Bonny *et al.* , 2020).

Le cycle de vie du SARS-CoV-2 comprend quatre étapes principales :

- l'attachement à la membrane plasmique de la cellule de l'hôte et la pénétration intracellulaire du virus :

Le cycle de vie du SARS-CoV-2 dans la cellule de l'hôte commence avec la fixation (attachement).(François *et al.*, 2020).

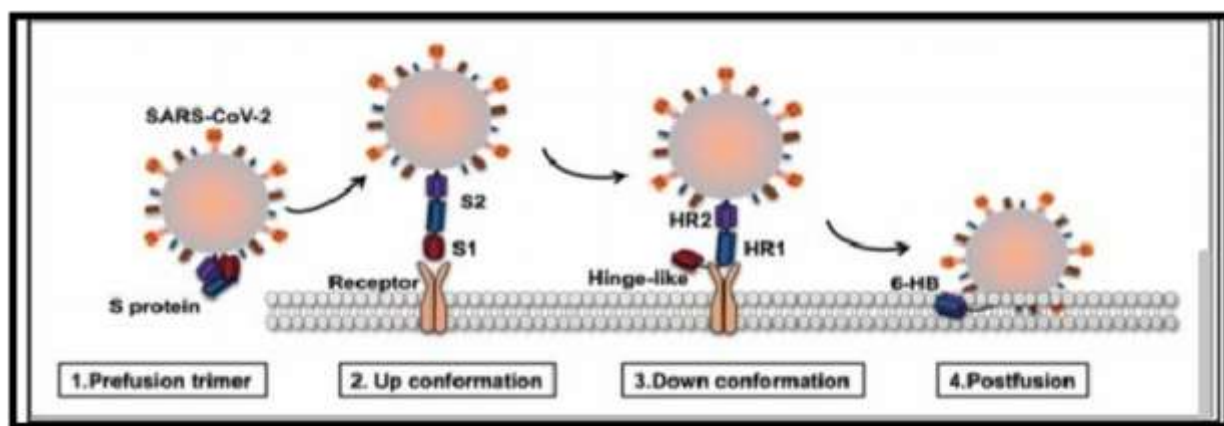


Figure 7:Processus d'attachement et de fusion du SARS-CoV-2 aux cellules cibles.

(Jallouli, 2021).

- Expression de la complexe enzymatique réplicase : Dans l'endosome, la protéine S du virus se détache, à cause du pH acide de l'endosome et de l'effet protéolytique des protéases intracellulaires, du récepteur ACE2, il s'ensuit l'activation de mécanismes de fusion de la

membrane virale avec celle de l'endosome et la libération subséquente de l'ARN génomique viral dans le cytoplasme cellulaire après protéolyse de la nucléocapside par les protéasomes.

(François *et al.*, 2020).

- Réplication et transcription de l'ARN viral Au niveau du cytoplasme : s'ensuit par la traduction du RNA du génome viral à polarité positive pour générer des réplicases à partir d'ORF1a/b. Les réplicases utilisent le génome viral comme Template pour générer d'autres génomes viraux (RNA à polarité négative). (François *et al.*, 2020).

- Assemblage et libération des virions : Les protéines virales (structurales et non structurales) et les ARN génomiques viraux vont être insérés dans le réticulum endoplasmique(RE) puis transférés dans le compartiment intermédiaire du RE et de l'appareil de Golgi (« Endoplasmic Reticulum Golgi Intermediate Compartment, ERGIC ») pour être assemblés en nouveaux virions ; ces derniers vont être transportés via des vésicules et libérés hors de la cellule par exocytose. (François *et al.*, 2020).

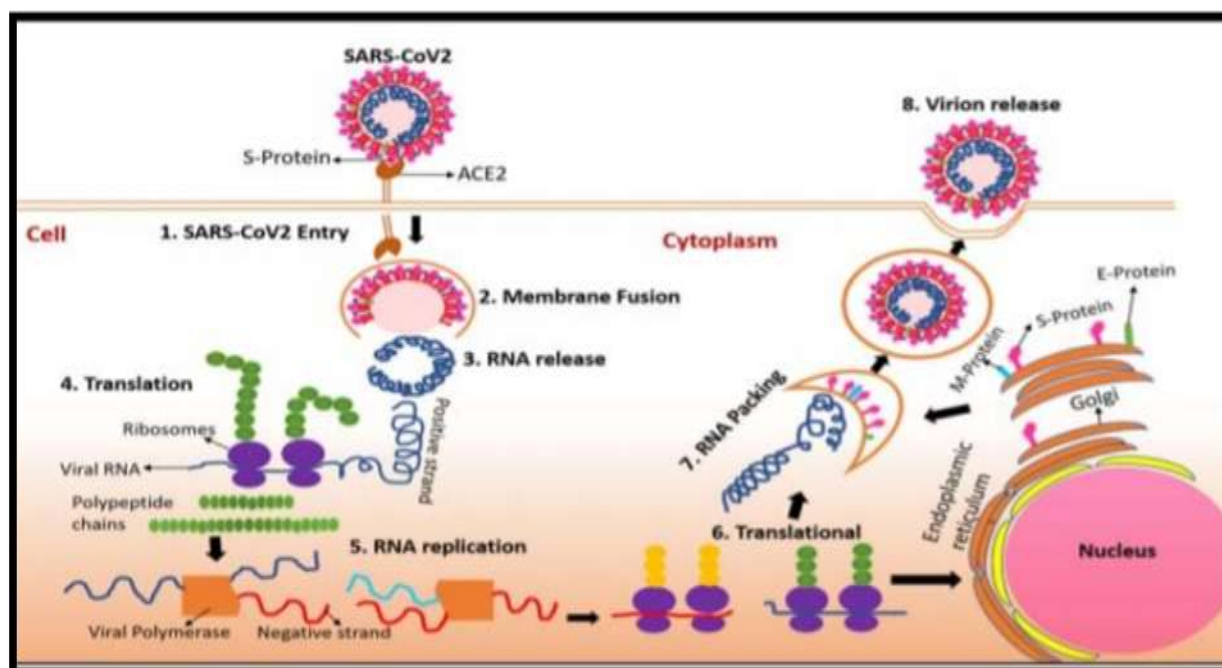


Figure 8: Cycle de réplication virale dans les cellules eucaryotes. (Jallouli, 2021).

6. Symptômes :

La majorité des personnes (80 %) qui ont été infectées par le SARS-Co-2 n'ont eu que de légers symptômes de rhinite ou un syndrome grippal léger ou modéré. Il pouvait y avoir en particulier une toux, une fièvre et une dyspnée. Cependant, des symptômes plus graves ont également été décrits dans ce contexte (16 à 32 %) comme la pneumonie ou le syndrome de

détresse respiratoire aigue (SDRA) qui sont présents majoritairement chez les personnes âgées, les patients présentant une immunodépression ou des comorbidités telles que le diabète, un cancer ou une maladie respiratoire chronique. **(Peyronnet et al., 2020).**

Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et radiologiques ont été décrites dans la population générale en premier par Huang et al. Chez des patients testés positifs au SARS-CoV-2. Dans leurs analyses sur 41 cas, 73 % étaient des hommes et l'âge moyen était de 49 ans. Les symptômes les plus courants au début de la maladie étaient la fièvre (98 %), la toux (76 %) la fatigue ou les myalgies (44 %), les expectorations (28 %) et les céphalées (8 %). Parmi ces cas 32 % ont développé un syndrome de détresse respiratoire aigue. Des anomalies ont été visualisées sur les scanners pulmonaires et il pouvait y avoir biologiquement une lymphopénie, une leucopénie et une thrombocytopénie. **(Peyronnet et al., 2020).**

Les mêmes descriptions cliniques ont été montrées dans d'autres études plus larges avec une fréquence des différents symptômes très variable allant par exemple de 43,8 % à 98,6 % pour la fièvre et étant d'environ 16 % pour les formes sévères avec notamment une pneumopathie. Certains patients pourraient être asymptomatiques mais l'incidence n'en est pas connue. L'estimation globale du taux de létalité (en incluant les personnes asymptomatiques et symptomatiques) semble être de l'ordre de 1 % mais ces estimations doivent être considérées avec précautions car les connaissances sur l'épidémie encore en cours sont limitées, et le taux de létalité est étroitement lié à la politique de dépistage des différents pays. Chez les enfants, le SARS-CoV-2 semblent être plus rarement identifié et la plupart d'entre eux présenteraient des symptômes bénins. **(Peyronnet et al., 2020).**

Les données de la littérature suggèrent que la période d'incubation serait d'environ 5 jours (entre 2 et 14 jours). La période de contagiosité pourrait précéder les symptômes. **(Peyronnet et al., 2020).**

7. Physiopathologie :

SARS-CoV2 est un virus à ARN simple brin, qui comprend une glycoprotéine de surface (spike) lui permettant de s'attacher spécifiquement sur le récepteur de l'enzyme de l'ACE2, récepteur cellulaire de l'hôte sensible, grâce à une interaction de haute affinité entre la protéine S virale et l'ACE2, lui permettant ainsi de pénétrer à l'intérieur des cellules de l'organisme. Ce récepteur est largement exprimé notamment au niveau de l'épithélium des voies aériennes et le parenchyme pulmonaire, ainsi qu'au niveau des cellules endothéliales vasculaire, du cœur, des reins et de l'intestin, des cellules gliales et des neurones du SNC. Le cycle de multiplication de

SARS-COV2 dans la cellule comporte les étapes de liaison, de pénétration et de décapsidation puis la synthèse des acides nucléiques et des protéines selon trois phases : précoce-immédiate, immédiate et tardive. Après la réplication du génome viral et la synthèse des protéines structurales, les virions sont assemblés et libérés par la cellule hôte avec lyse de celle-ci. (El Ouardy, 2020).

Presque tous les patients atteints de COVID-19 présentent une atteinte pulmonaire, comme en témoigne la radiographie pulmonaire, alors que des complications graves ne sont observées que dans un sous-groupe de patients. Bien que les études observationnelles aient fait état d'un âge plus avancé et de la présence de comorbidités comme facteurs de risque d'une sévérité accrue de la maladie chez les patients atteints de COVID-19. Des taux plus élevés de marqueurs inflammatoires dans le sang (y compris la protéine C- réactive, la ferritine et les dimères D-), une augmentation de la ratio des neutrophiles et lymphocytes et une augmentation des taux sériques de plusieurs cytokines inflammatoires et chimiokines. Les profils de cytokine systémique observés chez les patients atteints de COVID-19 sévère présentent des similitudes avec ceux observés dans les syndromes de libération de cytokine. (Aidel, 2019).

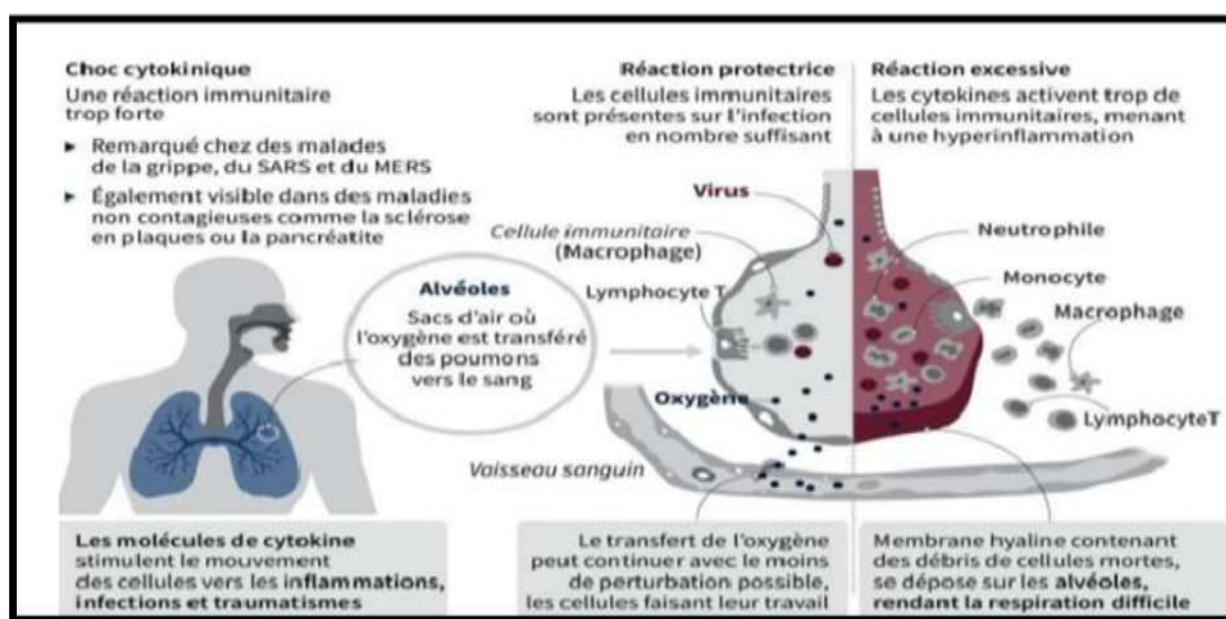


Figure 9: Montrant d'une façon générale une réaction immunitaire dans des conditions physiologiques et pathologiques lors de l'infection par le sars-cov 2. (Aidel .2019).

L'infection par le SARS-Cov-2 et la destruction des cellules pulmonaires déclenchent une réponse immunitaire locale, en recrutant des macrophages et des monocytes qui réagissent à l'infection, libèrent des cytokines et déclenchent des réponses immunitaires adaptatives

primaires aux cellules T et B. Dans la plupart des cas, ce processus est capable de résoudre l'infection. Cependant, dans certains cas, une réponse immunitaire dysfonctionnelle se produit, ce qui peut causer une pathologie pulmonaire grave. (Aidel .2019).

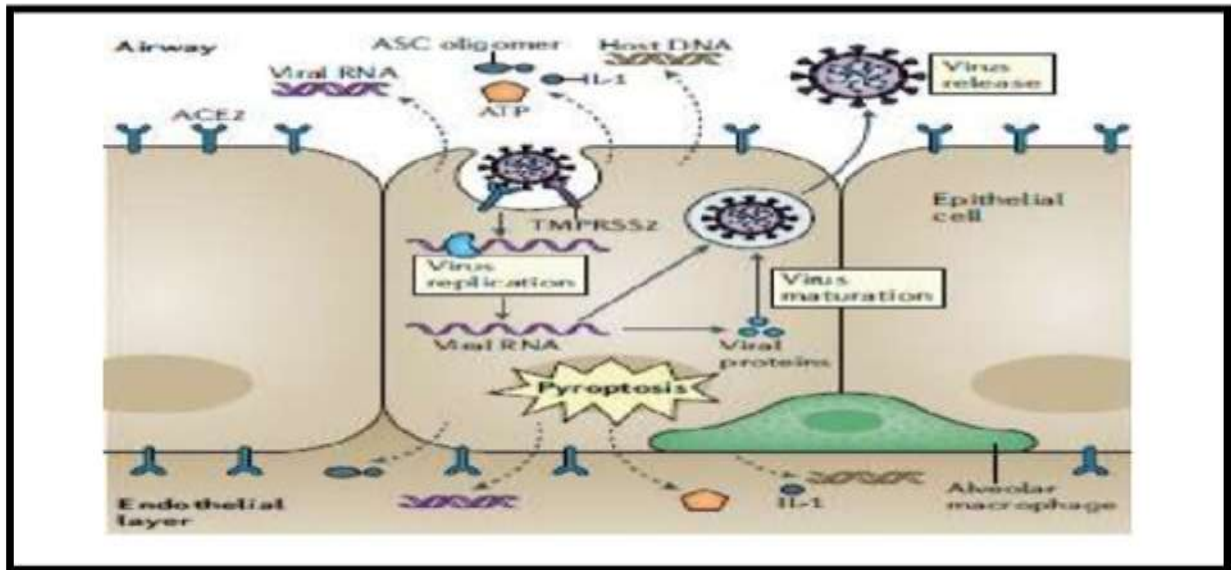


Figure 10: Lorsque le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) infecte les cellules exprimant les récepteurs de surface angiotensine- conversion de l'enzyme 2 (ACE2) et TMPRSS2. (Aidel .2019).

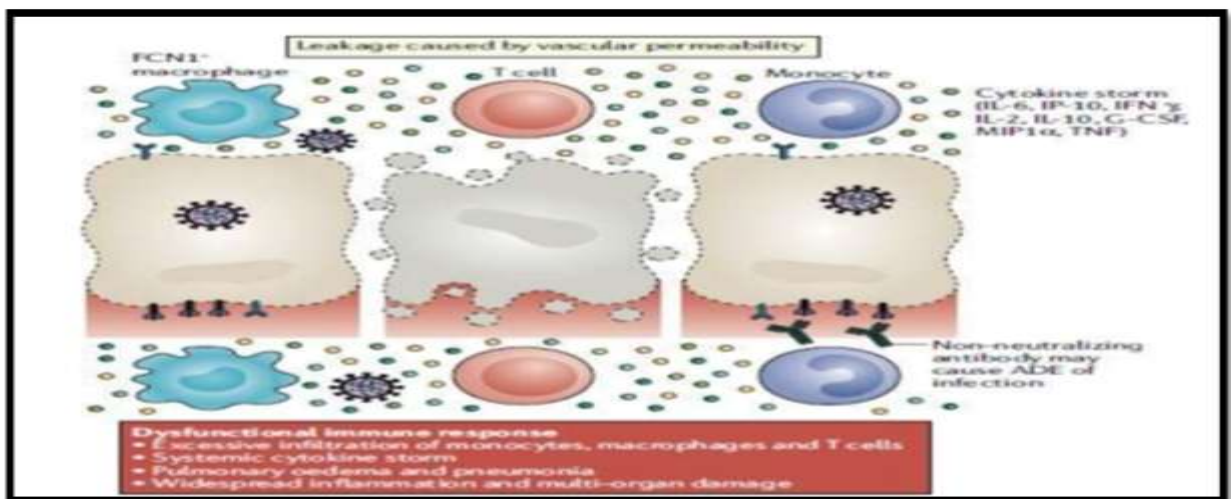


Figure 11: Réponse immunitaire dysfonctionnelle, Infiltration excessive de monocytes, de macrophages et de lymphocytes T, Tempête de cytokines systémiques, Œdème pulmonaire et pneumonie, Inflammation généralisée et lésions multi-organes. (Aidel .2019).

Les dommages dans le poumon par une sécrétion excessive de protéases et d'espèces réactives d'oxygène, en plus des dommages directs résultant du virus. Ensemble, ces effets se traduisent par des dommages alvéolaires diffus, y compris la desquamation des cellules alvéolaires, la formation de la membrane hyaline et l'œdème pulmonaire. (Aidel .2019).

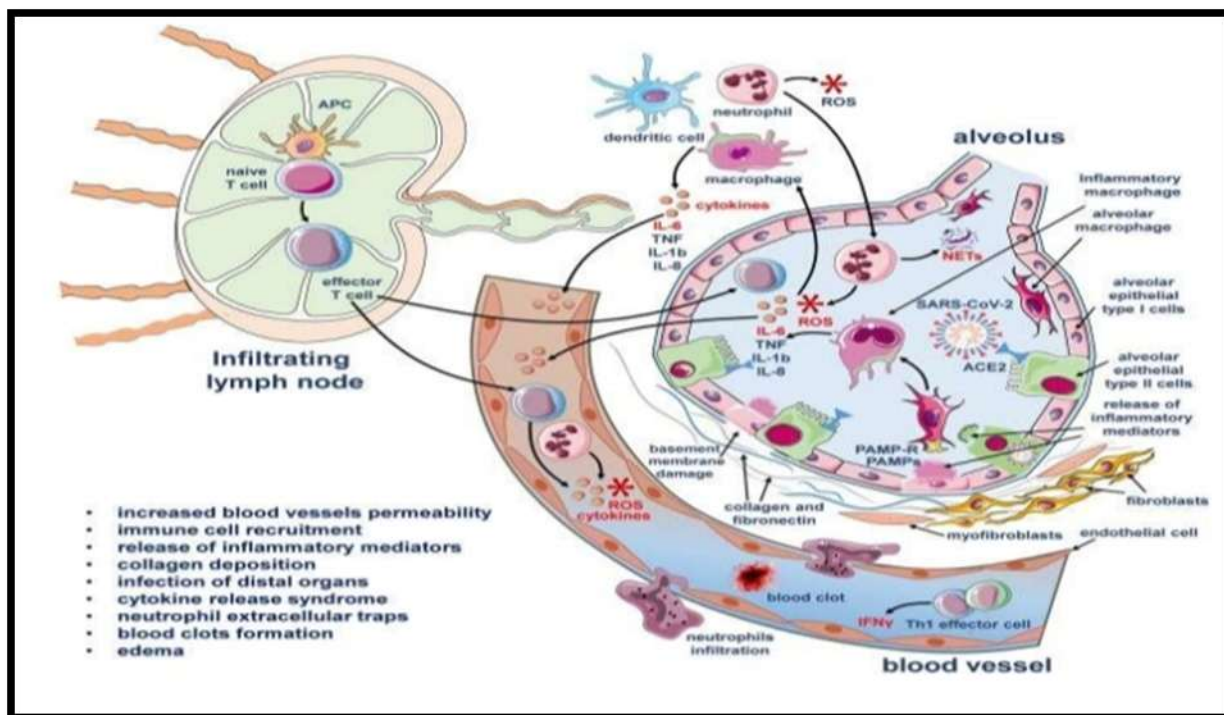


Figure 12: Le SARS-CoV-2 se reproduit dans les cellules épithéliales alvéolaires.

(Aidel .2019).

Une fois les virions libérés, ils peuvent infecter ou sont capturés par des macrophages, des cellules dendritiques et des neutrophiles. Dans le même temps, les cellules épithéliales endommagées produisent des alarmes, qui sont détectées par les cellules épithéliales et myéloïdes voisines. Tous ces événements entraînent la libération de cytokines pro inflammatoires. En raison de la haute perméabilité des vaisseaux pulmonaires dans des conditions inflammatoires, le SRAS-CoV-2 peut inséminer les tissus exprimant l'ACE2 à distance (intestin, rein, pancréas) et déclencher une explosion d'inflammation à des endroits éloignés. (Aidel .2019).

Cela limite l'efficacité de l'échange de gaz dans le poumon, ce qui entraîne des difficultés respiratoires et une baisse niveaux d'oxygène dans le sang. Le poumon devient également plus vulnérable aux infections secondaires. (Aidel .2019).

En plus des dommages locaux, la tempête de cytokine a également des effets d'ondulation à travers le corps. Des niveaux élevés de cytokines comme le TNF peuvent causer un choc septique et une défaillance multi-organes. Cela peut entraîner des dommages myocardiques et une défaillance circulatoire observée chez certains patients. **(Aidel .2019).**

Le nouveau coronavirus peut cibler l'hémoglobine, attaquer l'hème et acquérir la porphyrine. (Entre dans la composition de l'hémoglobine), Ils ont comparé les rôles biologiques de certaines protéines du nouveau coronavirus, les Résultats ont prouvé que certaines protéines virales pourraient se lier à la porphyrine et entrent en compétition avec le fer inhibant la fixation du fer et la Formation de l'Hème après avoir attaqué l'hème par certaines d'entre eux dissociant ainsi le fer à la porphyrine. L'attaque provoquera de moins en moins d'hémoglobine qui peut transporter de l'oxygène et du dioxyde de carbone, produisant des symptômes de détresse Respiratoire. Cette attaque du virus endommage de nombreux organes et tissus. **(Aidel .2019).**

Des lésions rénales aiguës (LRA) ont été signalées chez jusqu'à 25 % des patients gravement malades atteints d'une infection par le SRAS-Cov-2. L'IRA est associée à des taux de mortalité élevés dans ce contexte, surtout lorsque le traitement de remplacement rénal est nécessaire. Plusieurs études ont mis en évidence des changements dans les sédiments urinaires, y compris la protéinurie et l'hématurie, et des preuves d'excrétion urinaire du SRAS-Cov-2, suggérant la présence d'un réservoir rénal pour le virus. La physiopathologie de l'IRA associé au COVID-19 pourrait être liée à des mécanismes non spécifiques mais aussi à des mécanismes spécifiques au COVID tels que les lésions cellulaires directes résultant de l'entrée virale par le récepteur (ACE2) qui est fortement exprimée dans le rein, un système rénine-angotensineal dostérone déséquilibré, cytokines pro-inflammatoires induites par l'infection virale et les événements thrombotiques.**(Aidel .2019).**

La pneumonie COVID -19 semble avoir des caractéristiques distinctives par rapport a la pneumonie conventionnelle .il est évident que les patients a COVID -19 développent une réponse immunitaire incontrôlée et dérégulée, ce qui entraine une libération excessive de nombreuses cytokines et chimiokines inflammatoires tels que le TNF- α ; l'IL-6 et l'IL-8. La libération de ces molécules induit une image semblable au syndrome d'activation des macrophages, ce syndrome déclenche les cellules endothéliales ; les macrophages et les neutrophiles pour exprimer les facteurs tissulaires dans les poumons, qui a son tour initie et augmente encore la coagulopathie pulmonaire et thrombose micro vasculaire. L'IL-6 est un cytokine clé qui est nettement élevée dans les infections graves au COVID -19 et un activateur

clé de la coagulopathie en induisant l'expression du facteur tissulaire et en augmentant la production de fibrinogène et de plaquettes. **(Aidel .2019).**

Le cerveau exprime les récepteurs ACE2 (qui ont été détectés sur les cellules gliales et les neurones, ce qui en fait une cible potentielle de COVID-19). Des études antérieures ont démontré la capacité de SARS-COV à causer la mort neuronale chez les souris en vahissant le cerveau par le nez près de l'épithélium olfactif. Les patients atteints de SRAS-COV aigueront également démontré la présence du virus dans le liquide céphalorachidien. Le rôle de la barrière hémato-encéphalique pour contenir le virus et l'empêcher d'accéder aux tissus neuronaux doit être approfondi chez les patients diagnostiqués avec le COVID-19. De plus, les résultats comme une altération du sens de l'odorat ou une hyposmie chez un patient COVID-19 au stade précoce. Il est important de mentionner ici que les dommages cérébraux puissent compliquer une infection à COVID-19, il semble que c'est la dysrégulation généralisée de l'homéostasie causée par des dommages pulmonaires, rénaux, cardiaques et circulatoires qui s'avère fatale chez les patients atteints de COVID-19. **(Aidel .2019).**

Chapitre 02 :
**Les stratégies de
control et les tests
pour détecter la
maladie covid-19**

1. Caractéristiques cliniques de l'infection à SARS-CoV-2 :

1.1. Rappels des aspects cliniques:

- L'incubation est de 5,5 jours à 6,4 jours avec une médiane de 4 jours.
- Le délai d'admission en hospitalisation après le début des signes est de 6,5 jours à 8 jours.
- Plus de 80 % des cas sont des formes modérées, 14 % sont des formes graves.
- Le délai de survenue d'un syndrome de détresse respiratoire (SDRA) après le début des signes est de 9 jours.
- Les signes cliniques les plus fréquents sont : la fièvre, la toux, des myalgies et une asthénie. Des agueusies et des anosmies ont été récemment décrites. La diarrhée semble être retrouvée plus souvent chez les personnes âgées.
- La tomodensitométrie (TDM) thoracique identifie dans la quasi-totalité des cas des images bilatérales en verre dépoli ; de plus, des infiltrats parenchymateux ont été observés dans les formes intermédiaires et des syndromes de consolidations pulmonaires lobulaires et sous-segmentaires dans les formes réanimatrices en dehors de toute infection bactérienne ou fongique. **(Haut Conseil de la santé publique, 2020).**

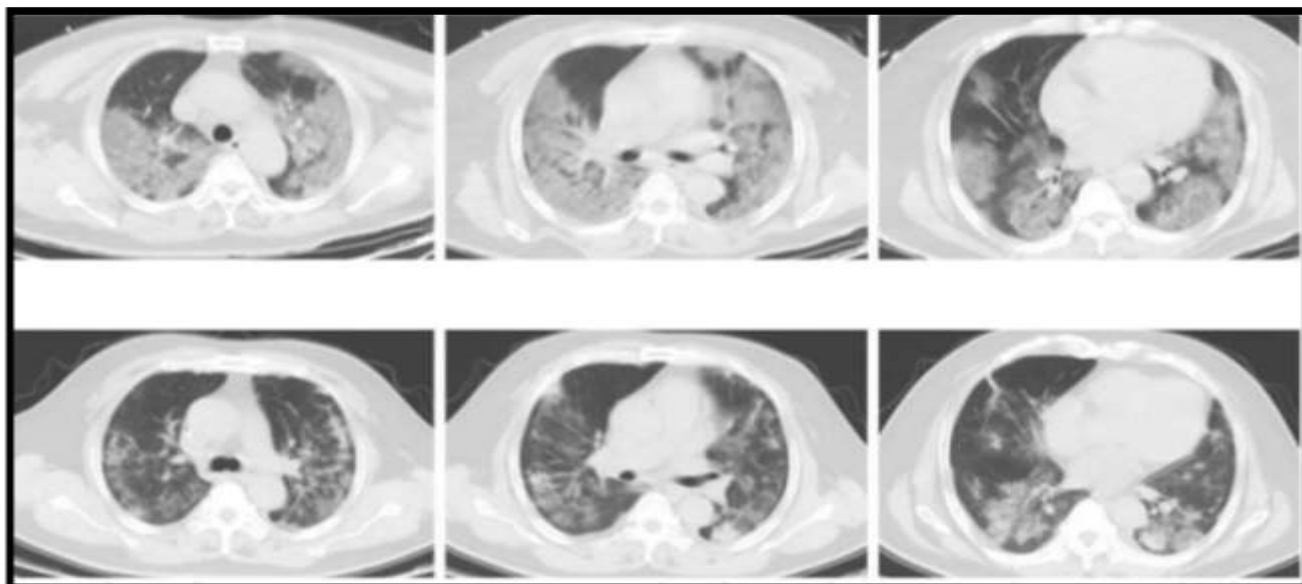


Figure 13:Images tomodensitométriques thoraciques d'un patient de 52 ans infecté par le roman 2019 Coronavirus (2019-nCoV) images de tomodensitométrie au jour 5 après l'apparition des symptômes. **(Haut Conseil de la santé publique 2020).**

- Sur le plan clinique, il existe différentes présentations :

→ Une présentation simple au cours de laquelle le virus reste indétectable dans le sang : formes asymptomatiques (pouvant être contagieuses), formes pauci-symptomatiques et pneumonies.

→ Des formes graves, d'emblée ou vers le 7^{ème} jour d'évolution, qui se traduisent par une atteinte parenchymateuse, un sepsis, des surinfections bactériennes ou fongiques. Dans ces formes graves, une virémie peut être mise en évidence, et on observe également une thrombopénie, une lymphopénie marquée et polynucléose à neutrophiles. **(Haut Conseil de la santé publique 2020).**

Tableau 1 : Classification des formes cliniques. (Société tunisienne de pathologie infectieuse, 2020).

Tableau 5: Classification des formes cliniques	
Forme pauci-symptomatique	Toux sèche légère, malaise, céphalées, douleurs musculaires. Sujets âgés et immuno-déficients : syndromes atypiques possibles
Forme légère	Pneumonie sans signe de sévérité (toux, dyspnée légère, FR<30cpm, SpO2>92%)
Forme modérée	Dyspnée, FR >30 cpm ou SpO2 ≤ 92%
Forme sévère	détresse vitale, défaillance d'organe

1.2. Le délai d'incubation de la maladie :

Le délai d'incubation est la période entre la contamination et l'apparition des premiers symptômes .Le délai d'incubation du coronavirus provoquant le COVID-19 est de 3 à 5 jours en général, il peut toutefois s'étendre jusqu'à 14 jours. Pendant cette période, le sujet peut être contagieux : il est porteur du virus avant l'apparition des symptômes ou à l'apparition de signaux faibles. **(Solidarité thérapeutique et initiatives pour la santé, 2020).**

1.3. Critères de diagnostic clinique de pneumonie en médecine ambulatoire :

L'évaluation bénéfices/risques des éventuels traitements spécifiques proposés nécessite que le diagnostic de pneumonie soit posé.

En contexte d'épidémie de COVID-19, ce diagnostic de pneumonie repose sur l'examen clinique, en connaissant ses limites, l'auscultation devenant anormale en cas d'aggravation avec composante alvéolaire. **(Haut Conseil de la santé publique, 2020).**

Les éléments d'orientation sont la présence d'une fièvre, d'une toux, de signes auscultatoires (localisés ou diffus) inconstants, d'une fréquence respiratoire supérieure à 20 cycles/min, d'une fréquence cardiaque supérieure à 100 battements/min et chez le sujet âgé, d'une altération brutale de l'état général. **(Haut Conseil de la santé publique, 2020).**

La recherche de ces signes cliniques doit être associée à l'identification de la date de début des symptômes, à la recherche de sensation de fièvre, d'autres signes respiratoires haut ou bas, de céphalées, myalgies, asthénie et de signes de décompensation d'une pathologie sous-jacente. **(Haut Conseil de la santé publique, 2020).**

Les signes suivants sont des indications d'hospitalisation :

- Polypnée (fréquence respiratoire > 24 cycles/min au repos).
- Oxymétrie de pouls (SpO₂) < 95% en air ambiant.
- Pression artérielle < 100 mmHg.
- Troubles de la vigilance.
- Altération brutale de l'état général ou de la vigilance chez le sujet âgé.

(Haut Conseil de la santé publique, 2020).

Tableau 2 : Principales caractéristiques cliniques des patients hospitalisés présentant une infection documentée à SARS-CoV. (Haut Conseil de la santé publique, 2020).

Tableau 1 : Principales caractéristiques cliniques des patients hospitalisés présentant une infection documentée à SARS-CoV.					
Référence	Chan J F-W et al. Lancet, 24/01/2020 [19]	Huang C et al. Lancet, 24/01/2020 [21]	Chen N et al. Lancet, 29/01/2020 [23]	Wang D et al. JAMA, 07/02/2020 [28]	Guan W-j et al NEJM 28/02/2020 [33]
Nombre de cas	6	41	99	138	1099
Type d'étude	Cluster familial	Étude prospective 6,5-8 j (du début à la dyspnée)	Étude rétrospective	Étude rétrospective	Étude rétrospective
Intervalle symptômes/admission	7 j (médiane)	-	-	7 j (médiane)	-
Fièvre	4/6	40 (98%)	82 (83%)	136 (98,6%)	> 38°C 221/1015 (21,8%)
Température (* C)	37,75 (médiane)	-	-	-	38,3 (médiane)
Toux	4/6	31 (76%)	81 (82%)	82 (59,4%)	745 (67,8%)
Dyspnée	-	22 (55%)	31 (31%)	43 (31,2%)	205 (18,7%)
Myalgies	-	18 (44%)	11 (11%)	48 (34,8%)	164 (14,9%)
Confusion	-	-	9 (9%)	-	-
Céphalées	-	3 (8%)	8 (8%)	9 (6,5%)	150 (13,6%)
Maux de gorge	-	-	5 (5%)	24 (17,4%)	153 (13,9%)
Rhinorrhée	-	-	4 (4%)	-	Congestion nasale 53 (4,8%)
Douleur thoracique	-	-	2 (2%)	-	-

1.4. Critères de gravité :

1.4.1. Critères d'alerte en hospitalisation :

- Température > 40°C.
- Fréquence respiratoire supérieur à 24 cycles/min.
- SpO2 < 90% en air ambiant ou oxygénorequérance > 3L/mn*.
- PaO2 < 70 mmHg sur gaz du sang artériel.
- PA systolique < 100 mmHg.
- Troubles de la vigilance.
- Lactates artériels > 2 mmol/L.
- Anomalies bilatérales à la radiographie ou au scanner thoracique.

* L'augmentation rapide des besoins en oxygène pour maintenir une saturation > 95% est un facteur de mauvais pronostic. **(Haut Conseil de la santé publique, 2020).**

1.4.2. Critères d'admission en réanimation ou en unité de surveillance continue :

Ces critères sont décrits dans le document « Doctrine Critères d'admission Soins critiques : décision D'admission des patients en unité de réanimation ou de soins critiques dans un contexte d'épidémie De COVID-19. CRAPS, ARS Île-de-France ».

Rappel : en situation dégradée, les critères médicaux retenus sont les suivants :

- Insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une suppléance respiratoire invasive ou non invasive (oxygénothérapie à haut débit, ventilation mécanique invasive).
- Insuffisance circulatoire aiguë (état de choc). **(Haut Conseil de la santé publique, 2020).**

1.5. Facteurs de risque d'évolution défavorable :

1.5.1. Caractéristiques démographiques :

L'âge est un facteur majeur d'évolution défavorable surtout à partir de 70 ans, La mortalité Augmente avec L'âge des patients. Les données publiées mettent en évidence une mortalité nulle

Avant l'âge de 9 ans, de 8% dans la classe d'âge 70-79 ans et 14,8% de décès dans la classe ≥ 8 ans. **(Haut Conseil de la santé publique, 2020).**

1.5.2. Comorbidités :

➤ selon les données de la littérature :

- Les personnes âgées de 70 ans et plus (même si les personnes âgées de 50 ans à 70 ans doivent être surveillées de façon plus rapprochée) ;
- les personnes avec antécédents (ATCD) cardiovasculaires: hypertension artérielle* compliquée, ATCD d'accident vasculaire cérébral ou de coronaropathie, de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV ;
- les diabétiques* non équilibrés ou présentant des complications ;
- les personnes présentant une pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser lors d'une infection virale ;
- les patients présentant une insuffisance rénale chronique dialysée ;

- les malades atteints de cancer évolutif sous traitement. (**Haut Conseil de la santé publique, 2020**).

➤ Malgré l'absence de données dans la littérature, en raison d'un risque présumé de COVID-19 grave compte-tenu des données connues pour les autres infections respiratoires, sont également considérées à risque de COVID-19 grave :

- les personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise :
 - médicamenteuse : chimiothérapie anticancéreuse, traitement immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie à dose immunosuppressive.
 - infection à VIH non contrôlée ou avec des CD4 < 200/mm³.
 - consécutive à une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques.
 - liée à une hémopathie maligne en cours de traitement.
- les malades atteints de cirrhose au stade B du score de Child Pugh au moins.
- les personnes présentant une obésité morbide (indice de masse corporelle (IMC) > 40 kgm⁻²) : par analogie avec la grippe A(H1N1) pdm09 mais aussi, en cas d'obésité avec IMC > 30 kgm⁻².
- un antécédent de splénectomie ou une drépanocytose homozygote en raison d'un risque accru de surinfection bactérienne.
 - S'agissant des femmes enceintes, compte tenu des données disponibles et considérant qu'elles sont très limitées, il est recommandé d'appliquer les mesures ci-dessous au troisième trimestre de la grossesse. (**Haut Conseil de la santé publique, 2020**).

Tableau 3 : Caractéristiques épidémiologiques démographiques et comorbidités sous-jacentes des patients avec n.cov 2019 confirmé. (Société tunisienne de pathologie infectieuse, 2020).

Variables	Total (N = 487)	Mild (N = 438)	Severe (N = 49)	P value
Age (years)	46 (19)	45 (19)	56 (17)	< 0.001
Sex				
Male	259 (53.2%)	223 (50.9%)	36 (73.5%)	0.003
Female	228 (46.8%)	215 (49.1%)	13 (26.5%)	
Occupation				
Agricultural worker	140 (28.7%)	122 (27.9%)	18 (36.7%)	< 0.001
Self-employed	219 (45.0%)	203 (46.3%)	16 (32.7%)	
Employee	82 (16.8%)	79 (18.0%)	3 (6.1%)	
Retired	38 (7.8%)	26 (5.9%)	12 (24.5%)	
Student	8 (1.6%)	8 (1.8%)	0 (0%)	
Smoking history				
Yes	40 (8.2%)	34 (7.8%)	6 (12.2%)	0.331
No	434 (89.1%)	391 (89.3%)	43 (87.8%)	
Unknown	13 (2.7%)	13 (2.7%)	0 (0%)	
Comorbidities				
Hypertension	99 (20.3%)	73 (16.7%)	26 (53.1%)	< 0.001
Diabetes	29 (6.0%)	22 (5.0%)	7 (14.3%)	0.009
Cardiovascular disease	11 (2.3%)	7 (1.6%)	4 (8.2%)	0.003
Malignancy	5 (1%)	3 (0.7%)	2 (4.1%)	0.025
Chronic liver diseases	22 (4.5%)	20 (4.6%)	2 (4.1%)	0.877
Chronic renal diseases	7 (1.4%)	5 (1.1%)	2 (4.1%)	0.101

2. Principes des stratégies de lutte anti-infectieuse associées à la prise en charge des patients en cas de suspicion d'infection par un nCoV :

Un travail important a été réalisé au cours des 20 dernières années sur la surveillance sanitaire participative (par ex. dans le contexte du virus Ebola) ainsi que le long des chaînes de valeur et sur les marchés des animaux (liés aux maladies animales à fort impact telles que la grippe aviaire et la peste porcine africaine) (Calba *et al.* 2016, Delabougliise *et al.*, 2015; Goutard *et al.*, 2015).

Il convient de promouvoir la collaboration et l'échange d'outils et de stratégies entre les disciplines et les pays. Un domaine d'intérêt clé dans le contexte du SWM Programme pour ces échanges interdisciplinaires est la cartographie et la caractérisation des chaînes de valeur des animaux sauvages ou de la viande provenant de ces animaux afin de développer des stratégies ciblées de réduction des risques (Baudon *et al.*, 2017).

Alors que le monde renforce les réponses de santé publique à la pandémie de COVID-19, les pays sont appelés à prendre des mesures décisives pour contrôler l'épidémie et à fournir les services et diagnostics nécessaires aux personnes qui en ont besoin. Les pays sont Invités à adopter une approche globale adaptée à leurs circonstances, le pilier central étant d'endiguer la pandémie. Cependant, comme dans toutes les épidémies aiguës, notamment lors d'une transmission par contact occasionnel entre deux personnes, il convient de s'assurer que la réponse s'appuie fermement sur les droits humains. **(Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida (ONUSIDA), 2020).**

Dans les pays où la lutte anti-infectieuse est insuffisante ou inexistante, il est essentiel de commencer par mettre en place dès que possible les *exigences minimales* pour prévenir les infections, tant au niveau national qu'au niveau des établissements, et de progresser vers le respect de toutes les composantes fondamentales de lutte anti-infectieuse en fonction des priorités locales OMS. **(Organisation mondiale de santé, 2020).**

Les stratégies de lutte anti-infectieuse visant à prévenir ou à limiter la transmission dans les établissements de santé sont les suivantes :

1. assurer le triage, l'identification précoce et le confinement (isolement des patients chez lesquels on suspecte une infection par un nCoV).
2. appliquer des précautions standard pour tous les patients.
3. prendre des précautions supplémentaires en fonction de la situation (précautions contre les gouttelettes et le contact et, le cas échéant, contre la transmission aérienne des agents pathogènes) pour les cas chez lesquels on suspecte une infection par un nCoV.
4. mettre en œuvre des mesures administratives.
5. appliquer des mesures environnementales et techniques de lutte contre les agents pathogènes. **(Benchikh et Benzaaza, 2020).**

1. Triage, identification précoce et confinement :

Le triage clinique comprend un système d'évaluation de tous les patients à l'admission permettant de détecter rapidement une éventuelle infection par le 2019-CoV et d'isoler immédiatement les patients chez lesquels on suspecte une telle infection dans une zone séparée des autres patients (confinement). Pour faciliter l'identification précoce des cas suspects d'infection par un nCoV, les établissements de santé doivent :

- encourager les agents de santé à examiner attentivement les signes cliniques évocateurs d'une infection ;
- mettre en place un poste de triage bien équipé à l'entrée de l'établissement de santé, avec du personnel qualifié ;
- instituer l'utilisation de questionnaires de dépistage répondant à la définition de cas actualisée
- poser des affiches dans les lieux publics pour rappeler aux patients symptomatiques d'alerter les agents de santé.

L'hygiène des mains fréquemment et soigneusement et la protection des voies respiratoires sont des mesures préventives essentielles à promouvoir. **(Benchikh et Benwaawa, 2020).**

2. Précautions standard à appliquer pour tous les patients

Les précautions standard comprennent l'hygiène des mains et la protection des voies respiratoires, l'utilisation d'un équipement de protection individuelle (EPI) en fonction de l'évaluation du risque, les pratiques de sécurisation des injections, la gestion sécurisée des déchets, la gestion adéquate du linge, le nettoyage de l'environnement et la stérilisation du matériel utilisé pour les soins aux patients. **(Jallouli, 2021).**

S'assurer que les mesures de protection des voies respiratoires suivantes sont appliquées :

- veiller à ce que tous les patients qui toussent ou éternuent le fassent dans un mouchoir couvrant le nez et la bouche ou dans leur coude.
- fournir un masque médical aux patients chez lesquels on suspecte une infection par le virus 2019-nCoV dans les salles d'attente/les zones publiques ou dans les salles de regroupement des patients.
- appliquer les mesures d'hygiène des mains après un contact avec des sécrétions respiratoires.
- Les agents de santé doivent appliquer les « 5 moments pour l'hygiène des mains » préconisées par l'OMS : avant de toucher un patient, avant toute procédure de nettoyage ou d'asepsie, après l'exposition à des liquides biologiques, après avoir touché un patient et après avoir touché l'environnement d'un patient.
- l'hygiène des mains peut être un lavage des mains par friction avec une solution hydroalcoolique ou avec de l'eau et du savon.

- la friction avec une solution hydroalcoolique est préférable si les mains ne sont pas visiblement souillées.

- lorsque les mains sont visiblement souillées, privilégier le lavage à l'eau et au savon.

- L'utilisation rationnelle, correcte et systématique des EPI contribue également à réduire la propagation des agents pathogènes. L'efficacité des EPI dépend fortement d'un approvisionnement adéquat et régulier, de la formation du personnel, de l'hygiène des mains et du comportement humain à cet égard.

- Il est important de s'assurer que les procédures de nettoyage et de désinfection de l'environnement sont correctement et systématiquement suivies. Le nettoyage en profondeur des surfaces avec de l'eau et un détergent et l'application de désinfectants couramment utilisés dans les hôpitaux (comme l'hypochlorite de sodium) sont des procédures efficaces et suffisantes. Les dispositifs et équipements médicaux, le linge, les ustensiles de restauration et les déchets médicaux doivent être gérés conformément aux procédures sécurisées de routine. **(Jallouli, 2021).**

3. Mise en œuvre de précautions supplémentaires en fonction de la situation :

3.1. Précautions contre le contact et les gouttelettes :

- En plus de la précaution standard, chacun, y compris les membres de la famille, les visiteurs et les agents de santé, doit prendre des précautions contre le contact et les gouttelettes avant d'entrer dans les chambres où sont admis des cas suspects ou confirmés d'infection par le nCoV.

- les patients doivent être placés dans des chambres individuelles correctement ventilées. Pour les chambres situées dans les services généraux avec ventilation naturelle, on considère qu'une ventilation de 60 l/s par patient est suffisante.

- lorsqu'il n'y a pas de chambres individuelles disponibles, les patients chez lesquels on suspecte une infection par un nCoV doivent être regroupés.

- les lits des patients doivent être placés à au moins un m les uns des autres, qu'il y ait suspicion d'infection à nCoV ou non.

- dans la mesure du possible, il convient de désigner une équipe d'agents de santé pour s'occuper exclusivement des cas suspects ou confirmés afin de réduire le risque de transmission.

- les agents de santé doivent porter un masque médical (pour obtenir des précisions).

- les agents de santé doivent porter une protection oculaire (lunettes de protection) ou une protection faciale (écran facial) pour éviter la contamination des muqueuses.

- les agents de santé doivent porter une blouse propre, non stérile, à manches longues.

- les agents de santé doivent également porter des gants.

- le port de bottes, combinaison et tablier n'est pas requis pour les soins ordinaires.

- après avoir prodigué des soins aux patients, il convient d'enlever et de jeter les EPI de manière appropriée et de se laver les mains conformément à la procédure. (Un nouvel EPI est nécessaire entre chaque patient).

- le matériel médical doit être à usage unique et jetable ou propre à chaque patient (par ex : stéthoscope, brassard de tensiomètre, thermomètre). Si le matériel doit être partagé entre les patients, il est nécessaire de le nettoyer et de le désinfecter entre chaque utilisation pour chaque patient. (par . ex. en utilisant de l'alcool éthylique à 70 %).

- les agents de santé doivent éviter de se toucher les yeux, le nez ou la bouche avec un gant potentiellement contaminé ou sans gants.

- il faut éviter de déplacer et de transporter les patients hors de leur chambre ou de la zone où ils sont confinés, sauf nécessité médicale. Il convient d'utiliser un équipement de radiologie et/ou tout autre matériel de diagnostics portatifs. Si un patient doit être transporté, utiliser des itinéraires prédéterminés pour réduire au minimum l'exposition du personnel, des autres patients et des visiteurs, et poser un masque médical sur le visage du patient.

- s'assurer que les agents de santé qui transportent les patients appliquent les mesures d'hygiène des mains et portent un EPI approprié comme décrit dans cette section.

- informer le service d'accueil des patients des précautions à prendre dès que possible avant l'arrivée des patients.

- nettoyer et désinfecter systématiquement les surfaces avec lesquelles les patients sont en contact.

- limiter le nombre d'agents de santé, de membres de la famille et de visiteurs en contact avec un cas probable ou confirmé d'infection par le 2019-nCoV.

- tenir un registre de toutes les personnes entrant dans la chambre d'un patient, y compris le personnel et les visiteurs. **(Jallouli, 2021).**

3.2. Précautions à prendre pour les actes générant des aérosols :

Certains actes générant des aérosols ont été associés à un risque accru de transmission des coronavirus (SARS-CoV et MERS-CoV), comme l'intubation trachéale, la ventilation non invasive, la trachéotomie, la réanimation cardio-respiratoire, la ventilation manuelle avant intubation et la bronchoscopie.

Lors des actes générant des aérosols, veiller à ce que les agents de santé :

- réalisent ces actes dans une pièce suffisamment ventilée—c'est-à-dire une ventilation naturelle avec un débit d'air d'au moins 160 l/s par patient—ou dans une pièce à pression négative avec au moins 12 renouvellements d'air par heure et une direction contrôlée du flux laminaire dans le cas d'une ventilation mécanique.

- portent un masque de protection respiratoire au moins aussi efficace qu'un masque certifié N95 par le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) des États-Unis d'Amérique, conforme à la norme FFP2 de l'Union européenne (UE) ou équivalent. Lorsqu'ils portent un masque de protection respiratoire jetable, les agents de santé doivent toujours effectuer un contrôle d'étanchéité. Noter que si le porteur est barbu, cela peut empêcher l'ajustement correct du masque :

- portent une protection oculaire (lunettes ou écran facial).
- portent une blouse propre, non stérile, à manches longues et des gants. Si les blouses ne sont pas résistantes aux fluides, les agents de santé doivent porter un tablier imperméable pour les actes impliquant de grands volumes de fluide susceptible de pénétrer dans la blouse.
- limitent le nombre de personnes présentes dans la salle au strict minimum nécessaire pour les soins et l'aide requise pour le patient. (El ouardy, 2020).

4. Mesures administratives :

Les mesures administratives et les politiques de lutte contre la transmission des infections à 2019-nCoV dans les établissements de santé comprennent, sans s'y limiter : la mise en place d'infrastructures et d'activités de lutte contre l'infection sur le long terme ; la formation des personnes en charge des patients ; l'élaboration de politiques d'identification précoce des infections respiratoires aiguës potentiellement causées par le 2019-nCoV ; l'accès rapide à des tests en laboratoire pour l'identification de l'agent étiologique ; la prévention de la surpopulation dans l'établissement, en particulier dans les services d'urgence ; l'aménagement de zones d'attente réservées aux patients symptomatiques ; l'isolement approprié des patients hospitalisés

; un approvisionnement suffisant en EPI ; le respect des politiques et des procédures de lutte contre l'infection. **(Organisation mondiale de santé, 2020).**

4.1. Mesures administratives concernant les agents de santé :

- dispenser une formation adéquate aux agents de santé.
- assurer un ratio patient/personnel adéquat.
- établir une procédure de surveillance des infections respiratoires aiguës potentiellement causées par le nCoV chez les agents de santé.
- s'assurer que les agents de santé et le public comprennent l'importance de consulter rapidement.
- surveiller le respect des précautions standard par les agents de santé et mettre en place des mécanismes d'amélioration si nécessaire. **(El ouardy, 2020).**

5. Mesures environnementales et techniques :

Ces mesures concernent l'infrastructure de base de l'établissement de santé. Elles visent à garantir une ventilation adéquate dans tous les services de l'établissement de santé ainsi qu'un nettoyage approprié de l'environnement.

De plus, les patients doivent être espacés les uns des autres d'au moins un mètre. Cet espacement des patients et une ventilation adéquate peuvent contribuer à réduire la propagation de nombreux agents pathogènes dans l'établissement de santé. **(Organisation mondiale de santé, 2020).**

Veiller à ce que les procédures de nettoyage et de désinfection soient correctement et systématiquement suivies. Le nettoyage des surfaces avec de l'eau et un détergent et l'application de désinfectants couramment utilisés dans les hôpitaux (comme l'hypochlorite de sodium) sont des procédures efficaces et suffisantes. Le linge, les ustensiles de restauration et les déchets médicaux doivent être gérés conformément aux procédures sécurisées habituelles. **(El ouardy, 2020).**

3. Priorisation des tests diagnostiques:

Avertissement : ces recommandations doivent être adaptées selon la disponibilité des tests (Tension d'approvisionnement en réactifs à l'échelle internationale) et aux capacités de réalisation locale Du diagnostic virologique.

- a)** La réalisation des tests diagnostiques est prioritaire lorsque les critères suivants sont identifiés :

- Critères liés à la gravité des tableaux cliniques :
 - patients présentant une symptomatologie respiratoire hospitalisés en réanimation (SDRA notamment).
 - patients avec des symptômes évocateurs de COVID-19 hospitalisés pour pneumopathie hypoxémiante.
 - suivi de l'excrétion virale chez les patients graves de réanimation afin de guider le traitement.
- Personnel de santé avec symptômes évocateurs de COVID-19.
- Critères liés à une situation :
 - patient hospitalisé pour une autre cause et devenant symptomatique (toux ou fièvre ou dyspnée).
 - donneurs d'organes, tissus ou de cellules souches hématopoïétiques.
 - exploration d'un foyer de cas possibles (en particulier en collectivités de personnes âgées). Au sein de ce type de collectivité se limiter à 3 tests par unité.
 - femmes enceintes symptomatiques en particulier au cours des deuxièmes et troisièmes trimestres de la grossesse.
- Critères liés à la présence de comorbidité :
 - personnes à risque de formes graves comme définies ci-dessus et présentant des symptômes évocateurs de COVID-19, et ce, tant que la situation locale le permet. **(Haut Conseil de la santé publique, 2020).**

b) Ne sont pas des indications prioritaires :

- l'exploration de cas possibles en EHPAD une fois que le diagnostic a été porté chez 3 résidents.
- l'existence de symptômes évocateurs de COVID-19 chez une personne vivant en contact rapproché avec une personne à risque de forme grave de COVID-19.
- les pneumopathies chez les personnes âgées de plus de 50 ans sans critères de gravité ni autre comorbidité. **(Haut Conseil de la santé publique, 2020).**

c) Ne sont plus des indications de diagnostic de COVID-19 par RT-PCR :

- les formes pauci symptomatiques de COVID-19.
- les personnes contact, symptomatiques ou non, d'un cas de COVID-19 confirmé.
- suivi virologique (monitoring) chez des personnes atteintes de COVID-19 (hors formes graves en réanimation).
- le dépistage chez une personne contact rapproché, symptomatique ou non, d'un cas de COVID-19 symptomatique.

De plus, la recherche de SARS-CoV-2 n'est pas indiquée chez les personnes décédées (avis HCSP du 24 mars 2020 relatif à la prise en charge du corps d'un patient cas probable ou confirmé COVID19). (**Haut Conseil de la santé publique,2020**).

4. Comment procède-t-on au test de la COVID-19? :

Le Laboratoire de santé publique du Centre de contrôle des maladies de la Colombie-Britannique a élaboré des directives à l'intention des laboratoires pour les tests de diagnostic de la COVID-19. Si votre fournisseur de soins de santé soupçonne que vous êtes porteur du nouveau coronavirus, il prendra des dispositions pour vous faire passer des tests.

Le test peut être réservé aux patients qui présentent des symptômes (fièvre, toux ou difficulté à respirer) et qui ont voyagé récemment ou ont eu des contacts physiques étroits et prolongés avec une personne atteinte ou probablement atteinte.

Le test de dépistage de la COVID-19 est un prélèvement naso-pharyngé ou de la gorge effectué au moyen d'écouvillons. (**Centre de contrôle des maladies de la Colombie-Britannique 2020**).

5. Méthodes de détection du SARS-CoV-2 :

a) La « Polymerase Chain Reaction » ou PCR :

La méthode diagnostique de choix du SARS-CoV-2 est la détection génomique par une méthode de biologie moléculaire (Reverse Transcription- Polymérase Chain Réaction ou RT-PCR) dans les prélèvements respiratoires, de préférence sur un frottis nasopharyngé. La RT-PCR est hautement spécifique avec une sensibilité variante entre 95% et 97%.(**Jallouli, 2021**).

La recherche du virus dans les selles pourrait présenter un intérêt chez certains patients. En effet, des études ont démontré que les résultats de RT-PCR réalisées sur des prélèvements respiratoires sont restés négatifs alors que ceux des frottis rectaux étaient positifs. (Jallouli, 2021).

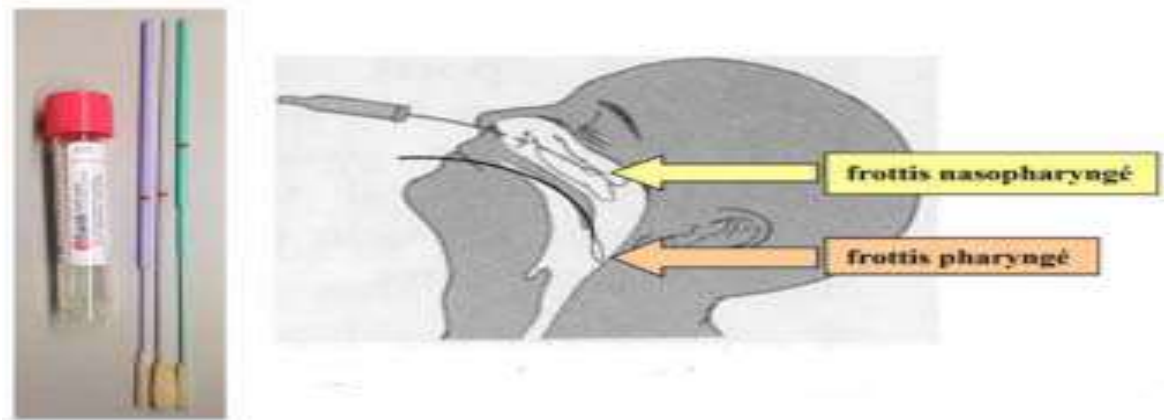


Figure 14: Ecouvillon et sites des prélèvements respiratoires pour RT-PCR. (Jallouli,2021).

b) Tests sérologiques :

Une autre méthode de diagnostic consiste à détecter les anticorps IgM et IgG dirigés spécifiquement contre le SARS-CoV-2, soit par des tests rapides immuno-chromatographiques, soit par des méthodes classiques immuno-enzymatiques.[56] La séroconversion est rapide, les IgM étant détectables, le plus souvent, dès le début des symptômes et les IgG, 10 à 14 jours plus tard. Ces méthodes sont complémentaires à la RT-PCR dans la mesure où elles permettent de diagnostiquer des infections à un stade plus tardif, à un moment où le virus ne serait plus présent au niveau du nasopharynx. (Jallouli,2021).

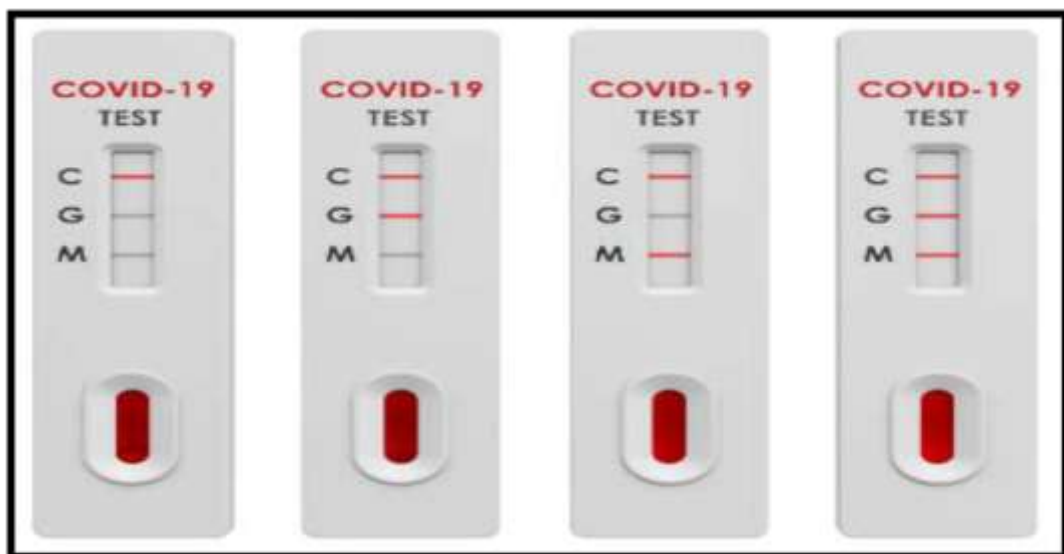


Figure 15: Détection qualitative des IgG et des IgM du SARS-CoV-2 (Test sérologique rapide).
(Jallouli, 2021).

c) Tests rapides antigéniques :

Le principe repose en général sur l'immuno chromatographie avec une lecture qui peut être soit manuelle soit automatisée. Leur principal avantage est le délai de rendu des résultats (environ 10-15 minutes). Cependant, avec une sensibilité de moins de 70 %, les performances de certains tests de détection d'antigène sont inférieures à celles de la PCR. Ces tests peuvent être néanmoins envisagés dans une stratégie de dépistage des individus contagieux (avec une excrétion virale importante) et pour diagnostiquer plus tôt les clusters. (Jallouli, 2021).

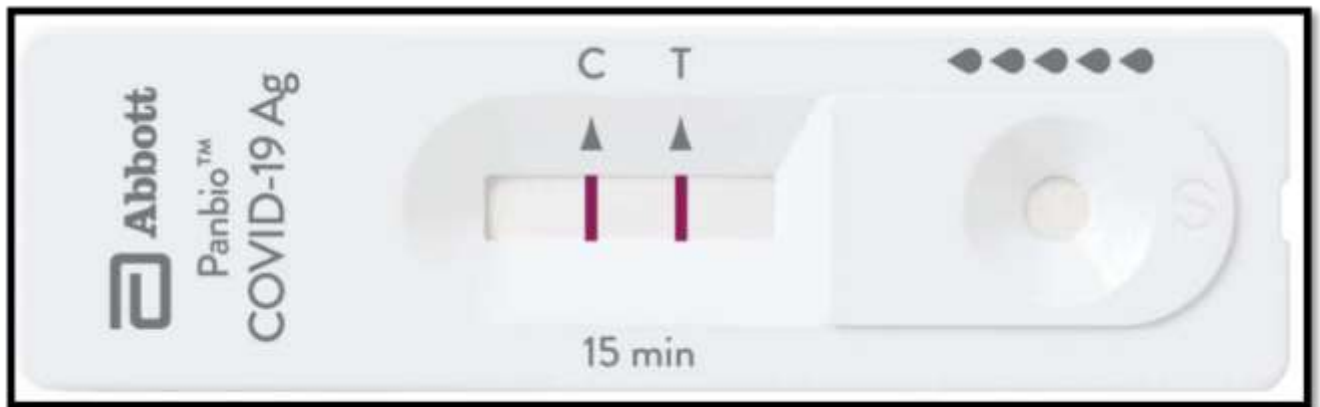


Figure 16: Exemple de test rapide antigénique. (Jallouli, 2021).

**Chapitre 03 :
Le Traitement et
les nouveaux
variant de Covid-
19**

1. Thérapies antivirales

À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement antiviral dont l'efficacité a été confirmée contre SARS-COV-2. Les travaux issus des précédentes épidémies du SRAS, du MERS et d'autres virus grippaux fournissent un repère inestimable pour les options thérapeutiques chez les patients atteints de COVID-19. Ces options thérapeutiques sont essentiellement des médicaments antiviraux. Bien que ces médicaments antiviraux soient prometteurs dans le traitement de COVID-19, une surveillance de leur tolérance et de leur résistance est nécessaire. En effet, ces médicaments peuvent être à l'origine d'effets indésirables potentiellement graves pour le malade, et une mutation potentielle du coronavirus peut conduire à la résistance aux médicaments. **(Troare et al., 2020).**

La connaissance de cycle viral de SARS COV-2 permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication. Les principales stratégies antivirales proposées comme traitement potentiel de la COVID-19 sont : **(Bonny et al ., 2020).**

1.1. Chloroquine (CQ) et hydroxychloroquine (HCQ) :

Il est admis que l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE2) est un récepteur fonctionnel du SRAS-COV qui peut faciliter l'entrée du virus dans les cellules de l'hôte en se liant à la protéine de pointe (S) du virus ; le blocage de cette liaison permet de traiter l'infection virale par le SRAS-CoV-2. **(Bonny et al ., 2020).**

La chloroquine est une 9- amino quinoléine ayant également des effets antiviraux à large spectre ; il est utilisé contre le paludisme ; la chloroquine peut inhiber la fusion de l'ACE2 et du virus aux stades d'entrée et de post-entrée ; Outre l'activité antivirale, la chloroquine a une activité de modulation immunitaire, qui peut renforcer synergiquement son effet antiviral. Il est très efficace dans le contrôle de l'infection au le SRAS-COV-2. Son efficacité a été évaluée chez des patients humains souffrant de Covid-19 , chez 100 patients COVID-19, les résultats ont démontré une supériorité des sels de chloroquine par rapport au traitement témoin, en inhibant l'exacerbation de la pneumonie, en améliorant l'imagerie pulmonaire, en favorisant la clairance du virus et en raccourcissant la durée d'évolution de la maladie. Cependant, il est primordial de surveiller la tolérance de cette molécule. . **(Troare et al., 2020).**

L'hydroxychloroquine, est un dérivé de la chloroquine (4-aminoquinoléine) est également un antipaludique. Il est mieux toléré, donc préférable et plus utilisé que la chloroquine ; L'hydroxychloroquine pourrait empêchant les étapes d'entrée et de sortie du virus SARS-CoV-2 dans les cellules stoppant ainsi efficacement sa réplication et sa propagation comme option

thérapeutique de Covid-19. C'est un immunomodulateur largement utilisé dans le traitement des maladies immunitaires rhumatismales telles que la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé. In vitro, elle a présenté une action inhibitrice supérieure à celle de la chloroquine contre le SRAS-COV-2.. (Troare *et al.*, 2020).

L'administration d'hydroxychloroquine, en association avec de l'azithromycine (un macrolide susceptible d'allonger l'espace), sont révélées efficaces contre le SRAS-Cov-2 car il résulte une réduction/disparition de la charge virale, et donc, potentiellement, du risque de contagiosité. (Aidel, 2020).

➤ Modes d'action

- Inhibition de l'endocytose et Alcalinisation des Lysosomes :

Parmi les effets chloroquinés contre le SRAS-Cov-2 est : la diminution générale de la capacité des cellules à effectuer une endocytose à médiation clathrine et la prévention de la fusion endosome-lysosome ce qui permet d'empêcher le recyclage des récepteurs membranaires, qui est jugé nécessaire pour l'entrée cellulaire du SRAS-Cov-2. La chloroquine est une base faible qui s'accumulent dans les endosomes et les lysosomes entraîne une augmentation du pH lysosomal inhibant ainsi la glycosylation .l'acidification endosomique induite par la chloroquine est susceptible aussi de modifier l'événement de fusion pH dépendant entre les vésicules et les lysosomes retardant le virus dans les endosomes. (Aidel, 2020).

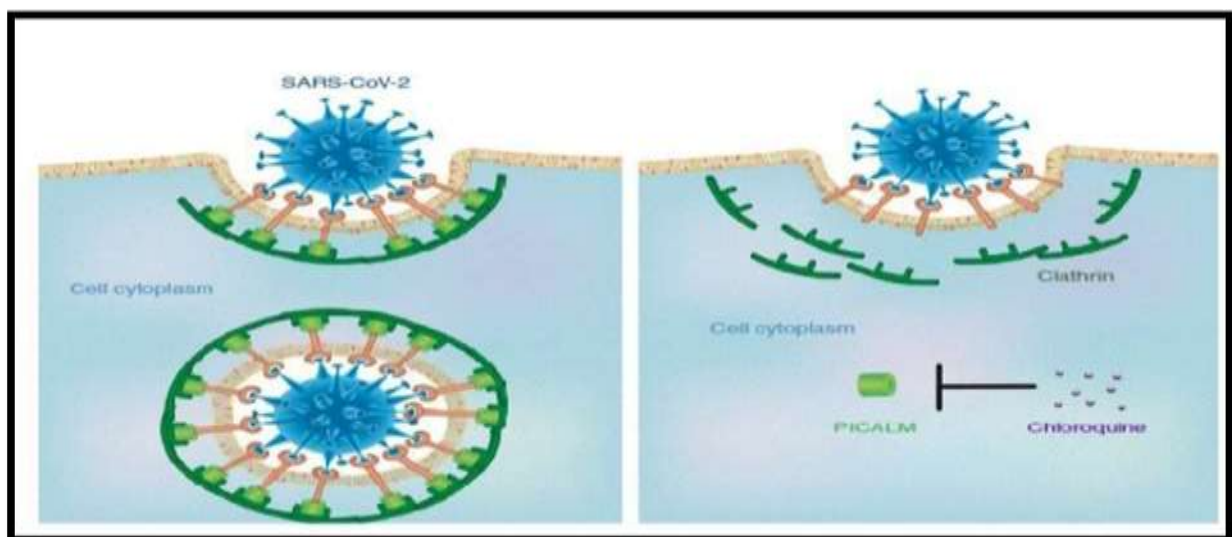


Figure 17: Mécanisme potentiel par lequel la chloroquine exerce des effets thérapeutiques contre le covid-19 (Aidel, 2020).

- Le rôle du Zinc dans l'inhibition du RdRp :

La chloroquine augmente l'absorption de zinc dans les cellules et stimule son accumulation intracellulaire. Les ions Zn^{2+} inhibent : la transcription des ARNms viraux ; l'activité de la sous unité nsp12 RdRp du SRAS-COV ; l'activité de la sous unité nsp14 qui est chargée de la correction des erreurs de transcription pendant l'élongation en entament des liaisons avec elle et changeant sa conformation perdant ainsi sa fonction correctrice. (Aidel, 2020).

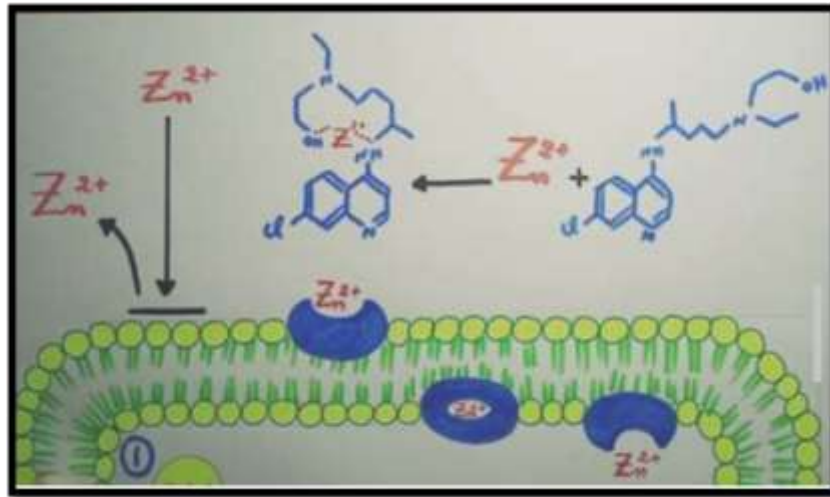


Figure 18: Schéma simplifié montrant la fonction ionophore de l'hydroxychloroquine. (Aidel, 2020).

-Inhibition de transcription virale en se liant aux nucléotides Uracil et Adénine. (Aidel, 2020).

Le mécanisme d'action de l'hydroxychloroquine vis-à-vis le SARS-COV-2. consiste à 1- Lier 1- l'élément final Cl du HCQ par des moyens ioniques à des groupes phosphatés adjacents du nucléotide uracile. (Aidel, 2020).

2- Former une liaison intermoléculaire à l'hydrogène d'un groupe NH du HCQ à un élément oxygène ouvert de l'uracile. (Aidel, 2020).

3- Lier le groupe final OH du HCQ par des moyens ioniques avec des groupes phosphatés adjacents du nucléotide adénine (Aidel, 2020).

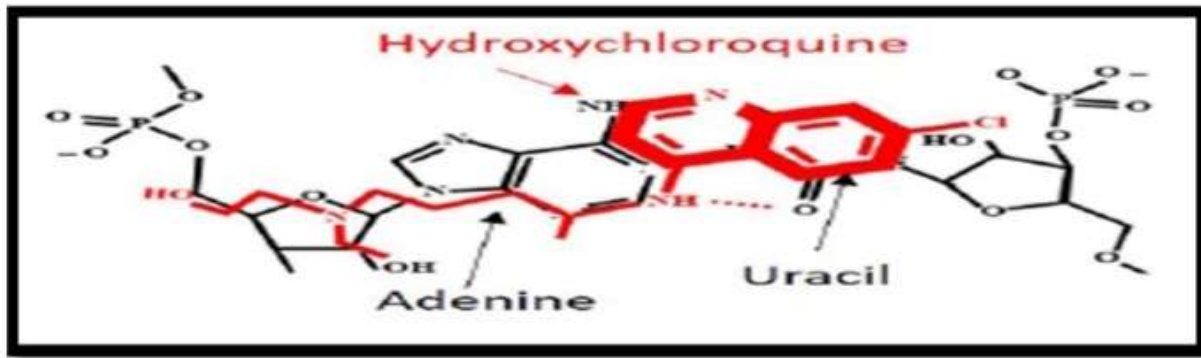


Figure 19: Le mode d'action de HCQ en se liant aux nucléotides de l'ARN viral (Aidel, 2020).

➤ **Les effets indésirables :**

- Complications cardiaques graves (cardiomyopathie, troubles de la conduction et du rythme cardiaque). (Haeck et al., 2020).
- Lésions rénales aiguës. (organisation mondiale de la santé, 2020).
- Anomalie de la numération formule sanguine virale (Aidel, 2020).
- douleurs abdominales. (Aidel, 2020).
- Vomissements. (organisation mondiale de la santé, 2020).
- Nausées. (organisation mondiale de la santé, 2020).
- diarrhée fréquents. (organisation mondiale de la santé, 2020).
- maux de tête. (Aidel, 2020).
- manifestations intestinales bénignes. (Haeck et al., 2020).

1.2. Le Remdesivir :

Le Remdesivir (RDV, GS-5734) est un médicament antiviral de la catégorie analogique nucléotidique. Le médicament a été développé par Gilead, et le premier développement du médicament était contre le virus Ebola (EBOV). Le Remdesivir (GS-5734) est un antiviral à petite molécule à large spectre qui a démontré son activité contre les virus à ARN dans plusieurs familles, y compris les coronaviridés comme le SRAS et le MERS-CoV. (Aidel, 2020).

Le remdesivir a montré une bonne efficacité in vivo chez les souris en inhibant potentiellement l'ARN polymérase (ARN-dépendante du MERS-CoV), et en réduisant la réplication du virus conduisant à une diminution du titre viral dans les poumons de souris infectées par le MERS-CoV et une amélioration des dommages causés aux tissus pulmonaires (Troare et al., 2020).

Le remdesivir présente une bonne tolérance. En effet, dans le cadre du traitement de la maladie à virus Ebola, une utilisation prolongée du remdesivir n'a présenté aucun danger pour les patients, et aucun effet indésirable imputable à la remdesivir n'a été observé. Considéré comme l'une des meilleures options thérapeutiques avec une bonne tolérance. (Troare *et al.*, 2020).

➤ **Mode d'action :**

Le SARS-COV-2 est un virus d'ARN, Les virus de l'ARN comptent sur l'enzyme depolymérase d'ARN pour développer la chaîne d'ARN. Le Remdesivir Bloque cettepolymérase, ce qui signifie que l'ARN ne peut pas se développer .En tant que analogue nucléoside, le Remdesivir agit comme un inhibiteur de RdRp, ciblantle processus de réplication du génome viral. Après que l'hôte métabolise le Remdesivir en NTP actif, le métabolite entre en concurrence avec l'adénosine triphosphate (ATP; le nucléotide naturel normalement utilisé dans ce processus) pour être incorporé dans le brin d'ARN naissant. L'incorporation de ce substitut dans le nouveau brin entraîne l'arrêtprématuré de la synthèse de l'ARN Lorsqu'il est incorporé à un endroit précis de la chaîne d'ARN, le Remdesivir provoque l'inhibition de la synthèse de l'ARN à 5 nucléotides jusqu'au site de l'incorporation du médicament, ce qui retarde la terminaison en chaîne, et l'arrêt prématuré de la synthèse de l'ARN, stoppant la croissance du brin de l'ARN après quelques nucléotides supplémentaires sont ajoutés. (Aidel, 2020).

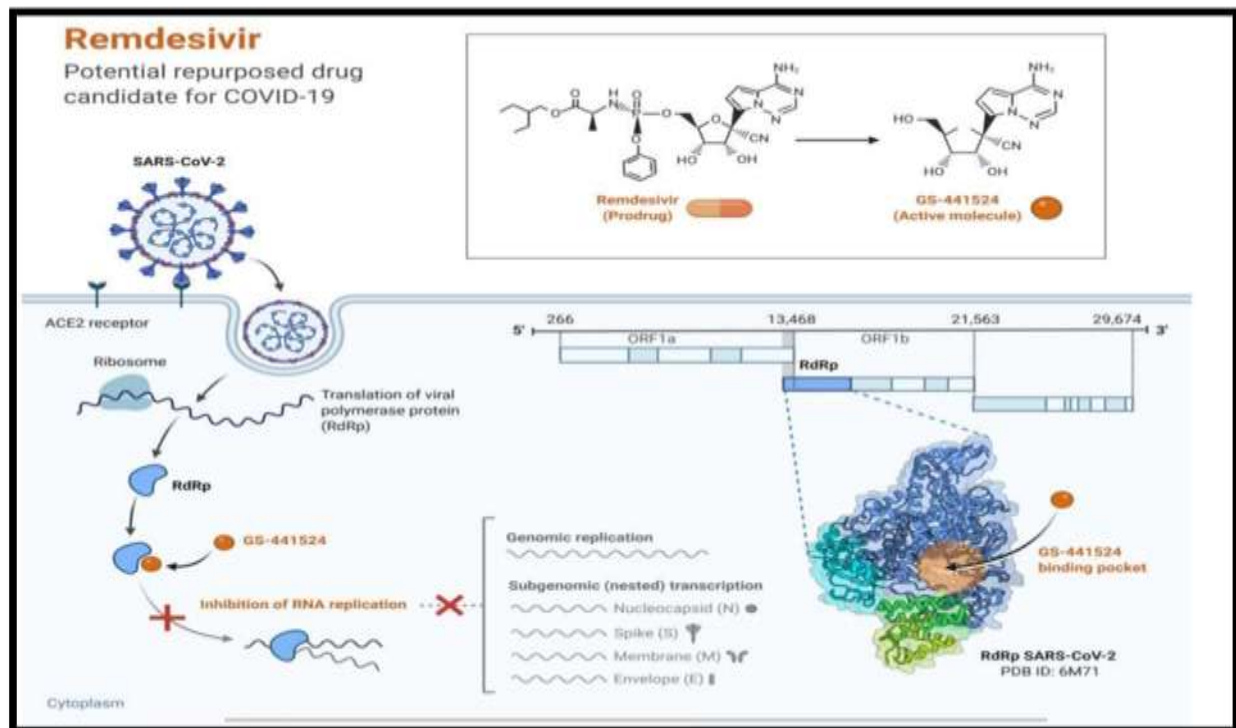


Figure 20:Mode d'action du Remdesivir. (Aidel , 2020).

1.3. Lopinavir/Ritonavir(LPV/RTV) :

Il s'agit d'un inhibiteur de la protéase utilisé initialement dans la prise en charge de l'infection rétrovirale. Une étude a montré l'effet de ce traitement in vitro contre le SARS-CoV et une activité moindre contre le MERS-CoV. Une étude chinoise a démontré l'efficacité du Lopinavir-ritonavir dans l'amélioration clinique sans effets indésirables toxiques évidents. Le lopinavir-ritonavir est utilisé chez les patients présentant des signes de gravité (Troubles de conscience, polypnée importante, apnée ou épuisement respiratoire, désaturation en oxygène, instabilité hémodynamique) après échec de l'utilisation de l'association Hydroxychloroquine ou chloroquine et azithromycine.(Jallouli ,2021).

➤ Mode d'action :

Il est suggéré que les inhibiteurs de la protéase comme le Lopinavir agie en inhibant la protéase de type 3-chymotrypsine des coronavirus. L'inhibiteur doit être « boosté » avec un autre inhibiteur de la protéase du VIH appelé ritonavir (généralement indiqué par « /r »:lopinavir/r et darunavir/r) empêchant ainsi la formation de la Protéine future RdRp.(Aidel, 2020).

L'anorexie, les nausées, les douleurs abdominales, la diarrhée ou la gastrite aiguë sont considérés comme les effets indésirables les plus imputables au traitement par lopinavir / ritonavir. Le risque de lésion hépatique, de pancréatite, d'éruptions cutanées sévères, de lésion rénale aiguë et d'infections secondaires, lui ont été également imputables lors des essais cliniques. Ce qui justifie une surveillance de la tolérance de ce médicament et des inquiétudes quant à l'utilisation de schémas posologiques plus élevés ou plus longs pour l'amélioration des résultats cliniques.(Aidel, 2020).

1.4. Le Favipiraviret ribavirine :

Les analogues de nucléosides sont l'une des options thérapeutiques antivirales issues des épidémies précédentes du SRAS et du MERS. Ils ont un effet antiviral à large spectre via les mécanismes de mutagenèse létale, de terminaison de chaîne et d'inhibition de la biosynthèse des nucléotides. Le favipiravir connu sous le nom de T-705 et la ribavirine constituent deux des analogues de nucléosides les plus représentatifs de ces options. Ces médicaments présentent un effet antiviral en inhibant la biosynthèse des nucléotides. La tolérance de la ribavirine est très faible. En effet, la ribavirine peut avoir des effets indésirables potentiellement graves tels que l'anémie et des lésions hépatiques. (Troare et al., 2020).

➤ **Mode d'action :**

Le Favipiravir est incorporé dans les cellules et converti en favipiravir ibofuranosyl-5 - triphosphate (favipiravir-RTP) par les cellules hôtes. La forme triphosphate, favipiravir-RTP, inhibe l'activité de la polymérase d'ARN dépendante (RdRp) des virus d'ARN. (Aidel, 2020).

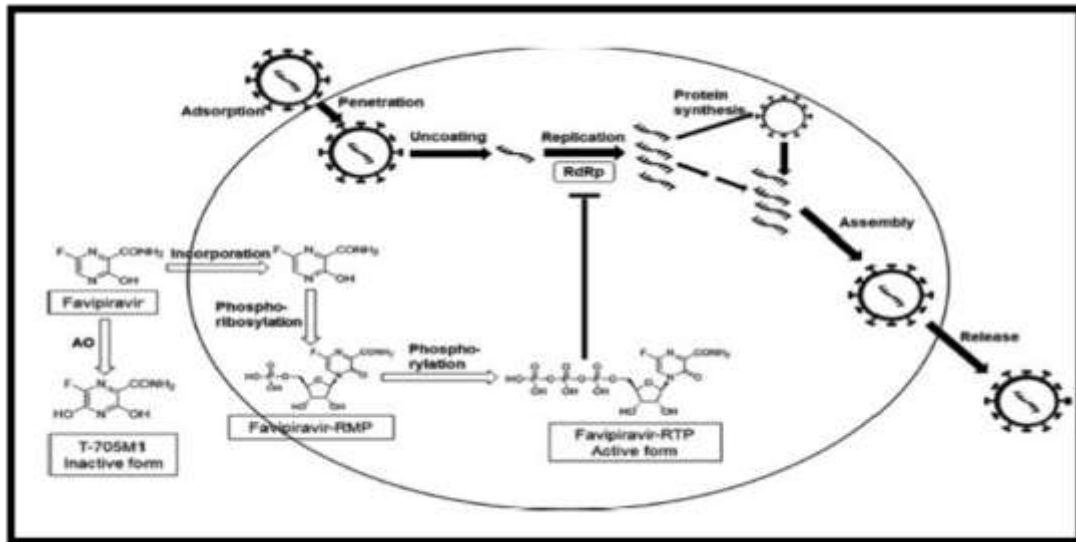


Figure 21: Mécanisme d'action du Favipiravir contre le virus. (Aidel, 2020).

1.5. Arbidol (Umifenovir)

Approuvé pour la prophylaxie et le traitement de la grippe et d'autres infections virales respiratoires, l'umifenovir a également montré une activité inhibitrice contre les virus des hépatites B et C. In vitro, il semble que l'umifenovir a une activité antivirale efficace contre le pathogène du SRAS, et que le mésylate d'arbidol (dérivé de l'umifenovir) avait un effet presque cinq fois supérieur à celui de l'umifenovir pour réduire la reproduction du SRAS dans les cellules. Il semble également avoir une action efficace contre le SARS-COV-2 in vitro. (Troare *et al.*, 2020).

➤ **Mode d'action :**

La glycoprotéine transitoire du SRAS-Cov-2 est la cible pharmaceutique d'Arbidol, ce dernier bloque ou entrave efficacement la trimérisation de la glycoprotéine transitoire du SRAS-Cov-2, qui est la clé de l'adhérence et de l'entrée des cellules. Le blocage de la trimérisation de la glycoprotéine transitoire du SRAS-Cov-2 entraîne également la formation d'un virus nu ou immature qui est moins infectieux. (Aidel, 2020).

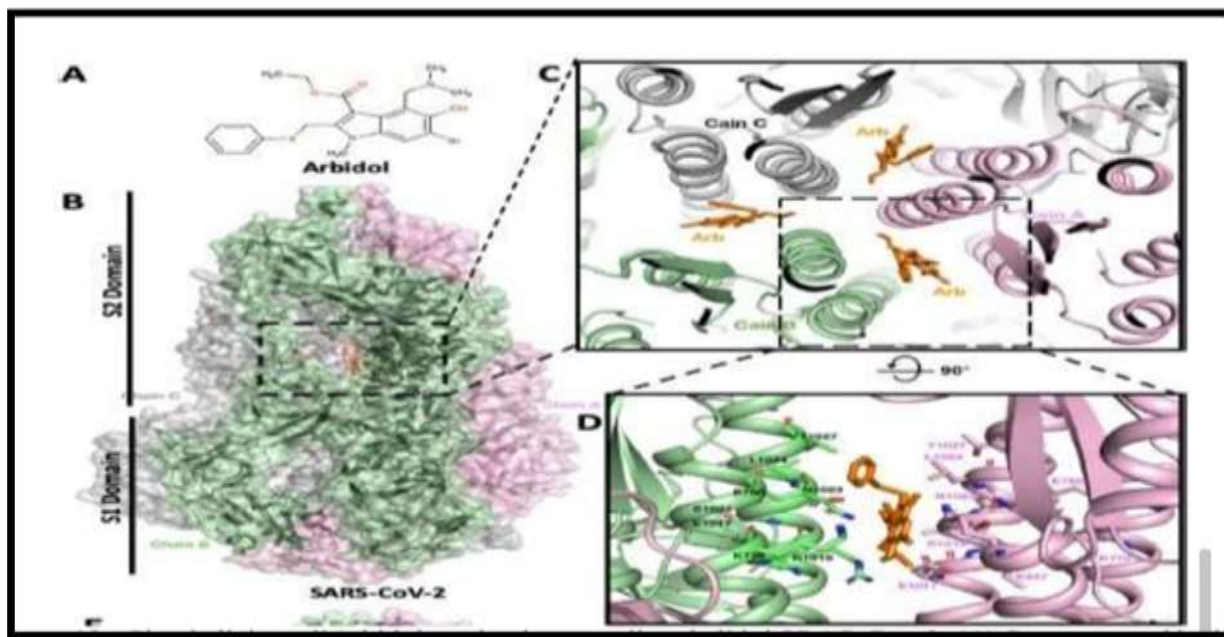


Figure 22:Site de liaison d'Arbidol sur la glycoprotéine de l'épi SRAS-Cov-2. (Aidel, 2020).

Description de figure :

(A) Structure moléculaire bidimensionnelle d'Arbidol.(Aidel, 2020).

(B) Vue de côté et vue d'ensemble de la structure tridimensionnelle d'Arbidol en complexe avec glycoprotéine transitoire SARS-Cov-2 (modèle de surface).(Aidel, 2020).

(C) Région de liaison Arbidol dans la glycoprotéine transitoire SARS-Cov-2 (vue de dessus).(Aidel, 2020).

(D) Modèle de caricature montrant le site de liaison Arbidol et les résidus latéraux clés de la chaîne (étiquetés en conséquence) de glycoprotéine de SARS-Cov-2 impliquée dans l'interaction avec Arbidol (orange).(Aidel, 2020).

1.6. Le mésylate de Nafamostat

Le mésylate de nafamostat (Buipel™), (6-amidino-2-naphthyl-4-guanidino benzoate diméthano sulfone) est un inhibiteur éprouvé et synthétique de la sérine protéase approuvé au Japon pour le traitement de la pancréatite aiguë, la coagulation intravasculaire disséminée et l'anticoagulation dans la circulation extracorporelle. Le Mésylate de Nafamostat a été identifié pour inhiber la fusion de la membrane virale à médiation protéique MERS-Cov S avec les cellules hôtes du poumon exprimant le TMPRSS2 en inhibant l'activité de la protéase TMPRSS2.(Aidel, 2020).

➤ **Mode d'action :**

Le nafamostat peut empêcher la fusion de l'enveloppe du virus avec les membranes de surface des cellules hôtes en Inhibant de l'Enzyme TMPRSS2 (Transmembrane Protease Serine Subfamily Member 2) par établissement d'interactions moléculaires covalentes, diminuant ainsi l'entrée du SRAS-Cov-2.(Aidel, 2020).

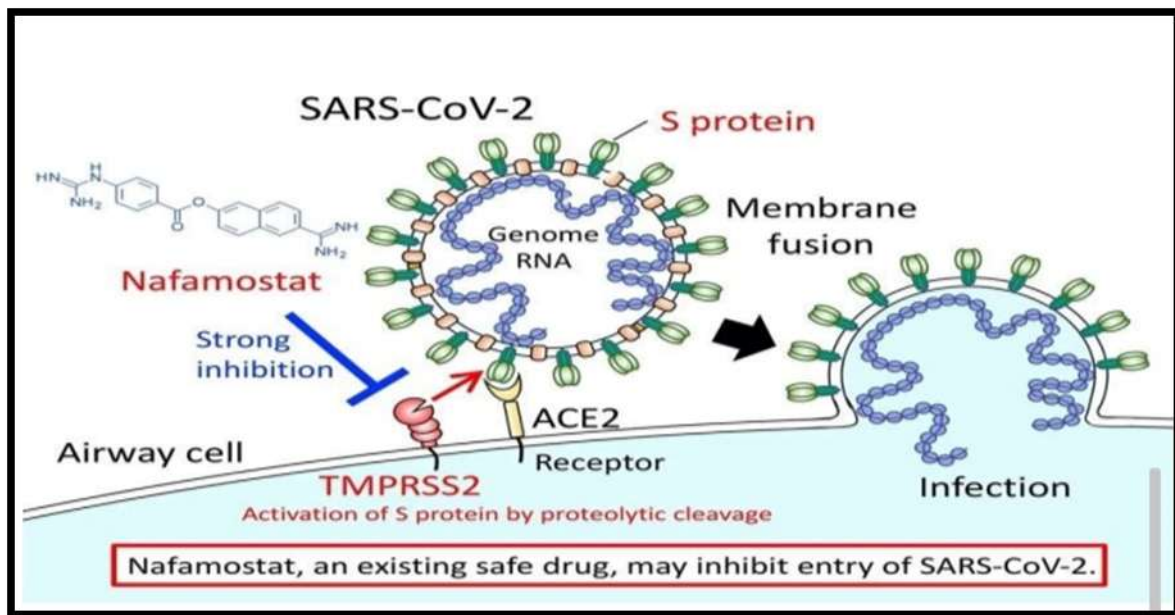


Figure 23:Mécanisme d'action du Nafamostat. (Aidel , 2020).

➤ **Les effets indésirables :**

Douleur abdominale typique, niveaux anormalement élevés d'enzymes pancréatiques sériques et résultats caractéristiques de l'AP sur l'imagerie abdominale transversale. (Aidel, 2020).

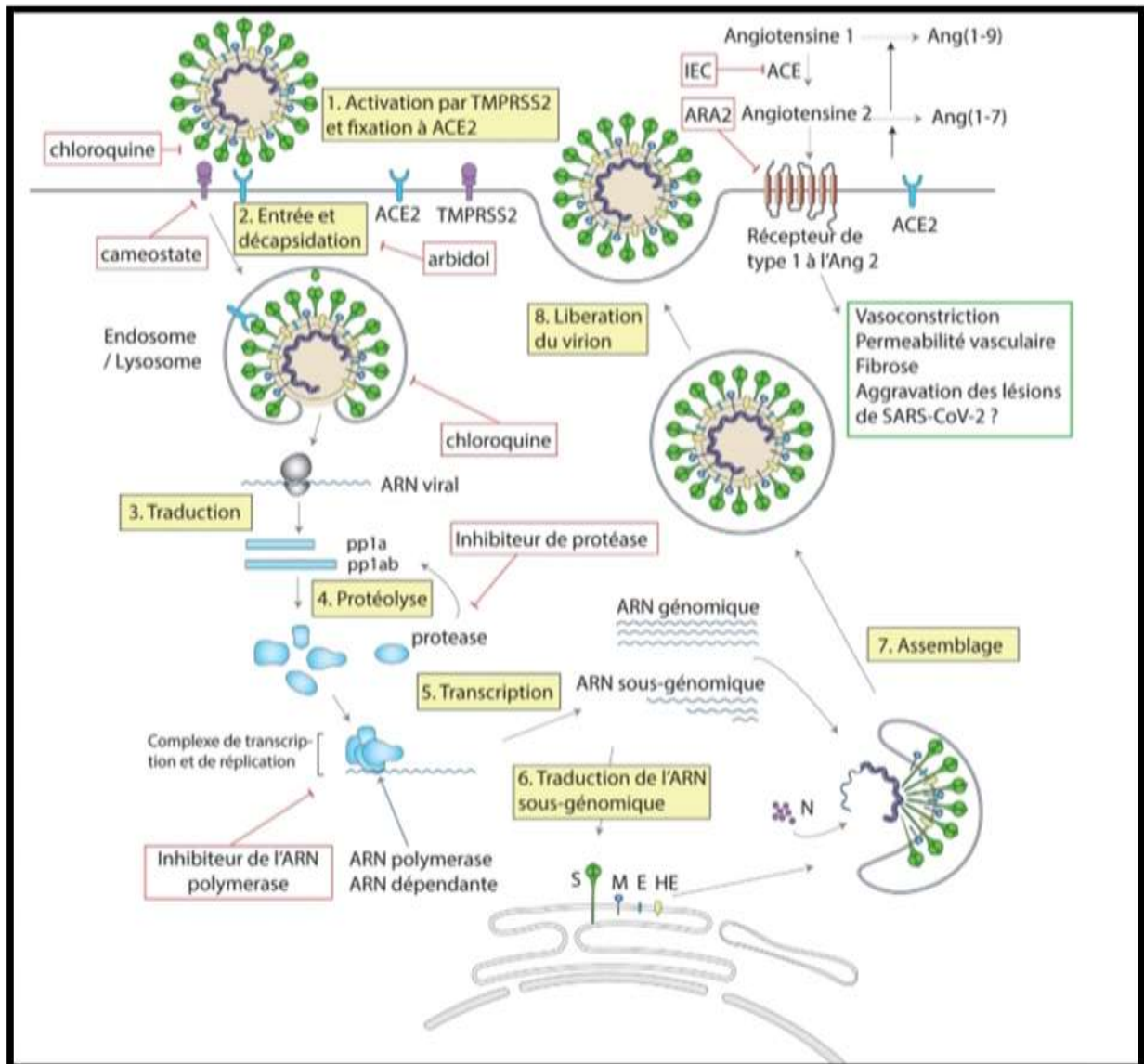


Figure 24: Effets des antiviraux sur le cycle viral de SARS covid-2. (Bonny et al . ,2020).

2. Thérapies adjuvantes :

2.1. Traitement symptomatique :

En cas de fièvre ou de céphalées, un antipyrétique/antalgique doit être instauré, de préférence le Paracétamol. L'ibuprofène et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens sont à éviter. En cas de diarrhée et de douleurs abdominales, un traitement symptomatique à base de pansement digestif et de probiotiques peut être administré. (Jallouli ,2021).

2.2. Thérapie antibactérienne :

Une infection croisée d'agents pathogènes bactériens comme le staphylococcus aureus peut être rencontrée chez les patients atteints de pneumonie, en particulier ceux dans un état grave lors d'un traitement médical à l'hôpital. Il est nécessaire de tester la cinétique de la procalcitonine (PCT) et de la protéine de réaction C (CRP) chez les patients COVID-19 pour le diagnostic et l'intervention en temps opportun d'une infection bactérienne. Ainsi, un traitement antibiotique est recommandé dans le traitement des patients COVID-19.(Troare *et al.*, 2020).

- **Azithromycine :**

L'un des antibiotiques le plus largement utilisé est l'azithromycine. C'est un macrolide ayant des propriétés immunomodulatrices utilisé comme traitement d'appoint. Les macrolides peuvent réguler la baisse des réponses inflammatoires et réduire la production excessive de cytokines associée aux infections virales respiratoires. Ces mécanismes nécessitent la diminution de l'accumulation des leucocytes dans le tissu pulmonaire et les broncho-alvéoles, avec la plus grande réduction du nombre de neutrophiles. Cette diminution de l'inflammation est indépendante des modifications de la charge virale. (Troare *et al.*, 2020).

2.3. Immunomodulateurs :

Diverses molécules ont été proposées pour moduler les réponses immunitaires des patients atteints de Covid-19. En effet, des troubles immunitaires ont été observés chez les patients atteints de Covid-19. D'une part, l'infection virale active les cellules immunitaires, entraînant une augmentation des cytokines et une aggravation de l'état du patient. D'autres part, un très faible nombre de lymphocytes, en particulier les lymphocytes T CD4 +, impliquant une déficience du système immunitaire est observée chez les patients atteints de maladie chronique et principalement les personnes âgées.(Troare *et al.*, 2020).

- **Tocilizumab :**

Le Tocilizumab est un inhibiteur des récepteurs des IL-6, il est utilisé essentiellement dans la pathologie rhumatologique. Plusieurs études ont montré que les cas d'infection sévère au SARS-CoV-2 sont corrélés à un taux élevé d'IL-6. L'utilisation du Tocilizumab a pour but de limiter le choc cytokinique responsable de formes sévères de l'infection au SARS-CoV-2.(Jallouli ,2021).

- **Interféron- α 2b :**

Les IFN de type I sont des cytokines antivirales qui induisent une large gamme de protéines qui peuvent altérer la réplication virale dans les cellules ciblées. Des études antérieures ont rapporté que l'IFN- β était supérieur au SARS-CoV par rapport à l'IFN- α . Les effets synergiques de l'IFN- α leucocytaire avec la ribavirine et de l'IFN- β avec la ribavirine contre le SRAS-CoV ont été démontrés in vitro.(Dembele ,2020).

- **Gammaglobuline :**

Il n'y a pas d'argument convaincant pour recommander la gammaglobuline intraveineuse dans le traitement du Covid-19. De plus les études n'ont pas mis en évidence une réduction de la mortalité avec la gammaglobuline intraveineuse chez les patients atteints de septicémie sévère. Cependant, la gammaglobuline intraveineuse est considérée comme le médicament immunomodulateur le plus sûr et le plus disponible pour le traitement des infections graves et de la septicémie. Elle possède des titres élevés d'anticorps neutralisants contre les virus à large spectre, les bactéries et d'autres agents pathogènes, et peut moduler les réponses immunitaires de l'hôte.(Troare *et al.*, 2020).

- **Plasma du convalescent (Thérapie immunitaire) :**

Le plasma du convalescent dérivé des patients ayant des anticorps contre le COVID-19 peut être efficace pour réduire le taux de mortalité des patients gravement malades atteints de maladies virales. Il s'est révélé avoir un effet immuno thérapeutique potentiel pour le traitement du MERS, du SRAS et de la maladie à virus Ebola. Les hypothèses sur l'efficacité de la thérapie par le plasma du convalescent reposent sur le postulat que les anticorps du plasma du convalescent pourraient supprimer la virémie via la clairance virale libre, le blocage de la nouvelle infection, ainsi que l'accélération de la clairance des cellules infectées. De plus, l'OMS suggérait l'utilisation de plasma ou de sérum du convalescent lorsque les vaccins et les antiviraux n'étaient pas disponibles pour un virus émergent.(Troare *et al.*, 2020).

La FDA (agence américaine des produits alimentaire et médicamenteux) a accordé l'autorisation d'utilisation urgente du plasma en convalescence pour le traitement. D'autre part, l'institut américain de la santé(NIH) a exprimé son désaccord à cette décision, déclarant qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander le plasma de convalescence pour le traitement.(Benchikh *et Benzaaza* , 2020).

2.4. Anticoagulants :

Les patients COVID-19 ont un risque accru de coagulopathie. Ce trouble de la coagulation est provoqué par une augmentation des D-Dimères et est associé à une augmentation de la mortalité chez les patients. Cette augmentation des D-dimères peut être due à une inflammation intense stimulant la fibrinolyse intrinsèque dans les poumons et déversant les cytokines pro-inflammatoires dans le sang. Ce processus se traduit par une inflammation pulmonaire chez les patients COVID-19. **(Troare et al., 2020).**

L'héparine ayant des propriétés anticoagulantes, et des propriétés anti-inflammatoires, peut s'avérer pertinente dans ce contexte. En effet, une revue systématique a conclu que l'héparine peut diminuer le niveau des biomarqueurs inflammatoires et améliorer l'état de santé des patients. **(Troare et al., 2020).**

Il est conseillé chez les personnes ayant un taux élevé de D-Dimères ou avec des facteurs de risque de thromboses de donner une anticoagulation à base d'héparine de bas poids moléculaire précocement. **(Jallouli ,2021).**

2.5. Vitamines et micronutriments :

La vitamine C, la vitamine D, le zinc et un acide gras oméga-3 présent dans le poisson, l'acide docosahexaénoïque peuvent jouer un rôle essentiel dans le renforcement du système immunitaire des patients COVID-19. Les rôles que jouent les vitamines C et D dans l'immunité sont particulièrement bien connus. La vitamine C joue un rôle dans plusieurs aspects de l'immunité, y compris la croissance, la fonction des cellules immunitaires et la production d'anticorps. Cependant l'utilisation de la vitamine C dans la prévention et le traitement des rhumes est controversée et expose le patient à un risque de lithiase urinaire d'oxalate de calcium en cas de surdosage. **(Troare et al., 2020).**

- **Le Zinc :**

Le zinc est un micronutriment essentiel. Avec des concentrations systémiques et intracellulaires strictement réglementées, et il a développé une activité antivirale efficace. En effet, il a été démontré que le zinc inhibe l'activité de l'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp) du virus de l'hépatite E et que les ionophores de zinc bloquaient la réplication du coronavirus in vitro. **(Troare et al., 2020).**

2.6. Oxygénothérapie et ventilation mécanique :

Une hypoxémie peut survenir en raison d'une altération des fonctions respiratoires par COVID-19. Le traitement de supplémentation en oxygène peut corriger l'hypoxémie, soulageant les dommages aux organes secondaires causés par la détresse respiratoire et l'hypoxémie. Une méta-analyse a montré que chez les patients infectés par le COVID-19, l'incidence du Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) est d'environ 15%. De plus, entre 50% et 85% des patients admis dans les services des urgences présentent une hypoxémie/ou un épuisement respiratoire. Par conséquent, un soutien respiratoire rapide et efficace peut contribuer à réduire les complications et à améliorer la survie de ces patients gravement malades..(Troare *et al.*, 2020).

3. Plantes médicinales contre la COVID-19 :

Les plantes médicinales sont utilisées depuis des milliers d'années en médecine traditionnelle pour traiter les maladies et elles sont utilisées jusqu'aujourd'hui en médecine moderne (Bernis *et Abdrrezak*, 2020).

Parmi les plantes utilisée contre la COVID-19:

□ L'armoise « *Artemisia annua* »: des études in vitro ont montré que cette plante ayant un effet antiviral contre l'herpès, du VIH et SARS-Cov-1 et SARS-Cov-2, cette plante capable d'agir au niveau de deux protéines du SARS-Cov2: la protéase principale et le récepteur ACE2.(Bernis *et Abdrrezak*, 2020).

□ Giroflier « *Syzygium aromaticum* »: nommé aussi *Eugenia caryophyllata*, les clous de girofle ont été utilisés comme traitement traditionnel des troubles respiratoires, combattant divers types de virus, y compris la maladie COVID-19, il est prouvé in vitro.(Bernis *et Abdrrezak*, 2020).

□ D'autre plantes: *Zingiber officinale*, *Lippia javanica*, *Ocimum gratissimum*, *Citrus limon* et *Artemisia afra*, utilisées pour traiter les symptômes et divers autres signes moins courants de COVID-19, dans les pays d'Afrique subsaharienne (Bernis *et Abdrrezak*, 2020).

4. Stratégie vaccinales

Dès le début de la pandémie à COVID-19, la mise au point d'un vaccin préventif contre l'infection à SARS-CoV-2 a représenté un enjeu majeur de santé publique à l'échelon mondial et une urgence sanitaire, compte tenu de l'absence de traitement antiviral direct efficace, afin de réduire la morbidité et la mortalité liées à l'infection. Le génome du SARS CoV-2 a rapidement

été séquencé le 5 janvier 2020 à l'université Fudan de Shanghai en Chine. Ce ci a permis le développement des candidats vaccins à ARNm le jour même. (Blanchard *et al.*, 2021).

4.1. le principe des antigènes vaccinaux du SRAS-CoV-2 :

Les vaccins ont pour but de susciter une réponse immunitaire, essentiellement contre la protéine Spike (S). C'est en effet via cette protéine S que le SARS-CoV-2 infecte les cellules exprimant à leur surface le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ECA2). (Merah *et al.*, 2021).

Il a été démontré que les anticorps anti- protéine S sont des anticorps neutralisants et qui ont été retrouvés chez les sujets convalescents du Covid-19. Ces anticorps sont particulièrement dirigés contre le domaine RBD (receptor binding domain) de la protéine Spike S en bloquant la liaison de ce domaine à son récepteur l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et donc sa pénétration dans la cellule hôte. Une étude récente a montré une bonne corrélation entre les lymphocytes T CD4+ spécifique du virus SARS CoV-2 et le taux des Ig G anti-RBD ce qui suggère que les lymphocytes T CD4+ coopèrent avec les lymphocytes. (Merah *et al.*, 2021).

Le mode d'action de vaccin consiste à entraîner et à préparer le système immunitaire à reconnaître et à combattre le virus de covid-19. Ainsi, si l'organisme se trouve par la suite exposé à ces mêmes agents pathogènes, il est immédiatement prêt à les détruire, ce qui permet de prévenir la maladie. (Dembele, 2020).

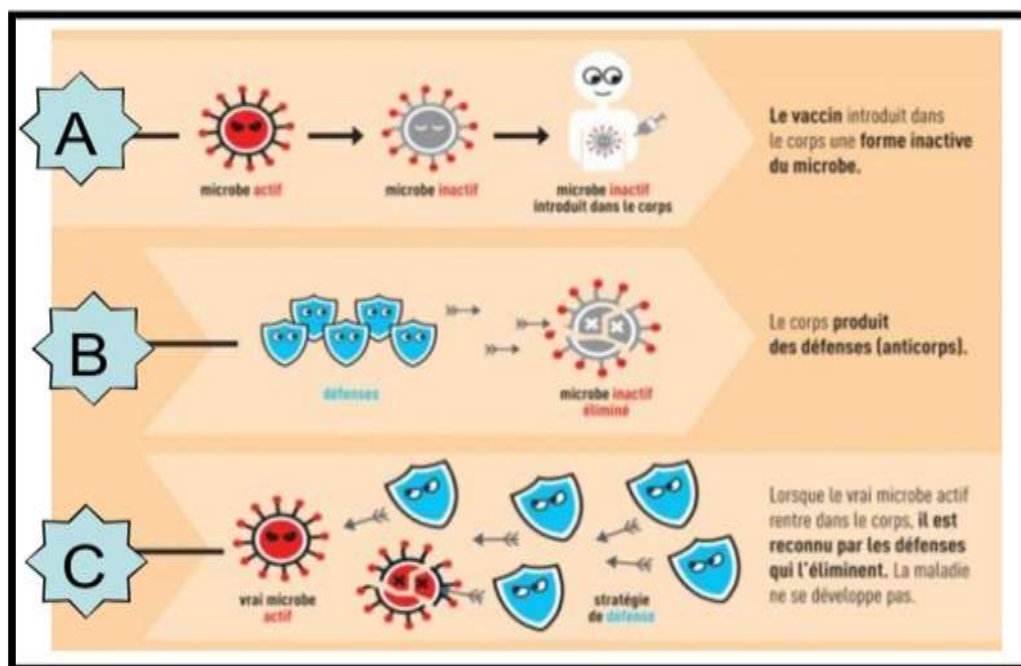


Figure 25: Principe de vaccination (Dembele, 2020).

4.2. Voies d'administration :

Les vaccins sont administrés par voie intramusculaire afin d'assurer une libération prolongée du vaccin. Cependant des lymphocytes T mémoires résidents demeurent présents au sein des muqueuses bronchiques. Par conséquent, l'administration du vaccin par voie intra nasale pourrait être bénéfique en induisant une immunité durable contre le SARS CoV-2.(**Merah et al., 2021**).

Les vaccins qui ont été développés jusqu'à maintenant doivent répondre aux exigences en matière de qualité, d'efficacité et de sécurité avant la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché. De nombreux vaccins ont été autorisés actuellement dans plusieurs pays dans le monde afin de prévenir l'infection par le SARS-CoV-2. Ces vaccins ont montré différents niveaux d'efficacité :(**Merah et al., 2021**).

4.3. Les différentes technologies vaccinales dirigées contre le SARS-Cov-2 :

Les principaux candidats vaccins dirigés contre le SARS CoV-2 sont de 4 types:

- les vaccins à acides nucléiques : ADN ou ARN : ce sont des vaccins qui utilisent l'un ou plusieurs des gènes du coronavirus pour provoquer une réponse immunitaire.
- les vaccins viraux entiers : vivants atténués ou inactivés : ce sont des vaccins qui utilisent une version affaiblie (atténuée) ou inactivée du coronavirus pour provoquer une réponse immunitaire.
- les vaccins à vecteurs viraux : réplicatifs ou non : vivants atténués ou inactivés : il s'agit de vaccins qui utilisent un virus – un vecteur réplicatif ou non réplicatif – pour faire pénétrer les gènes du coronavirus dans les cellules et provoquer une réponse immunitaire.
- les vaccins protéiques : sous-unités protéiques ou pseudo particules virales : ce sont des vaccins qui utilisent une protéine ou un fragment protéique (sous-unité protéique) du coronavirus pour provoquer une réponse immunitaire.(**Blanchard et al., 2021**).

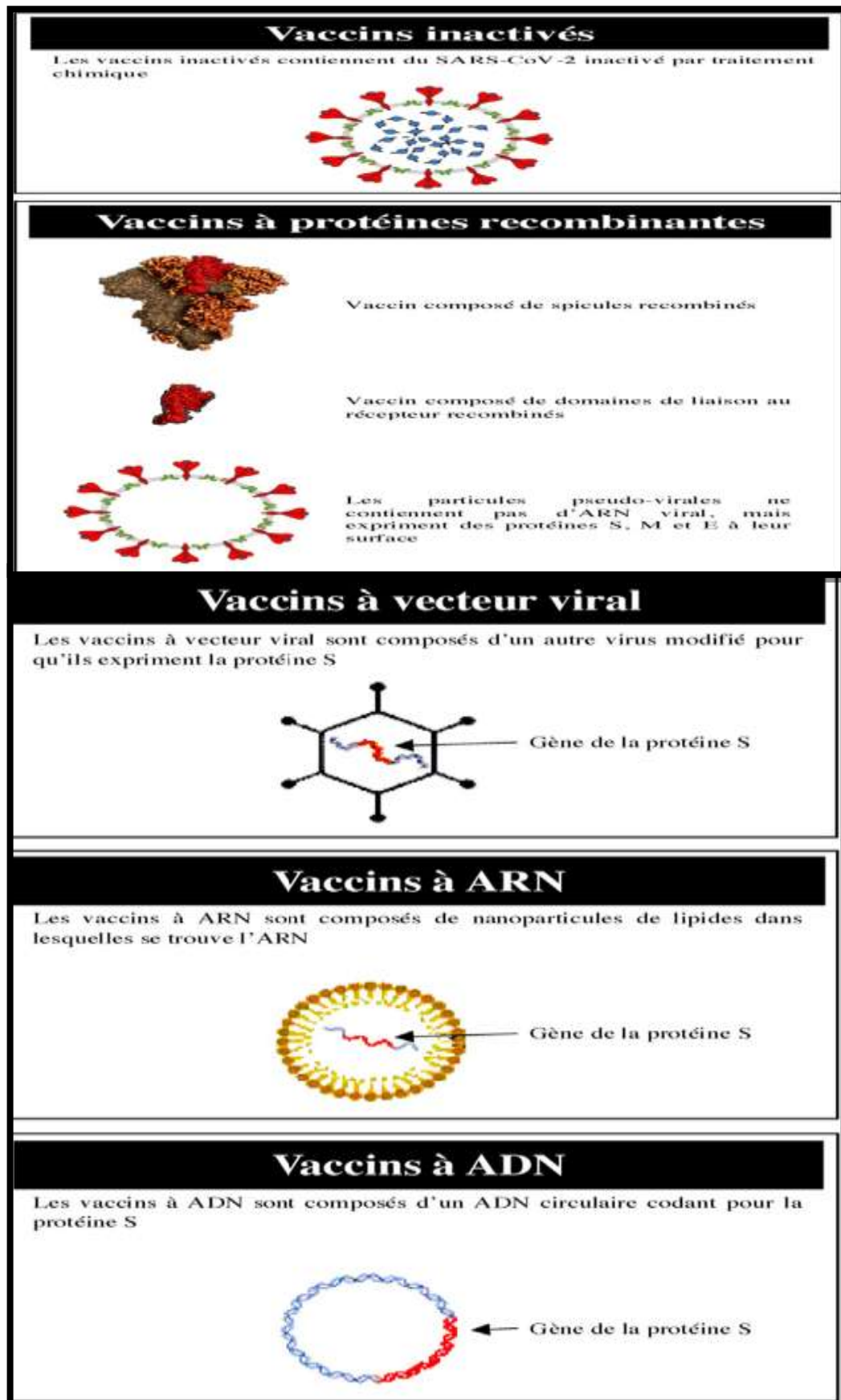


Figure 26: Les différentes technologies vaccinales dirigées contre le SARS-Cov-2 .

(Blanchard *et al.*, 2021).

4.4. Les différents vaccins contre la covid-19 actuellement mis au point:**➤ Le vaccin Spoutnik V, Gam-COVID-Vac:**

Du laboratoire russe Gamaleya, est un vaccin vecteur non répliquatif utilise comme vecteur adénovirus dont le gène de la protéine Spike S est inséré dans le génome de l'adénovirus. Le vecteur est un virus recombinant sans danger, atténué afin de réduire sa pathogénicité, il est cloné par le gène codant de l'antigène viral. Après son administration, il induit une réponse immunitaire dirigée contre l'antigène viral. **(Merah et al., 2021).**

Le vecteur viral pénètre à l'intérieur de cellules hôtes, en produisant l'antigène vaccinal, en revanche, il n'induit pas la génération de nouveaux virions. Les protéines Spike S sont synthétisées par suite et vont stimuler une réponse immunitaire dirigée contre le virus du SARS CoV-2. Cependant les réponses immunitaires vaccinales peuvent être affecté par l'immunité préexistante contre les vecteurs suite à une pré exposition naturelle induisant la neutralisation de ces derniers, l'utilisation de souches rares chez l'homme ou des virus animaux ou bien des virus moins immunogènes (comme le virus adéno-associé (ou AAV)) permet de résoudre ce problème. Les vecteurs qui sont utilisés au cours de cette approche sont : l'adénovirus (AdV), le virus atténué de poxvirus (Modified Vaccinia Ankara (MVA)), le virus humain parainfluenza, le virus influenza, et le virus adéno-associé (ou AAV). Ces vaccins sont administrés le plus souvent par voie intramusculaire. **(Merah et al., 2021).**

➤ Le vaccin Pfizer/BioNtech BNT162b2

Préparée à partir d'un ARN messager codant la protéine spike du SRAS-CoV-2 et encapsulé dans une nanoparticule lipidique, développée dans Etats-Unis, Argentine, Brésil et Turquie, sa code NCT04368728 et caractérisée par: l'induction d'anticorps neutralisants, et une réponse cellulaire avec CD4 et CD8, a des effets secondaires locaux et systémiques chez environ 50 % des vaccinés et doit conserver à -70 °C. **(Bernis et Abdrrezak, 2020)..**

➤ Le vaccin Moderna mRNA-1273

Est un vaccin à ARNm qui code pour la protéine Spike S du virus SARS CoV-2 (entouré par des nanoparticules lipidiques). **(Merah et al., 2021).**

Le vaccin BNT162 à ARNm est un ARN messager simple brin hautement purifié et produit par transcription in vitro sans cellule à partir des modèles d'ADN. Il est encapsulé dans une nanoparticule lipidique de 80 nm pour le protéger de la dégradation et favoriser sa pénétration dans la cellule. L'ARN sera directement traduit pour la protéine d'intérêt (protéine S) dans le cytosol après absorption dans les cellules au site de l'injection sans nécessité donc d'entrer dans le noyau. Ainsi, ce type de vaccin entraînera la production de protéines natives et

repliées, conduisant à une présentation antigénique efficace et à l'activation des lymphocytes B, responsable d'une réponse immunitaire humorale et cellulaire à la fois. L'avantage de ce type de vaccin est d'être facile, rapide à fabriquer. Les principaux inconvénients de ce vaccin sont sa demi-vie courte, sa faible stabilité et son taux de transfection qui est 10 fois inférieur à celui des vecteurs viraux. (Merah *et al.*, 2021).

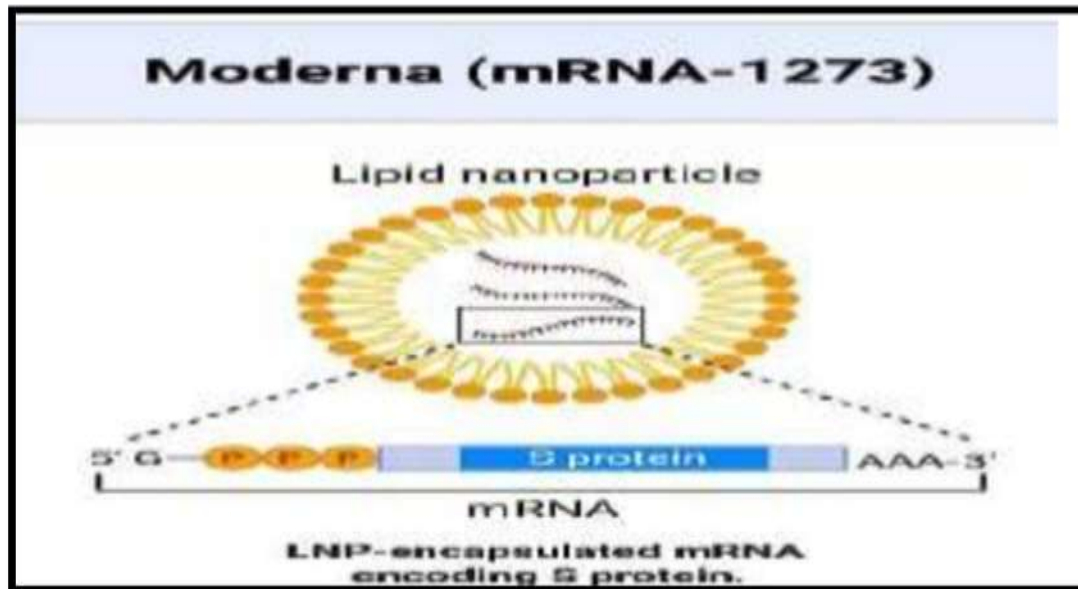


Figure 27: Représentation schématique de vaccin moderna. (Merah *et al.*, 2021).

➤ **Le vaccin à ADN AstraZeneca /Oxford :**

Ou Le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) a été développé par l'Université d'Oxford. C'est un vaccin vecteur non répliquatif utilisant un adénovirus atténué du Chimpanzé, le génome est constitué d'une séquence codante pour la protéine de spike S du virus SARS-CoV. (Merah *et al.*, 2021).

➤ **Novavax (NVX-CoV2373 ARS-CoV-2):**

Préparée à partir d'une nanoparticule composée de la glycoprotéine spiculaire (S) produite par recombinaison avec une saponine végétale (Matrix-M1) comme adjuvant, elle est développée dans le Royaume-Unis sous le code 2020-004123-16 et caractérisée par l'induction d'anticorps sériques neutralisants protecteurs, réponse cellulaire impliquant les CD4 et CD8 et cause des effets secondaires mineurs et elle est stable sur le terrain probable. (Bernis *et Abdrrrezak*, 2020).

➤ **BBIBP-CorV :**

Développé par l'Institut des produits biologiques de Pékin, BBIBP-CorV est un vaccin inactivé qui fonctionne en apprenant au système immunitaire à fabriquer des anticorps contre le coronavirus SARS-CoV-2. Les anticorps se fixent aux protéines virales, telles que les protéines dites de pointe qui cloutent sa surface. (Dembele, 2020).

➤ **Sinovac Biotech (PiCoVacc):**

Vaccin inactivé adsorbé, développée dans le Brésil et Indonésie, le code NCT04456595669/UN6.KEP/EC/2020, caractérisé par l'induction d'anticorps neutralisants et protecteurs chez le macaque. **(Bernis et Abdrrrezak, 2020).**

➤ **CanSino Biologics (Ad5-nCoV):**

préparée par un vecteur viral sans multiplication basé sur un adénovirus humain de type Ad5, elle est développée dans Pakistan et Russie, ces codes NCT04526990, NCT04540419 et caractérisée par l'induction d'anticorps protecteurs chez le macaque, induction d'une réponse humorale et cellulaire chez l'humain avec production d'anticorps neutralisants, réponse immunologique amoindrie chez les personnes âgées avec des effets secondaires locaux et systémiques fréquents. **(Bernis et Abdrrrezak, 2020).**

➤ **Sinopharm:**

Vaccin inactivé cultivé sur cellule véro avec adjuvant aluminium, développée dans l'Argentine et Émirats arabes unis, sous le code ChiCTR2000034780 NCT04560881, sa technologie largement éprouvée pour des vaccins et les informations disponible sont limités quant aux résultats des études concernant ce vaccin. **(Bernis et Abdrrrezak, 2020).**

Tableau 4: Efficacité de vaccin anti SARS CoV-2. (Merah et al., 2021).

Nom du vaccin	Type du vaccin	Développeur	Efficacité
Comirnaty, BNT162b2	Vaccin à base d'ARNm	Pfizer, BioNTech; Fosun Pharma	95% [29]
Moderna mRNA-1273	Vaccin à base d'ARNm	Moderna, U.S. Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA), National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	94.5% [28]
CoronaVac	Vaccin inactivé	Sinovac	49.6% [31]
BBIBP-CorV	Vaccin inactivé	Beijing Institute of Biological Products; China National Pharmaceutical Group (Sinopharm)	80.7% [32]
Covaxin	Vaccin inactivé	Bharat Biotech, Indian Council of Medical Research (ICMR)	81% [33]
AstraZeneca, AZD1222	vaccin vecteur non répliquatif (adénovirus)	AstraZeneca, University of Oxford	70,4% [30]
Sputnik V, GamCovid-Vac	vaccin vecteur non répliquatif (adénovirus Ad5 et Ad26)	Gamaleya Research Institute, Acellera Contract Drug Research and Development	91,4% [27]
Janssen 78436735	vaccin vecteur non répliquatif (adénovirus)	Janssen Biotech Inc.—Janssen Pharmaceutical Company of Johnson & Johnson	66% [34]

5. Les nouvelles variantes de coronavirus :

Les variantes sont considérées comme la même souche de SARS-Cov2, sauf qu'elle diffère les unes des autres par une mutation ou plus, la mutation se produit lorsque le virus s'introduit dans la cellule et lors de la formation de son patrimoine génétique ARN, il fait des erreurs dans la réplication, et donc l'apparition de virus variant. Beaucoup de ces variantes meurent, mais d'autres se propagent et acquièrent d'autres mutations et d'autres nouvelles caractéristiques. Les variantes sont classées selon l'OMS en deux catégories: Les variantes (of concern) ou de préoccupant (VOC) connues et variantes (of interest) ou d'investigation (VOI) émergentes..(Bernis et Abdrrezak, 2020).

De nouveaux variants du SRAS-CoV-2 Apparaissent à la catégorie du variants préoccupants ou (VOCs) pour lesquels il a été démontré en comparant avec une souche virale de référence:

-Une augmentation de la transmissibilité ou un impact défavorable sur l'épidémiologie du COVID-19 :

- Une augmentation de la gravité ou un changement de présentation clinique
- Ou une diminution de l'efficacité des mesures de contrôle mises en place (mesures de prévention, tests diagnostiques, vaccins, molécules thérapeutiques). (Merah et al., 2021).

Plusieurs variants préoccupants du SRAS-CoV-2 ont été identifiés: la lignée B.1.1.7 (501Y.V1, VOC 202012/01, originaire du Royaume-Uni); la lignée B.1.351 (501Y.V2, VOC 202012/02, originaire d'Afrique du Sud), la lignée B.1.1.28.1 (501Y.V3, VOC 202101/02 originaire du Brésil et la lignée B.1.617 originaire d'Inde. (Merah et al., 2021).

Les VOCs présentent de nombreuses mutations dont certaines touchent le gène codant pour la protéine S, protéine clé de reconnaissance et la cible de nombreux vaccins actuellement approuvés ou en cours de développement. Ces mutations peuvent par conséquent avoir un impact épidémiologique, clinique et en particulier affecter l'efficacité vaccinale. En Effet, la mutation N501Y, commun aux trois variants préoccupants, augmente la transmissibilité de la maladie de 52% car elle entraîne une augmentation de l'affinité à l'ACE2, Les deux autres variants, sud-africain et brésilien, porte en plus la mutation E484K qui est associée à une diminution de l'activité neutralisante des anticorps post vaccinaux.. (Merah et al., 2021).

Tableau 5:Description des caractéristiques principales des VOCs du SARS-CoV-2. (Merah et al., 2021).

	Variant britannique B.1.1.7	Variant sud africain B.1.351	Variant brésilien B.1.1.28.1
Première détection	Royaume unis Septembre 2020	Afrique du sud Aout 2020	Japon (02 voyageurs du Brésil) Décembre 2020
Nombre de pays ayant rapporté des cas	137	85	52
Principales mutations clés de la protéine spike	H69/V70 del, Y144 del, N501Y , A570D, P681H	L242/A243/L244 del, K417N , E484K , N501Y	K417T , E484K , N501Y
Transmission	Augmentation de la transmission (43-90%) [45]	Augmentation de la transmission (2.6 fois supérieure à la souche de référence) [46]	Augmentation de la transmission (1.4-2.2 fois supérieure aux autres lignées) [47]
Virulence	Données contradictoires : - Aucune association avec la gravité de la maladie ni le risque de décès [48] - Augmentation du risque de décès [49], [50]	Aucune donnée suggérant une mortalité accrue [51]	Associé aux formes graves et une augmentation du risque de décès [52]

Tableau 6:Efficacité des vaccins sur les VOCs. (Merah et al., 2021).

	Variant britannique B.1.1.7	Variant sud africain B.1.351	Variant brésilien B.1.1.28.1
BioNTech/Pfizer	Diminution par un facteur de 2	Diminution par un facteur $\leq 6,5$	Diminution par un facteur 6,7
Moderna	Diminution par un facteur 1,8	Diminution par un facteur $\leq 8,6$	Diminution par un facteur 4,5
Oxford/AstraZeneca	ND	Diminution par un facteur ≤ 86	ND
Novavax	Diminution par un facteur 1,8	ND	ND

➤ **Le variant britannique baptisé « Alpha » :**

Le variant B.1.1.7, d'abord identifié au Royaume-Uni, est baptisé « Alpha » par l'OMS. Il est aussi connu par les scientifiques sous le nom de « VoC 2020 /12/01 », l'abréviation de « Variant of Concern de décembre 2020 », car c'est à cette date que le pays réalise qu'un premier

génomique viral comportant près de vingt mutations est apparu et que sa progression fulgurante nécessite une surveillance particulière, d'où concern, pour « préoccupant », maintenant a été détecté dans plus de 70 pays. (Shen *et al.*, 2021).

➤ **Le variant sud-africain « Beta »:**

Le B.1.351, identifié pour la première fois en Afrique du Sud à la fin de l'année 2020, est dénommé « Beta ». Aujourd'hui, il circule dans 87 pays, selon l'OMS, deux modifications sont observées chez cette variante qui lui a donné une augmentation de la transmissibilité et un échappement immunitaire significatif (Delfraissy *et al.*, 2021a).

➤ **Le variant brésilien « Gamma »:**

Le variant BR-P1, que l'OMS a baptisé « Gamma », a été détecté le 2 janvier chez un touriste japonais de retour du Brésil. Il s'est répandu à grande vitesse au Brésil et est présent dans plus de cinquante pays, selon l'OMS, comme la variante de l'Afrique du Sud et de Royaume-Uni présente des modifications sur la protéine Spike qui cible la réponse immunitaire de 12 mutations (Delfraissy *et al.*, 2021b).

➤ **Le variant indien baptisé « Delta » ou « Kappa »:**

L'OMS a donné deux noms différents aux sous-lignées distinctes du variant B.1.617, qui est en partie lié au regain de l'épidémie en Inde où il a été repéré pour la première fois en octobre 2020, avant de s'étendre à au moins quarante-quatre pays: B.1.617.2 devient « Delta », et B.1.617.1 « Kappa ». Il a été classé en mai par l'OMS comme « variant préoccupant », rejoignant dans cette catégorie la plus élevée les variants britannique, sud-africain et brésilien, comporte 15 mutations sauf 2 communes avec d'autres variants. Maintenant elle est présente en France, en Europe et même en Algérie. Actuellement aucune donnée disponible pour sa résistance aux vaccins (Delfraissy *et al.*, 2021).

➤ **Le covid-19 et le champignon noir :**

L'impact du covid-19 chez l'homme est encore aggravé par d'autres micro-organismes, tels que des virus, des bactéries et des champignons. Les poumons sont le principal site d'infection pour le covid-19 avec des symptômes allant de symptômes pseudo-grippaux à pneumonie fulminante et détresse respiratoire sévère. La mucormycose est l'une de ces infections secondaires. (Roopa *et al.*, 2021).

La mucormyose est une infection fongique (anciennement connue sous le nom, de zygomycose ou phycomycose ; infection par « champignon noir » ou « moule noir ») qui affectent les sinus, les poumons ou la peau par inhalation de spores de l'air ou par pénétration de la peau par une coupure ou brûlure. (**Organisation mondiale de la sante 2020**).



Figure 28: Une manifestation clinique de Mucormyose (**Imam et al., 2021**).

La deuxième vague de pandémie de covid-19 en Inde a vu une augmentation soudaine des cas de mucormycose et complication associée à la perte de vision chez les patients atteints de COVID-19 ; La morbidité et la mortalité sont toutes deux en augmentation après cette infection fongique. (**Upasana et al., 2021**).

L'utilisation massive d'antibiotique, d'anticorps et de stéroïdes lors de la gestion du COVID-19 a provoqué une augmentation dans plusieurs infections bactériennes, fongiques et virales. L'augmentation des niveaux de glucose dans le sang dans l'infection au covid-19 en son tour sert de facteur de risque pour le développement de la mucormycose. (**Roopa et al., 2021**).

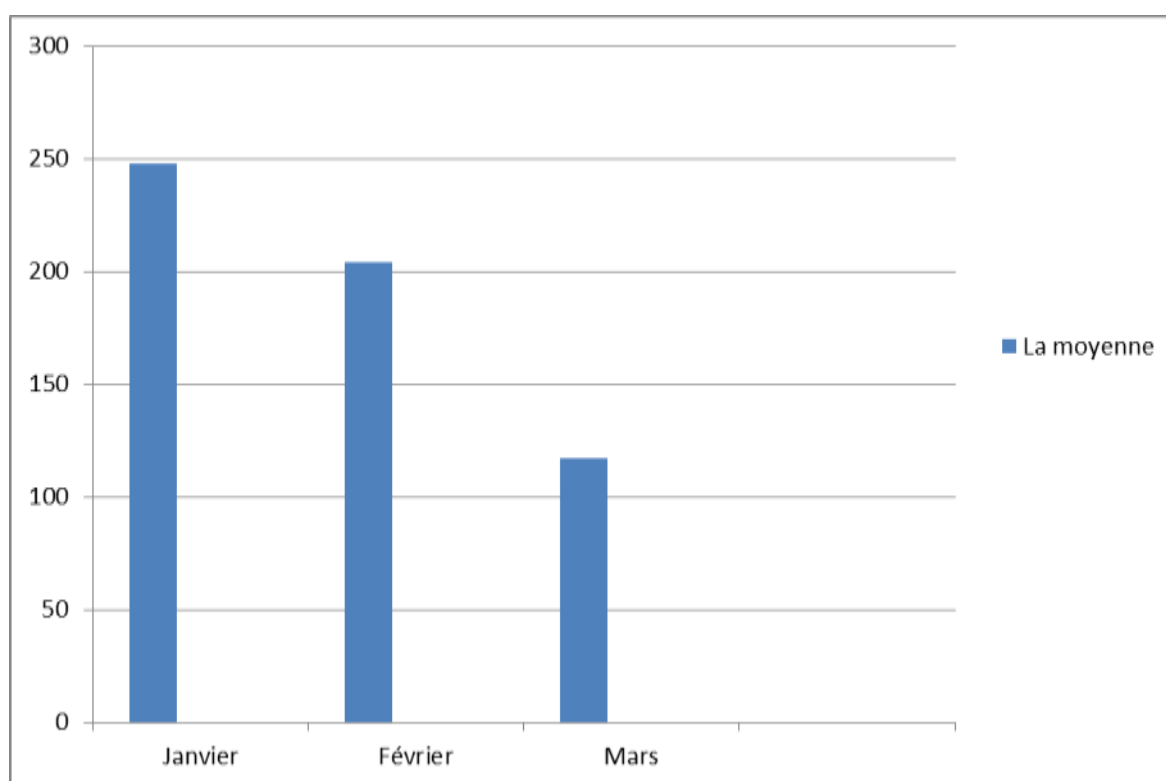
Les cas de mucormycose ne sont cependant pas nouveaux ; un pic de tels cas a été signalé pendant l'ère COVID. La hausse des cas de mucormycose est due au COVID-19 restant associée à une altération du système immunitaire des personnes infectées patient. (**Vijay et al., 2021**).

**Chapitre 04 :
Etude
Epidémiologique**

Les dernières statistiques du covid-19 en Algérie pendant l'année 2021 :**Tableau d'évolution des cas covid-19 jour après jour du premier trimestre 2021 :**

Janvier 2021		Février 2021		Mars 2021	
Jour	Nombre de cas	Jour	Nombre de cas	Jour	Nombre de cas
01 /01	287	01 /02	239	01 /03	163
02/01	262	02/02	263	02/03	175
03/01	249	03/02	275	03/03	163
04/01	237	04/02	265	04/03	168
05/01	228	05/02	248	05/03	187
06/01	247	06/02	0	06/03	156
07/01	262	07/02	459	07/03	130
08/01	275	08/02	225	08/03	148
09/01	256	09/02	246	09/03	161
10/01	231	10/02	223	10/03	138
11/01	225	11/02	267	11/03	170
12/01	272	12/02	254	12/03	157
13/01	219	13/02	216	13/03	135
14/01	267	14/02	198	14/03	122
15/01	254	15/02	183	15/03	145
16/01	230	16/02	175	16/03	130
17/01	222	17/02	178	17/03	148
18/01	209	18/02	171	18/03	154
19/01	249	19/02	182	19/03	128
20/01	265	20/02	164	20/03	96
21/01	246	21/02	153	21/03	91
22/01	272	22/02	132	22/03	98
23/01	245	23/02	185	23/03	94
24/01	227	24/02	182	24/03	89
25/01	258	25/02	161	25/03	105
26/01	243	26/02	183	26/03	114

27/01	262	27/02	155	27/03	93
28/01	251	28/02	132	28/03	86
29/01	277			29/03	110
30/01	235			30/03	115
31/01	217			31/03	131
Moyenne :	247.709677	Moyenne :	204.071429	Moyenne :	117.05



Graphique d'évolution des cas covid-19 du premier trimestre 2021

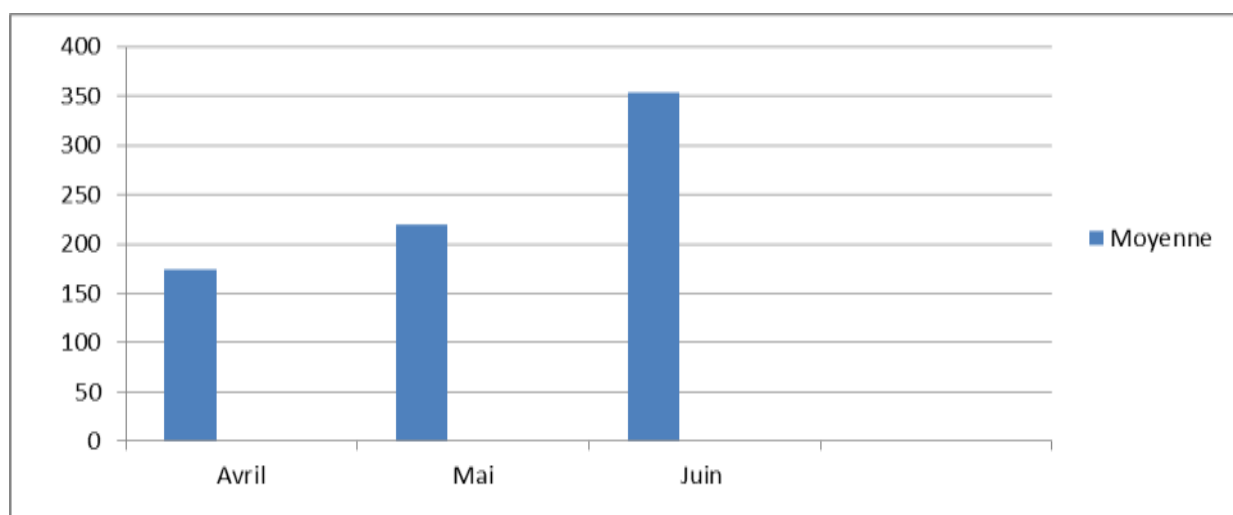
Le premier graphe montre la moyenne d'évolution des cas covid-19 du premier trimestre 2021 :

Ce trimestre présente une diminution des cas, en janvier la moyenne a presque atteint 250 cas puis elle a diminué à 200 cas en février ensuite elle a encore diminué à 120 cas en Mars.

Tableau d'évolution des cas covid-19 jour après jour du 2^{ème} trimestre 2021 :

Avril 2021		Mai 2021		Juin 2021	
Jour	Nombre de cas	Jour	Nombre de cas	Jour	Nombre de cas
01 /04	112	01 /05	203	01/06	305
02/04	125	02/05	211	02/06	422
03/04	95	03/05	195	03/06	336
04/04	98	04/05	282	04/06	385
05/04	117	05/05	273	05/06	320
06/04	140	06/05	201	06/06	277
07/04	125	07/05	219	07/06	325
08/04	112	08/05	208	08/06	364
09/04	135	09/05	204	09/06	387
10/04	127	10/05	184	10/06	321
11/04	138	11/05	195	11/06	372
12/04	129	12/05	199	12/06	343
13/04	154	13/05	207	13/06	318
14/04	176	14/05	170	14/06	354
15/04	167	15/05	135	15/06	373
16/04	181	16/05	117	16/06	343
17/04	163	17/05	174	17/06	382
18/04	156	18/05	208	18/06	379
19/04	163	19/05	203	19/06	367
20/04	187	20/05	260	20/06	235
21/04	182	21/05	278	21/06	473
22/04	189	22/05	217	22/06	385

23/04	199	23/05	209	23/06	370
24/0	174	24/05	247	24/06	354
25/04	186	25/05	254	25/06	369
26/04	190	26/05	285	26/06	341
27/04	232	27/05	280	27/06	252
28/0	236	28/05	272	28/06	375
29/04	286	29/05	258	29/06	389
30/04	242	30/05	269	30/06	397
		31/03	188		
Moyenne	174.5	Moyenne	219.51612903	Moyenne	353.76666667



Graphique d'évolution des cas covid-19 du 2^{ème} trimestre 2021

Le deuxième graphe montre la moyenne d'évolution des cas covid-19 du deuxième trimestre

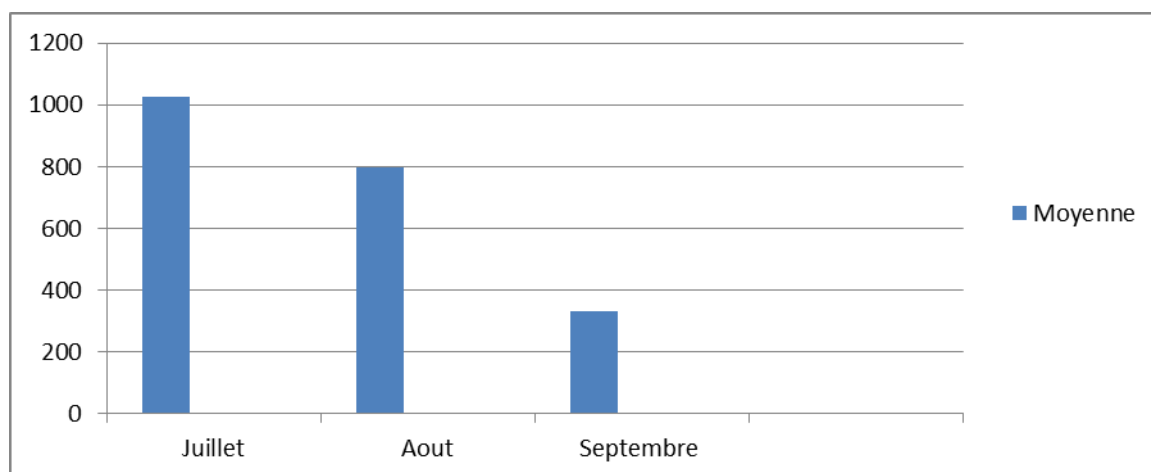
2021 :

Ce trimestre présente une augmentation des cas, en Avril la moyenne atteint 160 cas puis elle a augmenté a 210 cas en Mai ensuite elle a encore augmente a 350 cas en Juin.

Tableau d'évolution des cas covid-19 jour après jour du 3^{ème} trimestre 2021 :

Juillet		Aout		Septembre	
Jour	Nombre de cas	Jour	Nombre de cas	Jour	Nombre de cas
01 /07	449	01 /08	1172	01 /09	447
02/07	475	02/08	1358	02/09	388
03/07	457	03/08	1307	03/09	393
04/07	464	04/08	1513	04/09	351
05/07	495	05/08	1289	05/09	345
06/07	481	06/08	1203	06/09	309
07/07	585	07/08	1140	07/09	332
08/07	620	08/08	1020	08/09	317
09/07	831	09/08	992	09/09	313
10/07	813	10/08	979	10/09	285
11/07	768	11/08	844	11/09	262
12/07	878	12/08	851	12/09	246
13/07	941	13/08	860		
14/07	914	14/08	753		
15/07	1109	15/08	603		
16/07	1197	16/08	710		
17/07	1107	17/08	695		
18/07	1099	18/08	721		
19/07	1177	19/08	694		
20/07	1298	20/08	578		
21/07	1221	21/08	515		
22/07	1208	22/08	412		

23/07	1350	23/08	506		
24/07	1305	24/08	537		
25/07	1278	25/08	545		
26/07	1505	26/08	503		
27/07	1544	27/08	512		
28/07	1927	28/08	485		
29/07	1537	29/08	491		
30/07	1521	30/08	412		
31/07	1203	31/08	506		
Moyenne	1024,4193548	Moyenne	796,96774194	Moyenne	332,33333333



Graphique d'évolution des cas covid-19 du 3^{ème} trimestre 2021.

Le troisième graphe montre la moyenne d'évolution des cas covid-19 du troisième trimestre

2021 :

Ce trimestre présente une diminution des cas, en Juillet la moyenne a presque atteint 1000 cas

Puis elle a diminué à 800 cas en Août ensuite elle a encore diminué à 260 cas en septembre.

Conclusion

Conclusion :

La COVID-19 est une maladie infectieuse causée par le nouveau virus SRAS-Cov2, cette maladie se propage dans le monde entier et se transmet directement ou indirectement entre les personnes de façon facile rapide .la gravité da la maladie qu'elle est silencieuse. Les symptômes n'apparaissent que 14 jours après l'infection, ce qui contribue a son développement dans le corps humain et a sa propagation. Le niveau réel de contamination du COVID-19 en Algérie est souvent sous-estimé car un grand nombre de personnes infectées ne sont pas détectées, de plus la contamination par ce virus c'est dû au manque de respect des mesures de précaution. Donc il est important de suivre les mesures d'hygiènes pour protéger le soi-même et les autres.

Pour empêcher la propagation de virus, l'OMS à déterminer les recommandations nécessaires; il faut laver les mains fréquemment en utilisant du savon et de l'eau ou une solution hydroalcoolique, éloigner de toute personne qui tousse ou éternue et respecter la distanciation physique (1 mètre), porter un masque surtout dans les lieux publics, rester chez vous si vous ne vous sentez pas bien et consulter un professionnel de santé si vous souffrez de l'un des symptômes de la maladie .La vaccination contre COVID-19 est aussi un moyen de prévention et permet de réduire les complications graves de la maladie et le nombre des décès, et de réduire son incidence, donc de minimisé la propagation du virus dans la population.

Références Bibliographiques

A

Aidel M ., (2020) . Etude épidémiologique de l'efficacité des différents traitements utilisés contre le coronavirus (COVID-19). Thèse de doctorat. Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi , B.B.A. 69 p.

B

Baudon, E., Fournié, G., Hiep, D. T., Pham, T. T. H., Duboz, R., Gély, M., Peiris, M., Cowling, B. J., Ton, V. D., Peyre, M., 2017. Analysis of Swine Movements in a Province in Northern Vietnam and Application in the Design of Surveillance Strategies for Infectious Diseases. *Transboundary and Emerging Diseases* 64:411–424.

Benchikh A et Benzaaza H., (2020). Prevalence des mesures de protection personnelle , des problèmes potentiels et des symptômes associés au COVID -19 pendant le confinement en Algérie. Thèse de mémoire. Université Mohamed El bachir El Ibrahimi, B.B.A. 38p .

Berger R., (2017). Coronavirus enterique de la pintade en France : pathogenèse, transmission et évolution .Thèse de doctorat, Université Paul-Sabatier de Toulouse, Lyon. 51 p.

Berger R., (2017). Coronavirus enterique de la pintade En France : pathogenèse , transmission Et évolution . Thèse de doctorat . Université Paul-Sabatier , Toulouse. 44p.

Berinis H et Abderrezak A ., (2020). Contribution à l'étude de coronavirus (SARS-CoV2) à M'sila. Thèse de mémoire . Université Mohamed Boudiaf, M'sila. 38p.

Blanchard. E., Ozier .A., Janssen. C., Wyplosz. B., et Andrejak. C. (2021). Vaccination COVID en pneumologie.. Mise à jour du 25 juin 2021. *Revue des Maladies Respiratoires*, n°38, 781-793.

Bonny. V., Maillard .A., Mousseaux plaçais .L., et Richier .Q. (2020). Covid-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages médecine interne, 41, 375-389.

C

Calba, C., Antoine-Moussiaux, N., Charrier, F., Hendrikx, P., Saegerman, C., Peyre, M. ET Goutard, F. L. 2015. Applying participatory approaches in the evaluation of surveillance systems: A pilot study on African swine fever surveillance in Corsica. *Preventive Veterinary Medicine*. 122:389–398.

Calba, C., Goutard, F. L., Vanholme, L., Antoine-Moussiaux, N., Hendrikx, P. et Saegerman, C. (2016). The Added-Value of Using Participatory Approaches to Assess the Acceptability of Surveillance Systems: The Case of Bovine Tuberculosis in Belgium. *PLOS ONE* 11:e0159041.

Canavaggio P., (2011). Profil clinique d'une cohorte de patients ayant bénéficié d'une recherche de virus A(H1N1) 2009 au SAU d'un hôpital référent au cours de la pandémie 2009. thèse de doctorat, Université Paris Diderot - Paris 7 faculté de médecine, France. 80 p.

Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al.

A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. The Lancet. févr 2020;395(10223):514-23.

D

Delabougli, A., Dao, T. H., Truong, D. B., Nguyen, T. T., Nguyen, N. T. X., Duboz, R., Fournié, G. et al. 2015. When private actors matter: Information-sharing network and surveillance of Highly Pathogenic Avian Influenza in Vietnam. *Acta Tropica* 147:38–44. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.03.025>.

Delfraissy, J., Atlani-Duault, L., Benamouzig, D., Bouadma, L., Cauchemez, S., Chauvin, F..... & Yazdanpanah, Y, 2021a. Avis du Conseil scientifique COVID-19, VARIANT «SUD-AFRICAIN» 501Y.V2 ET DÉPARTEMENTS DE L'EST DE LA France.

Delfraissy, J., Atlani-Duault, L., Benamouzig, D., Bouadma, L., Cauchemez, S., Chauvin, F..... & Yazdanpanah, Y, 2021b. Avis du Conseil scientifique COVID-19, LE VARIANT « BRÉSILIEN » P1: ANTICIPER POUR L'ÉTÉ.

Delfraissy, J., Atlani-Duault, L., Benamouzig, D., Bouadma, L., Cauchemez, S., Chauvin, F..... & Yazdanpanah, Y, 2021c. Note d'éclairage du Conseil scientifique COVID-19, SITUATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE EN INDE: LE VARIANT B.1.617.

Dembele A., (2020).Profile épidémiologique de la COVID -19 dans la Région de Tombouctou au Mali. Thèse de doctorat. Université des sciences des techniques et des Technologies de Bamako (USTTB), Mali.76p.

E

El ouardy Y., (2020).Accident vasculaire cérébralischémique et covid-19 (a propos de 04 cascliniques). Thèse de doctorat,Université Mohammed VI de Rabat, Maroc.144p.

Erwan. S., José. H., Didier. C., Jacques. V., et Étienne.D.(2020). Retrouver Les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus. Médecine/sciences ; 36 : 783-96.

F

François .B ., Yannick .M.,Jean-Robert.R., Rosette .K.,Nadine .N., Daniel .K., Ernest.K., et Jacques .L.(2020).Infection à>>Sévère Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-COV-2:<<(bases biomoléculaires du traitement antiviral ciblant le cycle de vie du virus .Revue générale , 03,3702-3712.

G

Goutard, F. L., Binot, A., Duboz, R., Rasamoelina-Andriamanivo, H., Pedrono, M., Holl, D., Peyre, M. I. et al.2015. How to reach the poor? Surveillance in low-income countries, lessons from experiences in Cambodia and Madagascar. *Preventive Veterinary Medicine* 120:12–26. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.02.014>.

H

Haeck .G.,Ancion .A. , Merchal .P .,Oury .C.,etlancellotti .P.(2020).Covid -19 et maladies cardiovasculaires .Revue Med Liege, n°04 , 226-232.

J

Jallouli A ., (2021) .Enfantsetcovid -19 : expériences de l'hôpitalmère et enfant du CHU Mohammed VI de Marrakech .Thèse de doctorat .université Cadi Ayyad,Marrakech .117p.

K

Kohen .J.,Belyaminni .L. et El adib .A. (2020). Crise sanitaire et stratégies de communication. 57 p.

M

Maugis .J.,(2009). Soins primaires en cas de pandémie grippale H5N1.thèse de doctorat. Université Paris Descartes, France. 205 p.

Merah .F.,Lamara Mohammed .L.,Allam.I., et Djidjik .R.(2021).Stratégies vaccinales contre le SARS-CoV-2- . Revue Algérienne d'allergologie et d'immunologie chimique, n°02 , 8-22.<https://www.who.int/fr/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-%28covid-19%29-hydroxychloroquine>.

N

Ndiaye .M. et Diatta .A. (2020). La maladie à coronavirus covid_19 en Afrique subsaharienne : la place de la santé. Science Direct, 81, 204-206.

P

Peyronnet .V., Sibiude.J.,Deruelle .P., Huissoud .C., Lescure .X., Lucet .J.,-C.,Mandelbrot. L., Nisand .I ., Vayssière .C ., Yazpandanah .Y., Luton .D ., Et Picone . O. (2020).Infection par le SARS-CoV-2 chez les femmes enceintes : état des connaissances et proposition de prise en charge par CNGOF.Gynécologie Obstétrique Fertilité &Sénologie , 48,436-443.

Piarroux .R.,Batteaux .F. Reblaudet .S., et boelle .P. (2020). Les indicateurs d'alerte et de surveillance de la covid _19 .Lavoisier , 10 , 333-339 .

R

Roopa .R ., Malarkodi .T. , et Aravind.S.(2021).COVID-19 Coinfection With Mucormycosis in aDiabeticPatient.Cureus, n°13 ,2 -7.

Rousseau .A., Fenolland. J., et Labetoullea., M. (2020).SARS-CoV-2, COVID-19 et oeil : le point sur les données publiées.ScienceDirect,43 ,642-652.

Rawat M, Chandrasekharan P, Hicar MD, Lakshminrusimha S.

COVID-19 in Newborns and Infants—Low Risk of Severe Disease: Silver Lining or Dark Cloud?
Am J Perinatol. juin 2020;37(8):845-9.

S

Segondy. M. (2020).Les coronavirus humains. Francophone des laboratoires n° 526.

Shen,X.,Tang ,H .,McDanal,C.,Wagh,K.,Fischer,W.,Theiler,J,...&Monteffiori,D.C,2021.SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral Spike vaccines .Cell host & microbe ,29(4),(pp.529-539).

Sylvie, W. et Cécile, (2020).Émergence du coronavirus SARS-CoV-2 : faire face à l'épidémie de Covid-19.Virologie 24 (S1) : S3-S6.

T

Traore .B., Tsoumboubaikana.G.,Nani .S., et Hassoune.S . (2020) .Covid-19 : Prise en charge thérapeutique covid -19 : TherapeuticManagment .Revue marocaine de sante publique,n°10, 30-38.

V

Vijay .K., Sowmya .A., Balaji.P.,DePadua . M ., Ambika .C., Mahendra .K., et Raghavendra .R. (2021).Post-COVID pulmonary mucormycosis- A case report.IP Indian Journal of Immunology and Respiratory Medicine .6,62–66.<http://www.paho.org> • © PAHO/WHO, 2021.

Z

Zylberman P. (2006). Comme en 1918 ! La grippe« espagnole » et nous.Médecine/sciences; 22 : 767-70.

Site Web:

Établissements de santé Médecine de ville Établissements médico-sociaux. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_methodologique_covid-19-2.pdf.

Organisation mondiale de la santé. (<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sras>).

Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida (ONUSIDA : [https://www.google.com/search?q=\(Programme+commun+des+Nations+Unies+sur+le+VIH%2F+sida+\(ONUSIDA\).&oq=\(Programme+commun+des+Nations+Unies+sur+le+VIH%2F+sida+\(ONUSIDA\).&aqs=chrome..69i57.4806j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=(Programme+commun+des+Nations+Unies+sur+le+VIH%2F+sida+(ONUSIDA).&oq=(Programme+commun+des+Nations+Unies+sur+le+VIH%2F+sida+(ONUSIDA).&aqs=chrome..69i57.4806j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8)

Centre de contrôle des maladies de la Colombie-Britannique : https://www.google.com/search?q=Centre+de+contr%C3%B4le+des+maladies+de+la+Colombie+Britannique+&sxsrf=AOaemvJnFJLXlbMEW5aprwvzNxqaiEvCGQ%3A1631465736106&ei=CDEYf,DBq_ikgXf0qjACA&oq=Centre+de+contr%C3%B4le+des+maladies+de+la+Colombie+Britannique+&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBggAEBYQHjoHCCMQsAMQJzoHCAAQRxCwAzoHCCMQ6gIQJ0oECEEYAFCE0gRYv6cFYIrKBWgFcAJ4AIABpA6IAawUkgEJMy0xLjEuOC0xmAEAoAEB0AECsAEKyAEJwAEB&sc=client=gws-wiz&ved=0ahUKEwj_p6e98_nyAhUvsaQKHV8pCogQ4dUDCA4&uact=5

Haut conseil de la santé publique : https://www.google.com/search?q=Haut+conseil+de+la+sant%C3%A9+publique+&sxsrf=AOaemvJXyaRCAAPapUTfEugWUpON7efl4g%3A1631465840708&ei=cDE-Yf21KpbssAeixpSoBA&oq=Haut+conseil+de+la+sant%C3%A9+publique+&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyCAgAEMkDEMsBMgUIABDLATIFCAAQywyBQgAEMsBMgUIABDLATIFCAAQywyBQgAEMsBMgUIABDLATIFCAAQywyBQgAEMsBOgcIABBELADOGcIIxDqAhAnSgQIQRgAUIXrEljUiRNg5gTaAVwAngAgAGhAogBoQKSAQMyLTGYAQCgAQGgAQKwAQrIAQjAAQE&sc=client=gws-wiz&ved=0ahUKEwj9rZfv8_nyAhUWNuwKHSIjBUUQ4dUDCA4&uact=5

Thème

« Les différentes stratégies thérapeutiques impliquées dans le contrôle et le traitement de l'épidémie Covid-19 »

Présenté par :

- DJAMAA Meryam.
- BOULEKROUNE Hawa.

Résumé

Le monde actuellement confronté à une pandémie causée par un nouveau type de famille de coronavirus appelé SARS-CoV-19 qui provoque l'épidémie infectieuse émergente Corona, le virus est apparu pour la première fois en décembre 2019 dans la ville chinoise de Wuhan sur un marché de fruits de mer puis s'est propagé à le reste du monde. Aujourd'hui on dénombre plus de 225.336.638 cas de coronavirus à travers les pays de monde et 4.660.627 décès, parmi les pays l'Algérie compte 200.301 cas et 5.596 décès depuis le début de la pandémie. Le SARS-CoV-19 est un virus à ARN fréquents qui est responsable d'infection digestives et respiratoires chez l'homme et l'animal. Le virus doit son nom à l'apparence de ses particules virales, portant des excroissances qui évoquent une couronne appelée protéine Spike ou S, la maladie présente plusieurs symptômes similaires à un rhume, tels que la toux, l'essoufflement, la fatigue et dans les cas avancés de la maladie le patient peut développer des douleurs et des problèmes au niveau des poumons et même la mort ; surtout s'il souffre de maladies chroniques. **(Organisation Mondiale de Santé, 2020).**

L'épidémie de Corona se transmet par l'exposition d'une personne à des gouttelettes des malades résultant de la toux et des éternuements, puis il pénètre dans l'organisme via les voies aériennes, depuis le nez et la bouche, la protéine de surface S se fixe au récepteur ACE 2 exprimé à la surface des cellules qui tapissent les voies respiratoires, une fois le virus 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. Donc il faut suivre plusieurs stratégies préventives comme le port d'un masque, le lavage des mains systématiquement, l'évitement de toucher les surfaces et le visage et la mise en quarantaine des personnes qui ont des résultats positifs pour le test de virus. On peut détecter la présence de virus dans le corps soit par la RT-PCR réalisée sur un prélèvement respiratoire soit par un test sérologique pour détecter les IgM et les IgG dans le sang dirigés spécifiquement contre le SARS-CoV-2 ou encore par un test rapide antigénique. Le meilleur traitement est la vaccination, car l'efficacité des médicaments contre le corona varie et peuvent survenir de graves complications (hydroxychloroquine, Remdesivir, Arbidol...). Le vaccin entraîne et prépare le système immunitaire à reconnaître et combattre le virus ce qui permet de prévenir cette maladie, plusieurs vaccins développés de différentes approches technologiques parmi lesquels : vaccin à ARN (Pfizer-bioNTech), vaccin à vecteur viral (Sputnik, AstraZeneca), vaccin à virus inactif (CoronaVac). Le virus corona est répandu jusqu'aujourd'hui, il prend encore des vies chaque jour et de nouvelles souches sont apparues résultant de mutation de son ADN.