



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 99

SARS-COV-2 ET SES VARIANTS

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Madame Imane EL KARTOUTI

Née le 27 Mars 1996 à Meknès

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : COVID-19; SARS-CoV-2; Variants; Variants préoccupants

Membres du Jury :

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yessine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالَ سُبْحَانَكَ اللَّهُمَّ إِنَّا كُنَّا ظَالِمِينَ
إِنِّي كُنْتُ مِنَ الْعَاطِلِينَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National

PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Urologie Inspecteur du SSM

*Enseignant militaire

Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha

*Enseignant militaire

Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Enfants Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Rabat

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Aff Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Ismail-Meknès

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*

Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des](#)

Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina](#)

Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**

Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya](#)

Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

*Enseignant militaire

Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOURIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*

*Enseignant militaire

Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie

Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Ibn Sina Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

*Enseignant militaire

Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Dir. Hôp.

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Rabat

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

*Enseignant militaire

Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Dir. Hôp. Spécialités*

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl

*Enseignant militaire

Anatomie Pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*

Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie

Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes

Pharmacie

Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*

*Enseignant militaire

Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la*

Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*
Hyg.

Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Hyg.
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et

Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

*Enseignant militaire

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
Pr. ATOUF OUFAA
Pr. BAKALI Youness
Pr. BAMOUS Mehdi*
Pr. BELBACHIR Siham

Chirurgie réparatrice et plastique
Oncologie Médicale
Immunologie
Chirurgie Générale
CCV
Psychiatrie

*Enseignant militaire

Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Catastrophes
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Faciale
 Pr. KHEYI Jamal*
 Pr. KHIBRI Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
 Pr. LABOUDI Fouad
 Pr. LAHKIM Mohamed*
 Pr. MEKAOUI Nour
 Pr. MOJEMMI Brahim
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
 Pr. SATTE AMAL*
 Pr. SOUHI Hicham*
 Pr. TADLAOUI Yasmina*
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
 Pr. ZAHID Hafid*
 Pr. ZAJJARI Yassir*
 Pr. ZAKARYA Imane*

Médecine des Urgences et des
 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-
 Cardiologie
 Médecine interne
 Radiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Chimie Analytique
 Neurochirurgie
 Neurologie
 Pneumo-ptisiologie
 Pharmacie Clinique
 Virologie
 Hématologie
 Néphrologie
 Pharmacognosie

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces



À

ALLAH

Le très Haut, le très Grand, le Clément,

L'Omniscient, l'Omnipotent.

Le Tout Puissant, le très miséricordieux d'avoir

Permis à ce travail d'aboutir à son terme.

Au

PROPHETE MOHAMED

Paix et salut sur lui





À ma très chère mère, Madame Khadija BACHA :

*À ma meilleure amie, la lumière de mes jours, ma confidente, mon refuge et ma source de force. Vous avez toujours été pour moi l'exemple de la femme militante, le symbole de la bonté et le foyer de la sagesse. Vous m'avez comblé avec votre tendresse et guider avec vos conseils si précieux. Votre soutien, vos bénédictions et prières étaient toujours la lumière qui éclairait mon parcours. Aucune expression ne saurait être assez éloquente pour décrire ma gratitude et ma reconnaissance pour vos sacrifices. Veuillez chère mère trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection. Puisse le tout puissant vous accorde santé, longue vie et quiétude et vous préserve de tout mal. Je t'aime fort
maman.*

À mon très cher père, Monsieur Abdelkader EL KARTOUTI :

À l'homme de ma vie, mon premier et éternel amour, à celui qui n'a jamais cessé de déployer tous ses efforts pour me soutenir et m'encourager. Grâce à dieu, à vos bénédictions, conseils et encouragements mon chemin était toujours orienté vers la réussite. Aucune expression ne saurait décrire ma gratitude et ma reconnaissance pour votre dévouement et sacrifices. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour vous, j'espère concrétiser l'une de vos attentes et être digne de votre confiance. Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Que Dieu le tout puissant, vous garde et protège, vous accorde bonheur, santé et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour. Je t'aime mon héros.





À mon très cher frère, Salah Eddine EL KARTOUTI :

C'est quelques mots, ne saurait exprimer le profond amour que je te porte. Tu m'as toujours soutenue et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser d'avantage. Je te dédie ce travail avec mes souhaits de réussite de prospérité et de bonheur. J'implore Allah de te réserver un avenir meilleur.

À la mémoire de ma très chère grand-mère paternelle, Fatima ALOUCH :

Aucun mot ni expression saurait décrire la grande femme que tu étais. Ca fait déjà 5 ans que t'es parti, mais chaque souvenir que j'ai de toi restera à jamais gravé dans mon cœur. J'aurai tant souhaité ta présence en ce jour mémorable. Puisse Dieu t'accorder sa grâce, t'accueillir dans son vaste et éternel paradis et que ce travail soit une prière pour votre âme.

À mon grand-père, paternel Monsieur Abdellah EL KARTOUTI :

Quoi que je dise, je ne saurais point traduire ma grande affection, mon profond amour, ma gratitude et ma reconnaissance comme il se doit. Vos bénédictions et les prières que vous n'avez cessé de formuler m'ont été d'un grand secours et éclairait mon chemin. Que Dieu vous protège et vous procure bonne santé et longue vie parmi nous.





*À la mémoire de mes grands-parents maternels : Fatouma BEN KASSEM et
Ibrahim BACHA*

Puisse ALLAH TOUT PUISSANT vous avoir en sa sainte miséricorde.

À mon oncle Mohamed EL KARTOUTI et son épouse NAJAT ;

À mon oncle Abdessalam EL KARTOUTI et son épouse ma chère Bouchra ;

À mon oncle Moatassim EL KARTOUTI et son épouse Amal ;

*À mes chères tantes Fatima BACHA, Dghoughia BACHA, Saida BACHA,
Aziza BACHA ;*

À mon oncle Mustapha BACHA ;

*Je m'estime chanceuse de vous avoir dans ma vie. Votre tendresse et
bienveillance restera gravé dans ma mémoire d'enfance. Mon amour envers vous
est sans fin. Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes
sentiments les plus chaleureux.*

À tous les memebres de ma famille EL KARTOUTI et BACHA

Je vous dois tout le respect

Je vous dédie ce travail .





À la plus chère, l'unique Dr Sarah BELMADANI

La plus douce, l'ange ...

À ma consoeur, mon amie, il était grand temps que je te dise à quel point tu m'es très chère. Ta présence, ton soutien et ton encouragement m'ont servi de dopage et de motivation pour aller de l'avant. Je te remercie énormément.

À mes chères amies : Zaineb El ASSASSI, Safae MONI, Mouna YOUSSEF

Votre gentillesse, sympathie et les bons moments partagés seront toujours gravés dans ma mémoire et mon cœur.

À ma chère amie et colocatrice Samia :

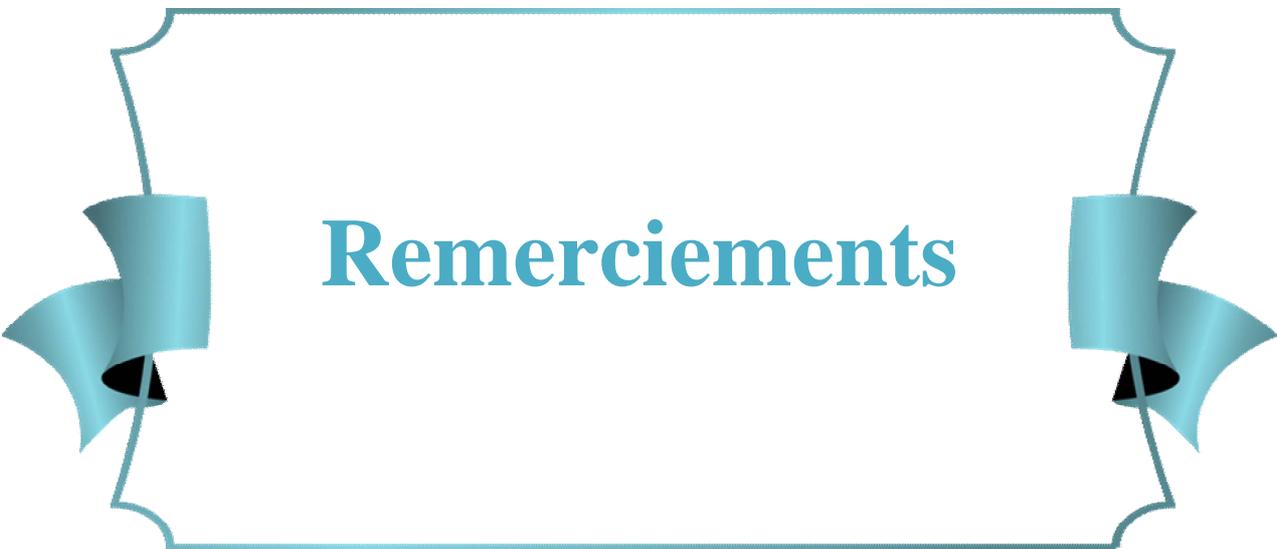
Je ne peux trouver les mots justes pour exprimer l'estime que je te porte pour ta bonté et ta sympathie. En témoignage de toute l'affection qui nous unit, des souvenirs, de nos aventures, je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.

À tous mes amis, mes collègues et les étudiants en pharmacie

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ma formation tout au long de mes études

À tous ceux ou celles qui me sont chers



A decorative teal frame with a scalloped border and two teal ribbons on the left and right sides. The word "Remerciements" is centered within the frame.

Remerciements



A notre maître et président de thèse

Professeur. Ahmed GAOUZI

Professeur de Professeur de Pédiatrie

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait
en acceptant de présider notre jury et de juger notre travail.*

*Vos qualités et vos vertus sont connues de tous. A travers ce travail, cher Maître,
nous avons fait preuve de notre profonde gratitude et de notre respect.*





A notre maître et rapporteur de thèse

Professeur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Ce fût un grand honneur pour moi d'être encadrée par vous tant pour vos qualités professionnelles incontestables que pour votre soutien. Nous avons toujours admiré votre ardeur dans le travail, votre compétence, votre droiture, ainsi que votre sympathie. Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines n'ont rien d'égales que votre compétence qui mérite toute admiration. Vous nous avez toujours reçu avec une immense sympathie. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de ma profonde gratitude et profonde admiration.





A notre maître et et juge de thèse

Professeur. Yessine SEKHSOUKH

Professeur de Microbiologie

Je vous remercie énormément pour votre confiance et votre soutien.

Merci pour tous vos précieux conseils que vous m'avez donnés, de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements, vos remarques qui ont fait évoluer ce travail. Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité une grande admiration et un profond respect. Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple. Qu'il nous soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre profonde estime.





A notre maître et juge de thèse

Professeur Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Nous vous remercions de votre enseignement et votre gentillesse, et nous vous sommes très reconnaissants de votre présence au sein de notre jury et de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Veuillez croire à l'expression de notre gratitude et de notre grand respect.





A notre maître et juge de thèse

Professeur Mariama CHADLI

Professeur de microbiologie

Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous faites par votre accord de bien vouloir siéger parmi le jury de notre thèse. Votre savoir mis au jugement de thèse ne pourra que lui donner plus de valeur. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de notre grand respect et notre profonde reconnaissance.





Liste des abreviations

Abréviations

ACE2	: Angiotensin converting enzyme 2
AcM	: Anticorps monoclonaux
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALAT	: Alanine aminotransférase
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARN	: Acide ribonucléique
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
ASAT	: Aspartate aminotransférase
BSL-3	: Biosafety level-3
CAS	: Chemical Abstracts Service
CDC	: Center for Disease Control
CFR	: Case fatality ratio
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
COVID-19	: Coronavirus disease 2019
CQ	: Chloroquine
CRP	: C-reactive protein
CT	: Computed tomography
DASRI	: Déchets d'activités de soins à risques infectieux
EEE	: Espace économique européen
ELISA	: Enzyme linked immunosorbent assay
EP	: Embolie pulmonaire
ERGIC	: Endoplasmic Reticulum Golgi Intermediate Compartment
EUA	: Emergency Use Authorization
FDA	: Food and drug administration
FFP2	: Filtering face piece 2
FiO2	: Fraction inspirée en oxygène
FP	: Fusion peptide
GISAID	: Global Initiative on sharing Avian Influenza Data
HCoV	: Human coronavirus
HCQ	: Hydroxychloroquine
HCSP	: Haut conseil de la sante publique
HLA	: Human leukocyte antigen
HR 1	: Heptad repeat 1
HR 2	: Heptad repeat 2
HR	: Hazard ratio
IC	: intervalle de confiance
ICTV	: International committee on taxonomy of viruses
IFN	: Interferon
IFNAR	: Interferon alpha/beta receptor
IFR	: Infection fatality ratio
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukin
IMC	: Indice de Masse Corporelle
IPP	: Inhibiteurs de la pompe à protons
IQR	: Interquartile range
IRA	: Insuffisance rénale aiguë
IRF	: Interferon regulatory factor

LCR	: Liquide céphalo-rachidien
MERS-CoV	: Middle east respiratory syndrome coronavirus
NF-κB	: Nuclear factor-kappa B
NIH	: National Institutes of Health
NK	: Natural killer
NSP	: Non structural protein
NTD	: N-terminal domain
OHD	: Oxygénation haut débit
OMEC	: Oxygénation par membrane extracorporelle
OMS	: Organisation mondiale de la santé
OR	: Odds ratio
ORF	: Open reading frame
ORL	: Otorhinolaryngologie
PAD	: Pression artérielle diastolique
PAI-1	: Inhibiteur de l'activateur du plasminogène type I
PAM	: Pression artérielle moyenne
PaO₂	: Pression partielle de l'oxygène
PAS	: Pression artérielle systolique
PCR	: Polymerase chain reaction
PEP	: Pression expiratoire positive
PPC	: Pression positive continue
PRR	: Pattern recognition receptor
RBD	: Receptor binding domain
RdRp	: RNA-dependent RNA polymerase
RR	: Risque relatif
RT-LAMP	: Reverse transcription loop-mediated isothermal amplification
RT-PCR	: Reverse transcriptase polymerase chain reaction
RT-qPCR	: Quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction
SARS-CoV-1	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 1
SARS-CoV-2	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SD1	: Sous domaine 1
SD2	: Sous domaine 2
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SNP	: Single nucleotide polymorphism
SpO₂	: Saturation pulsée en oxygène
SRAA	: Système rénine-angiotensine-aldostérone
TDM	: Tomodensitométrie
TMPRSS2	: Transmembrane protease serine subfamily member 2
TNF-α	: Tumor necrosis factor- α
TP	: Taux de prothrombine
TVP	: Thrombose veineuse profonde
UE	: Union européenne
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VNI	: Ventilation non invasive
VOC	: Variant of concern
VOI	: Variant of interest
VUM	: Variant under monitoring
5' UTR	: 5' untranslated region



Liste des illustrations

Liste des Figures

Figure 1: Structure du SARS-CoV-2	8
Figure 2: Structure de la protéine de pointe	8
Figure 3: Représentation du cycle viral du SARS-CoV-2.....	11
Figure 4: Hôtes primaires et intermédiaires de coronavirus humains montrant une transmission interspécifique	13
Figure 5: Évolution de la situation épidémiologique dans les six régions de l'OMS	19
Figure 6: Répartition mondiale de la COVID-19	20
Figure 7: Nombre total des cas cumulés de coronavirus au Maroc jusqu'au 30 mai 2022	21
Figure 8: Nombre total des cas actifs au Maroc, le 30 mai 2022	22
Figure 9: Nombre total des décès dus au coronavirus au Maroc, jusqu'au 30 mai 2022	22
Figure 10: Mécanismes physiopathologiques du SARS-CoV-2	23
Figure 11: Mécanismes proposés de la coagulopathie de la COVID-19.....	26
Figure 12: Mécanismes suspects de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2....	28
Figure 13: Phase d'évolution de l'infection à SARS-CoV-2	30
Figure 14: Manifestations cutanées associées à la COVID-19	34
Figure 15: Lésions ischémiques signalés chez les patients COVID-19 en état critique	34
Figure 16: Les modalités d'emballage et d'acheminement des prélèvements pour le diagnostic virologique du SARS-CoV-2	54
Figure 17: Principe de la PCR quantitative en temps réel avec sonde TaqMan	55
Figure 18: Schéma de la technique ELISA = Immuno-détection des anticorps	58
Figure 19: Test d'immunofluorescence d'un échantillon de sérum d'un patient infecté par le SARS-CoV-2. Chaque puits de lames de verre a été repéré avec l'antigène SARS-CoV-2 (A), des cellules VERO non infectées (B) et l'antigène <i>S. aureus</i> (C). Panneau de gauche, sérum du patient avec des immunoglobulines totales anti-SARS-CoV-2 détectables. Panneau de droite, sérum de contrôle négatif. Les lames ont été observées à l'aide d'un microscope Zeiss, objectif × 40	59
Figure 20: Test de neutralisation du SARS-CoV-2.....	60
Figure 21: Principe du test rapide de détection des anticorps	62
Figure 22: Cinétique des anticorps au cours de l'infection par le SARS-CoV-2	63
Figure 23: Guide pratique d'imagerie thoracique pour les cas confirmés ou suspects de la COVID-19.....	64
Figure 24: Caractéristiques d'imagerie CT typiques pour COVID-19. Des images axiales en coupe mince non rehaussées des poumons chez un homme de 52 ans avec une RT-PCR positive (A–D) montrent une opacité en verre dépoli bilatérale, multifocale arrondie (astérisques) et périphérique (flèches) avec un épaississement septal inter-lobulaire superposé et intra-lobulaire visible lignes ("fou-pavage")	65
Figure 25: Cliché thoracique révélant l'évolution des anomalies chez un patient atteint de la COVID-19	66
Figure 26: Radiographie thoracique montrant des anomalies typique de la COVID-19	66
Figure 27: Schéma montrant les relations hiérarchiques entre les clades	91
Figure 28: La transition globale de D614 original au variant G614	92

Figure 29: Décompte hebdomadaire moyen des séquences échantillonnées présentant les variants D614 et G614 sur différents continents, du 12 janvier au 12 mai 2020	92
Figure 30: Mutations caractéristiques du variant préoccupant B.1.1.7	100
Figure 31: Carte schématique montrant la date de la première détection de séquence dans chaque pays contenant le variant B.1.1.7. Les pays les plus sombres ont des dates de premier échantillon plus anciennes	103
Figure 32: Carte montrant le nombre de séquences enregistrées du variant B.1.1.7 dans chaque pays, jusqu'au 03 avril 2022. Les pays avec plus de séquences sont affichés avec des couleurs plus foncées	104
Figure 33: Mutations caractéristiques du variant préoccupant B.1.351 du SARS-CoV-2	117
Figure 34: Carte schématique montrant la date de la première détection de séquence dans chaque pays contenant le variant B.1.351. selon les données épidémiologiques mondiales du 30 mai 2022. Les pays les plus sombres ont des dates de premier échantillon plus anciennes	120
Figure 35: Carte montrant le nombre de séquences enregistrées du variant B.1.351 dans chaque pays, jusqu'au 31 mai 2022. Les pays avec plus de séquences sont affichés avec des couleurs plus foncées	120
Figure 36: Mutations caractéristiques du variant préoccupant P.1 du SARS-CoV-2	127
Figure 37: Carte schématique montrant la date de la première détection de séquence dans les pays contenant le variant P.1, avant le 31 mai 2022. Les pays les plus sombres ont des dates de premier échantillon plus anciennes	129
Figure 38: Carte montrant le nombre de séquences enregistrées du variant P.1 dans chaque pays, jusqu'au 31 mai 2022. Les pays avec plus de séquences sont affichés avec des couleurs plus foncées	130
Figure 39: Mutations caractéristiques du variant préoccupant B.1.617.2 du SARS-CoV-2	135
Figure 40: Représentation linéaire simplifiée des sous-classes du VOC Delta déclarées par l'OMS	135
Figure 41: Carte schématique montrant la date de la première détection de séquence dans chaque pays contenant le variant B.1.617.2, jusqu'au 31 mai 2022. Les pays les plus sombres ont des dates de premier échantillon plus anciennes	139
Figure 42: Carte montrant le nombre de séquences enregistrées du variant B.1.617.2 dans chaque pays, jusqu'au 31 mai 2022. Les pays avec plus de séquences sont affichés avec des couleurs plus foncées	140
Figure 43: Mutations caractéristiques du variant préoccupant B.1.1.529/BA.1/BA.2 du SARS-CoV-2.....	150
Figure 44: Nombre de séquences Omicron par sous-lignée par rapport aux autres variants circulant, au 23 mai 2022	154
Figure 45: Nombre de séquences Omicron par sous-variants Omicron et lignées descendantes du sous-variant BA.2, au 23 mai 2022	155

Liste des tableaux

Tableau I: Gènes du SARS-CoV-2 et polyprotéines codées	9
Tableau II: Modalités de prélèvements et de conservation des échantillons pour le diagnostic virologique du SARS-CoV-2	53
Tableau III: Prévention et traitement des complications thrombotiques chez les patients hospitalisés avec COVID-19	73
Tableau IV: Résumé des interventions établies pour éviter les complications chez les cas COVID-19 en état critique	79
Tableau V: Les variants d'intérêt circulant précédemment (selon les données disponibles jusqu'au fin mai 2022)	94
Tableau VI: Mesures prises par l'OMS et les États Membres face à un variant d'intérêt	95
Tableau VII: Les variants anciennement surveillés (selon les données disponibles jusqu'au fin mai 2022)	96
Tableau VIII: Mesures prises par l'OMS et les États Membres face à un variant sous surveillance ...	97
Tableau IX: Les variants préoccupants qui circulent actuellement (selon les données disponibles jusqu'au mai 2022)	98
Tableau X: Les variants anciennement préoccupants (selon les données disponibles jusqu'au mai 2022)	98
Tableau XI: Principales mesures prises par l'OMS et les États Membres face à un variant préoccupant	99
Tableau XII: Efficacité des vaccins Anti-COVID-19 contre le variant B.1.1.7	116
Tableau XIII: Efficacité des vaccins Anti-COVID-19 contre le variant B.1.351	126
Tableau XIV: Augmentation du nombre de nouveaux cas au Maroc entre la 26 ^{ème} et la 27 ^{ème} semaine, 2021	141
Tableau XV: Résumé des estimations sur l'efficacité des vaccins Anti-COVID-19 contre le variant Delta	147
Tableau XVI: les symptômes les plus fréquents d'Omicron (selon Santé Publique France et l'étude anglaise)	159



Sommaire

Introduction	1
Chapitre 1 : SARS-CoV-2	4
I. Historique	5
II. Agent pathogène SARS CoV-2	7
1. Taxonomie	7
2. Structure	7
3. Génome	9
4. Réplication et cycle virale	9
5. Propriétés physicochimique	11
III. Epidémiologie	12
1. Réservoir	12
2. Modes de transmission	13
3. Facteurs favorisants	16
4. Durée d'incubation	17
5. Contagiosité	17
6. Estimation de la mortalité.....	17
7. Répartition géographique	18
7.1. Distribution mondiale	18
7.2. Situation du Maroc	20
IV. Physiopathologie	23
1. Toxicité virale directe.....	23
2. Altération des cellules endothéliales et thrombo-inflammation.....	24
3. Réponse immunitaire à SARS-CoV-2	26
3.1. Réponse immunitaire antivirale immédiate	26
3.2. Réponse immunitaire amplifiée à la 2ème phase d'infection.....	27
3.2.1. Tempête de cytokines.....	27
3.2.2. lymphopénies et épuisement lymphocytaire.....	28
3.2.3. Réponse humorale.....	28
4. Dérèglement du SRAA	29
V. Tableau clinique	30
1. Présentation clinique	30
2. Formes symptomatiques	30
2.1. La fièvre	31
2.2. Signe généraux	31
2.3. Manifestations respiratoires	31
2.4. Manifestations extra-respiratoires	31
2.4.1. Symptômes digestifs	31
2.4.2. Signes ORL	32
2.4.3. Signes neurologiques	32
2.4.4. Signes cutanés	33
2.4.5. Manifestations ophtalmologiques	35
3. Formes cliniques de la COVID-19	35

3.1. Forme bénigne de la maladie	35
3.2. Forme modérée de la maladie	35
3.3. Forme sévère de la maladie	36
3.4. Forme critique de la maladie	36
3.4.1. Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)	36
3.4.2. Etat septique	37
3.4.3. Choc septique	37
3.4.4. Complications rénales	37
3.4.5. Complications endocriniennes.....	38
3.4.6. Complications cardiovasculaires	38
3.4.7. Complications neurologiques	39
3.4.8. Complications thromboemboliques	40
3.4.9. Complications infectieuses	40
VI. Eléments du pronostic	41
1. Facteurs de risque de forme grave de la COVID-19	41
1.1. Caractéristiques démographiques	42
1.2. Comorbidité	43
1.2.1. Fréquence globale des comorbidités	43
1.2.2. Fréquences pour chaque groupe de patients ayant des affections et situations cliniques	43
VII. Diagnostic paraclinique	51
1. Biologique	51
1.1. Diagnostic biologique non spécifique	51
1.1 1. Bilan hématologique	51
1.1 2. Bilan biochimique.....	51
1.2. Diagnostic biologique spécifique : virologique.....	52
1.2 1. Étape pré-analytique	52
1.2.1.1. Précautions de prélèvement	52
1.2.1.2. Prélèvements	53
1.2.1.3. Modalités de conservation et d'acheminement des prélèvements	53
1.2.1.4. Gestion des déchets	54
1.2 2. Etude analytique	54
1.2.2.1 Diagnostic direct	54
1.2.2.1.1. RT-PCR	55
1.2.2.1.2. Amplification isotherme à médiation par boucle de transcription inverse	56
1.2.2.1.3. Tests antigéniques	56
1.2.2.2. Diagnostic indirect : Dosage sérologique des anticorps.....	57
1.2.2.2.1. Technique immuno-enzymatique (ELISA).....	57
1.2.2.2.2. Test d'immunofluorescence indirecte	59
1.2.2.2.3. Test de neutralisation	60
1.2.2.2.4. Test rapide des anticorps (test au point de service) : dosage immunologique à flux latéral.....	61
2. Radiologie	63
2.1. Tomodensitométrie thoracique	63
2.2. Radiographie thoracique	65

2.3. Echographie thoracique	67
VIII. Traitement	67
1. Forme bénigne	67
1.1 Association du casirivimab à l'imevumab	68
2. Forme modérée à sévère	68
1.1. Antibiothérapie.....	68
1.2. Oxygénothérapie	69
1.3. Antiviraux	69
1.4. Anticoagulants	72
1.5. Immunothérapie	73
1.5.1. Immunomodulateurs	73
1.5.2. Plasma de convalescent	76
3. Forme critique	76
3.1. SDRA	76
3.2. Choc septique	77
3.3. Prévention des complications	78
4. Supplémentations en vitamines et minéraux.....	79
3.4. Vitamine C	80
3.5. Vitamine D	81
3.6. Zinc	81
IX. Prévention	82
1. Mesures de prévention en population générale	82
2. Vaccination	84
Chapitre 2 : Variants du SARS-CoV-2	88
I. Evolution génétique du SARS-CoV-2 au cours de la pandémie	89
II. Emergence de la mutation D614G	90
III. Classification des variants du SARS-CoV-2	93
1. Variants d'intérêt du SARS-CoV-2	93
2. Variants sous surveillance	95
3. Variants préoccupants du SARS-CoV-2	97
IV. Variants préoccupants du SARS-CoV-2	99
1. Variant Alpha (B.1.1.7 et Q.*).....	100
1.1. Caractère virologique	100
1.2. Caractères épidémiologiques	101
1.2.1. Transmission	101
1.2.2. Facteurs favorisants	101
1.2.3. Durée d'incubation	102
1.2.4. Estimation de la mortalité	102
1.2.5. Répartition géographique	103
1.2.5.1. Distribution mondiale	103
1.2.5.2. Situation du Maroc	104
1.3. Physiopathologie	105
1.3.1. Impact des mutations sur l'affinité de liaison (N501Y, E484K).....	105

1.3.2. Effet des mutations sur l'entrée et l'infectivité des cellules ($\Delta 69-70$, A570D, S982A, D614G, P681H)	106
1.3.3. Impact des mutations dans le RBD sur la liaison et la neutralisation du plasma (N501Y, E484K)	108
1.3.4. Impact des suppressions dans le NTD ($\Delta 69-70$, suppression $\Delta Y144$)	109
1.4. Tableau clinique	110
1.5. Evolution et pronostic	110
1.6. Diagnostic paraclinique	112
1.6.1. Séquençage	112
1.6.1.1. Séquençage du génome entier : méthode de référence pour identifier les nouveaux variants du SARS-CoV-2	112
1.6.1.2. Séquençage de Sanger ou séquençage partiel de nouvelle génération basé sur des amplicons	112
1.6.2. Tests de dépistage et de diagnostic du VOC connu	113
1.6.2.1. Tests RT-PCR et échec de la cible du gène S	113
1.6.2.2. RT-PCR multiplex, y compris l'échec de la cible du gène S	113
1.6.2.3. Dépistage des polymorphismes de nucléotides simples par RT-PCR spécifique en temps réel et analyse de la courbe de fusion	114
1.6.2.4. Tests de détection rapide d'antigènes	114
1.7. Traitement	114
1.8. Vaccination	115
2. Variant Bêta (B.1.351 et ses sous lignées)	117
2.1. Caractère virologique	117
2.2. Caractères épidémiologiques	117
2.2.1. Transmission	117
2.2.2. Facteurs favorisant	118
2.2.3. Durée d'incubation	118
2.2.4. Estimation de la mortalité	119
2.2.5. Répartition géographique	119
2.2.5.1. Distribution mondiale	119
2.2.5.2. Situation du Maroc	121
2.3. Physiopathologie	121
2.4. Tableau clinique	122
2.5. Evolution et pronostic	123
2.6. Diagnostic paraclinique	123
2.6.1. Séquençage	123
2.6.1.1. Séquençage du génome entier : méthode de référence pour identifier les nouveaux variants du SARS-CoV-2	123
2.6.1.2. Séquençage de Sanger ou séquençage partiel de nouvelle génération basé sur des amplicons	123
2.6.2. Tests de dépistage et de diagnostic du VOC connu	124
2.6.2.1. Test RT-PCR multiplex	124
2.6.2.2. Tests de dépistage des polymorphismes mononucléotidiques	124
2.6.2.3. Tests rapides d'antigéniques	124
2.7. Traitement	125

2.8. Vaccination	125
3. Variant Gamma (P.1)	127
3.1. Caractère virologique	127
3.2. Caractères épidémiologiques	127
3.2.1. Transmissibilité	127
3.2.2. Facteurs favorisants	128
3.2.3. Durée d'incubation	128
3.2.4. Estimation de la mortalité	128
3.2.5. Répartition géographique	129
3.2.5.1. Distribution mondiale.....	129
3.2.5.2. Situation du Maroc	130
3.3. Physiopathologie	130
3.4. Tableau clinique	131
3.5. Evolution et pronostic	131
3.6. Diagnostic	132
3.6.1. Séquençage	132
3.6.1.1. Séquençage du génome entier : méthode de référence pour identifier les nouveaux variants du SARS-CoV-2/	132
3.6.1.2. Séquençage de Sanger ou séquençage partiel de nouvelle génération basé sur des amplicons	132
3.6.2. Tests de dépistage et de diagnostic du VOC connu	132
3.6.2.1. Test RT-PCR multiplex	132
3.6.2.2. Tests de dépistage des polymorphismes mononucléotidiques	133
3.6.2.3. Tests rapides d'antigéniques	133
3.7. Traitement	133
3.8. Vaccination	133
4. Variant Delta (sous lignée B.1.617.2/AY).....	134
4.1. Caractère virologique	134
4.2. Caractères épidémiologiques	136
4.2.1. Transmissibilité et contagiosité	136
4.2.2. Facteurs favorisants	137
4.2.3. Durée d'incubation	137
4.2.4. Estimation de la mortalité	137
4.2.5. Répartition géographique	137
4.2.5.1. Distribution mondiale.....	137
4.2.5.2. Situation du Maroc	140
4.3. Physiopathologie	142
4.4. Tableau clinique	143
4.5. Evolution et pronostic	143
4.6. Diagnostic	144
4.6.1. Séquençage	144
4.6.1.1. Séquençage du génome entier : méthode de référence pour identifier les nouveaux variants du SARS-CoV-2	144
4.6.1.2. Séquençage de Sanger ou séquençage partiel de nouvelle génération basé sur des amplicons	145

4.6.2. Tests de dépistage et de diagnostic du VOC connu	145
4.6.2.1. RT-PCR multiplex.....	145
4.6.2.2. Tests de dépistage des polymorphismes mononucléotidiques	146
4.6.2.3. Tests rapides d'antigéniques	146
4.7. Traitement	146
4.8. Vaccination	147
5. Variant Omicron (lignée B.1.1.529, les lignées descendantes et les formes recombinantes) ..	148
5.1. Caractère virologique	149
5.2. Caractères épidémiologiques	150
5.2.1. Transmissibilité et contagiosité	150
5.2.2. Facteurs favorisants	151
5.2.3. Durée d'incubation	151
5.2.4. Estimation de la mortalité	152
5.2.5. Répartition géographique	152
5.2.5.1. Distribution mondiale.....	152
5.2.5.2. Situation du Maroc	155
5.3. Physiopathologie	156
5.4. Tableau clinique	158
5.5. Evolution et pronostic	159
5.6. Diagnostic paraclinique	160
5.6.1. Séquençage	160
5.6.1.1. Séquençage du génome entier : méthode de référence pour identifier les nouveaux variants du SARS-CoV-2	160
5.6.1.2. Séquençage de Sanger ou séquençage partiel de nouvelle génération basé sur des amplicons	161
5.6.2. Tests de dépistage et de diagnostic du VOC connu	161
5.6.2.1. Tests RT-PCR et échec de la cible du gène S	161
5.6.2.2. RT-PCR multiplex.....	162
5.6.2.3. Tests rapides d'antigènes	162
5.7. Traitement	162
5.8. Vaccination	163
Conclusion.....	164
Résumés.....	166
Bibliographie.....	170



Introduction

Vers la fin du mois de décembre 2019, en Chine plus exactement à Wuhan, des cas de pneumonie virale atypique ont été reportés, dont la cause était un nouveau coronavirus qui s'est très rapidement propagé, replongeant le monde dans une pandémie [1,2].

Ce virus a été identifié sur des prélèvements des voies respiratoires humaines, et nommé par l'International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) (SARS-CoV-2) pour severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [2].

L'infection par le SARS-CoV-2, nommé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) << COVID-19 >> est une maladie zoonotique émergente. Elle est due à un virus de la famille des *Coronaviridae*, ordre des *nidovirales*. C'est un virus enveloppé à ARN non segmenté de polarité positive, dont la transmission interhumaine se fait essentiellement par gouttelettes respiratoires [3].

Le 30 janvier 2020, et après la propagation rapide de l'infection en Chine, l'OMS annonce officiellement l'infection par le SARS-CoV-2 comme urgence de santé publique de portée internationale. Avec l'augmentation brutale du nombre de cas et de décès, l'OMS qualifie la COVID-19 de pandémie, le 11 mars [4].

Suite à la circulation mondiale du SARS-CoV-2, le Maroc comme un grand nombre de pays, a déclaré l'état d'urgence sanitaire et la mise en place du confinement à partir du vendredi 20 mars 2020, dans le but de garder la pandémie sous contrôle.

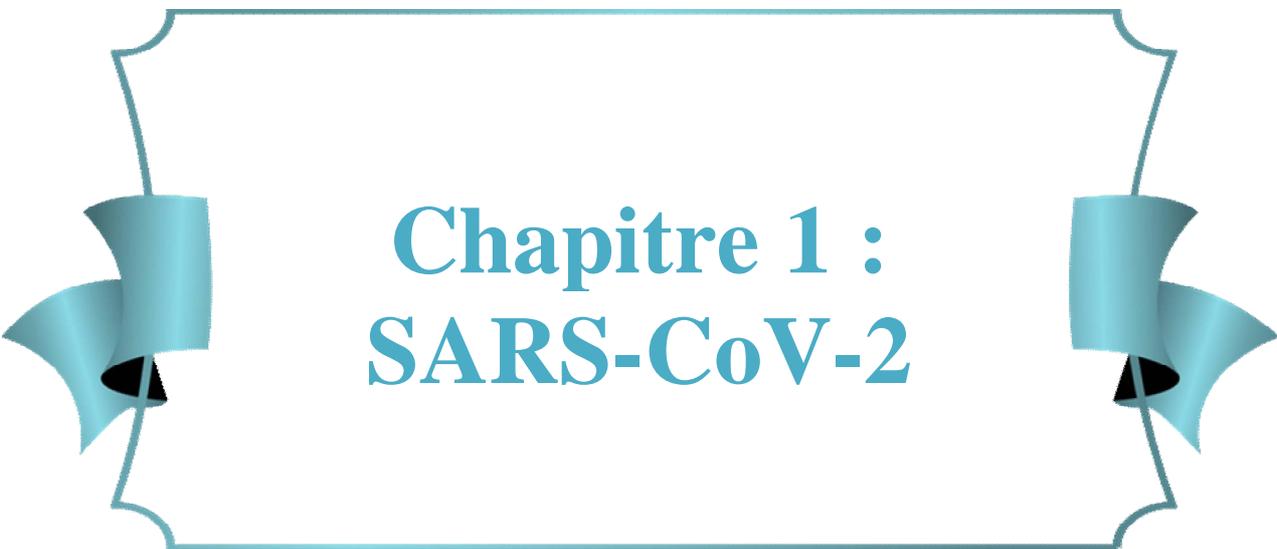
La mise en place du confinement et l'application des restrictions de déplacement, font que l'économie planétaire plonge dans une grave récession. L'impact économique se manifeste flagrant chez les pays à forte dépendance vis-à-vis du tourisme et du commerce mondial.

Au Maroc, les mesures rigoureuses, les efforts considérables de compensation financière, la solidarité et l'espoir continus des communautés et des individus ont contribué à atténuer l'impact de la crise dans une certaine mesure. Néanmoins, certains secteurs sont durement touchés, tels que le tourisme, le transport et le secteur informel. Fin mai, conformément à la Loi de Finance révisée, la réponse nationale rapide a permis d'augmenter le nombre de foyers ayant reçu une aide monétaire en espèces, visant à consolider la situation financière des travailleurs du secteur informel pour atteindre 5,5 millions de familles [5].

Au cours des premiers mois de la pandémie de COVID-19, le premier variant mondial du SARS-CoV-2 circulant principalement en Europe a été détecté avec une mutation faux-sens (D614G) dans sa protéine S. Ces mutations dans la protéine de pointe virale (S) améliorent la virulence des variants du SARS-CoV-2 en améliorant l'infectivité virale, la transmissibilité et les capacités d'évasion immunitaire. Ainsi, divers mutants du SARS-CoV-2 ont été associés à l'apparition de nombreux clusters et de nouvelles vagues d'infections plus grave et redoutable dans différentes parties du monde. Grâce à la sélection naturelle de nouveaux variants deviennent prédominant, les cinq variants les plus marquants ont été qualifiés de variants préoccupants : le variant Alpha ou lignée Pango B.1.1.7, nommé également 501Y.V1 a été découvert au Royaume-Uni en septembre 2020 ; le variant 501Y.V2 de la lignée B.1.351 appelé également variant Bêta, a été détecté pour la première fois en Afrique du Sud en mai 2020 ; l'évolution génomique continue avec l'apparition du variant 501Y.V3 de la lignée P.1 (Gamma) du SARS-CoV-2, qui est un descendant de la lignée B.1.1.28, identifiée pour la première fois au Brésil en novembre 2020 ; et du variant 21A/478k de la lignée Pango B.1.617.2 ainsi que ses sous variants AY.X nommé également variant Delta, détecté pour la première fois en Inde en octobre 2020. Un cinquième variant s'ajoute à la liste, il s'agit du variant Omicron, baptisé lignée Pango (B.1.1.529, BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 leurs descendants et des formes recombinantes), signalé pour la première fois en novembre 2021, en Afrique du sud [6].

Comme toute recherche bibliographique, l'élaboration de ce travail s'appuie sur les connaissances scientifiques disponibles jusqu'au mai 2022 dans le but de :

- Décrire le SARS-CoV-2 et ses variants ;
- Donner les méthodes de diagnostic et de séquençage des variants ;
- Détailler les moyens de prévention individuelle et collective du SARS-CoV-2 et ses variants.



Chapitre 1 : SARS-CoV-2

I. Historique

L'Histoire de cette famille de virus remonte à la découverte des ancêtres des coronavirus chez les animaux. Certains, comme le *avian coronavirus*, anciennement appelé *infectious bronchitis virus* découvert chez le poulet en 1930 [7], le *canine respiratory coronavirus* décrit chez le chien et le *moussé hepatitis virus* observé chez la souris, sont responsables de symptômes respiratoires chez leurs hôtes respectifs. Alors que le *turkey coronavirus*, le *feline coronavirus*, le *transmissible gastro-enteritis coronavirus* et bien d'autres causent des symptômes gastro-intestinaux [8].

Le premier HCoV a été identifié chez l'Homme en 1965. Après son isolement dans des cultures cellulaires réalisées à partir des sécrétions nasales de patients atteints d'infections respiratoires, il a été nommé B814 [8].

Les OC43, 229E, OC48, B814, 692 ont été les premières souches du HCoV à isoler. Pourtant, seulement 2 parmi eux découvertes en 1965 (OC43 et 229E), ont été adaptées aux cultures formant ainsi les prototypes des HCoV [9].

En 2002, le monde a connu la première épidémie infectieuse liée à l'émergence du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) dont l'agent responsable était le SARS-CoV-1. Cette épidémie a touché plus de 8000 personnes en 30 pays différents, avec 775 décès. Mais grâce à la mobilisation mondiale et la vigilance des états en matière de santé publique les répercussions de l'épidémie ont été limitées [8].

En 2004 et 2005, deux coronavirus ont été isolés chez l'homme. Il s'agit du HCoV-NL63 et HCoV-HKU1, virus ubiquitaires responsables d'infections spontanément résolutive [8].

En 2012, ces virus ont confirmé leurs grands potentiels d'émergence par l'apparition du « Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus » (MERS-CoV) en Arabie Saoudite. Le virus a été isolé pour la première fois chez un patient décédé d'une maladie respiratoire grave en juin 2012, à Djeddah. Les dromadaires, hôtes du MERS-CoV, sont impliqués dans la transmission directe ou indirecte aux êtres humains. Bien que la majorité des cas de MERS se sont produits en Arabie saoudite et aux Émirats arabes unis, des cas ont été signalés en

Europe, aux États-Unis, et d'Asie chez les personnes qui ont voyagé depuis le Moyen-Orient ou leurs contacts [10].

La découverte du septième coronavirus, SARS-CoV-2 reste la plus récente. Vu que les chercheurs ont affirmé une similitude génétique de 79,6% entre le virus de la COVID-19 et celui du SARS, cette comparaison a servi de base pour savoir si on peut tirer profit de l'expérience cumulée lors de l'épidémie SARS, en reproduisant les mêmes actions en matière de santé publique qui ont démontré leur efficacité comme la procédure de confinement [8].

II. Agent pathogène SARS CoV-2 :

1. Taxonomie :

Dès le début des 21^{ème} siècle, la taxonomie des Coronavirus a été constamment révisée par le comité international de taxonomie des virus. Selon l'ICTV, les coronavirus sont classés à l'ordre des *Nidovirales*, familles des *Coronaviridae* qui regroupe deux sous-familles, les *Orthocoronavirinae* et les *Letovirinae*. Des deux sous-familles, les *Orthocoronavirinae* ont été classées en quatre genres, *alpha*, *bêta*, *gamma* et *deltacoronavirus* [11]. L'analyse phylogénétique de l'ensemble du génome montre que le SARS-CoV-2 est regroupé avec le SARS-CoV et les coronavirus liés au SARS trouvés chez les chauves-souris, le plaçant dans le genre *Bêtacoronavirus* plus exactement dans le sous-genre *Sarbecovirus* [12].

2. Structure :

D'une taille de 60 à 220 nm, le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé sphérique. Il contient une nucléocapside en forme d'hélice constituée de protéine de nucléocapside (protéine N). Cette dernière renferme l'ARN viral non segmenté de polarité positif.

Une enveloppe phospholipidique qui protège la nucléocapside, contient les glycoprotéines de surface (M, S, HE et E)(figure 1) [3] :

La protéine M est une protéine de membrane qui semble jouer le rôle d'organisateur central du montage du coronavirus. C'est la protéine la plus abondante en surface viral.

La protéine S est présente dans tous les coronavirus, elle est enchâssée à la surface du virus et disposer en couronne, d'où son nom coronavirus. Cette protéine est constituée de deux sous-unités : la sous-unité S₁ N-terminale qui permet la fixation du virus à son récepteur cellulaire, elle contient un domaine N-terminal (NTD), un domaine de liaison au récepteur (RBD), le sous domaine 1(SD1) et le sous domaine 2(SD2) ; alors que la sous-unité S₂ C-terminal, qui assure la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire est divisée en peptide de fusion (FP), l'heptade répétée 1 (HR1) et l'heptade répétée 2 (HR2) (figure 2) [13].

La protéine E, contrairement à la protéine M, elle constitue un composant mineur du virus, mais toutes les 2 jouent un rôle essentiel dans l'assemblage du virus. En plus, la protéine E assure la libération du virus de la cellule hôte. [14]

La protéine HE ou hémagglutinine-estérase, présente à la surface de certains bêta-coronavirus. C'est une hémagglutinine similaire à celle du virus de la grippe. Il est possible qu'elle soit impliquée dans la pénétration virale dans les cellules du hôte et dans la pathogenèse des *bêta-coronavirus*, mais n'intervient pas dans le mécanisme de réplication du virus. [14]

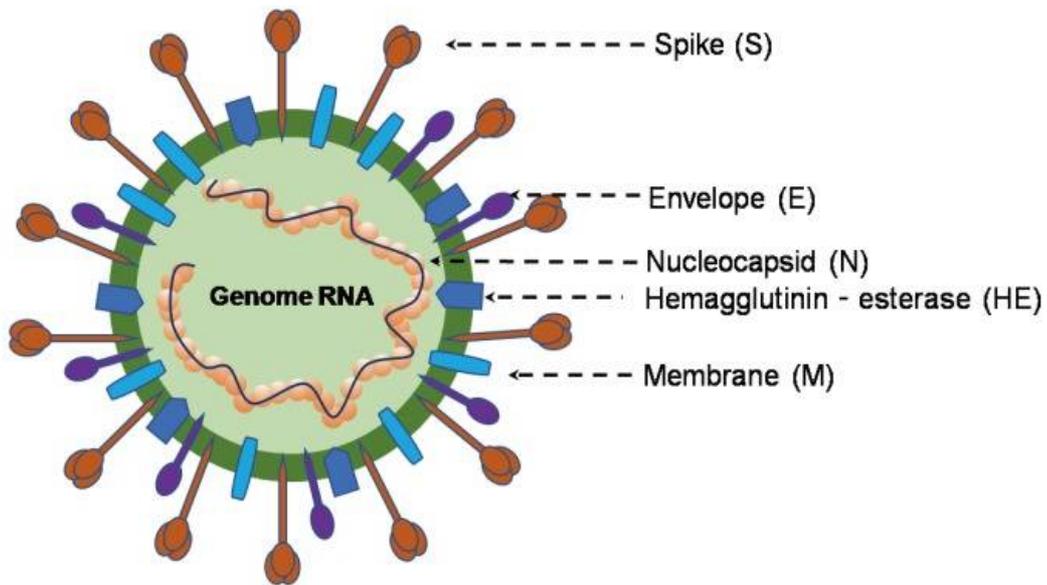


Figure 1: Structure du SARS-CoV-2 [15].

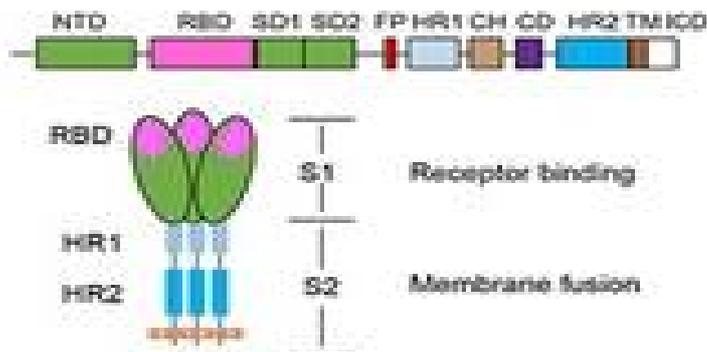


Figure 2: Structure de la protéine de pointe [13].

3. Génome :

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN d'une taille allant de 26 à 32 Kilo-bases (Kb), non segmenté, monocaténaire, positivement polarisé [16].

Le génome du SARS-CoV-2 est constitué de deux régions non traduites (UTRS ou untranslated regions) localisé au niveau des deux extrémités 5' et 3', en plus de 11 cadres ouverts de lectures (Open Reading Frames ou ORF), codant pour 27 protéines. Presque les deux tiers de son génome sont constitués par le premier cadre de lecture (ORF1ab). Ce cadre code pour la pp1a et pp1ab, deux polyprotéines comportant 16 protéines non structurales, tandis que le reste du génome code pour 4 protéines essentielles pour la structure qui sont : la protéine de nucléocapside (N), la protéine d'enveloppe (E), la protéine de membrane (M) et la protéine de pointe (S) ; ainsi que 6 protéines accessoires qui interagissent avec la réponse immunitaire de l'hôte. Ces protéines sont orf3a, orf6, orf7a, orf7b, orf8 et orf10 (tableau I) [16].

Tableau I: Gènes du SARS-CoV-2 et polyprotéines codées [16]

Gene	From	To	Gene Length (Nucleotide)	Protein	Protein Length (Amino Acid)
5' UTR	1	265	265	Untranslated	-
<i>orf1ab</i>	266	21,555	21,290	pp1ab	7096
S	21,563	25,384	3822	pp1a	4405
<i>orf3a</i>	25,393	26,220	828	S	1273
E	26,245	26,472	228	orf3a	275
M	26,523	27,191	669	E	75
<i>orf6</i>	27,202	27,387	186	M	222
<i>orf7a</i>	27,394	27,759	366	orf6	61
<i>orf7b</i>	27,756	27,887	132	orf7a	121
<i>orf8</i>	27,894	28,259	366	orf7b	43
N	28,274	29,533	1260	orf8	121
<i>orf10</i>	29,558	29,674	117	N	419
3' UTR	29,675	29,903	229	orf10	38
				Untranslated	-

4. Réplication et cycle virale:

Le cycle infectieux du SARS-CoV-2 dans la cellule de l'hôte comporte plusieurs étapes (figure 3). La première étape est l'attachement du virus par l'intermédiaire de la sous-unité S1 de la protéine S à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), son récepteur cellulaire. Ensuite, la protéine S subit un clivage protéolytique au niveau du site S₁/S₂ par

une protéase de la cellule hôte : la TMPRSS2 [17], libérant la sous unité S₁ et exposant le FP sur la sous unité S₂ de la protéine S. Les séquences HR1 et HR2 vont prendre en charge la formation d'une spirale qui va rapprocher l'enveloppe virale et la membrane cellulaire et induire leur fusion dans les endosomes acidifiés et finalement la libération de l'ARN viral dans le cytoplasme de la cellule hôte [18].

Après l'entrée virale, l'extrémité 5' du génome viral sera traduite pour former deux poly-protéines ppla et pplab qui vont être clivées en 16 protéines non structurales, indispensables au cycle viral (dont ARN polymérase ARN dépendante). Ces protéines s'assemblent en un complexe de transcription et de réplication qui utilise le génome comme matrice pour générer des ARN sens négatifs de pleine longueur, servant ensuite de matrices pour générer des génomes supplémentaires de pleine longueur. D'autre part, et par l'intermédiaire de l'ARN sous génomique de brin négatif, l'ARN Polymérase ARN Dépendante forme des ARNm sous génomiques en utilisant l'ARN virale monocaténaire comme matrice. Ces ARNm sous génomique partagent les mêmes fin 3' et portent en 5' la séquence *leader*. Ils vont être traduits pour former les différentes protéines virales structurales et non structurales [17].

Les protéines virales structurales S, M et E sont traduites simultanément dans le cytoplasme, puis ils vont être adressés vers réticulum endoplasmique de la cellule infectée, où les protéines natives S et M vont être glycosylées. Ensuite elles seront transportées vers le compartiment intermédiaire entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi ERGIC par voie vésiculaire. En plus, dès que les brins d'ARN synthétisés et les protéines structurales sont en quantités suffisantes, la nucléocapside va se former par combinaison de la protéine N aux nouveaux brins d'ARN. Par conséquent, elles fusionnent au sein de la membrane ERGIC afin de s'auto-assembler en de nouveaux virions [14].

Les virus ainsi formés sont transportés à la surface de la cellule infectée en empruntant la voie de sécrétion (appareil de golgi, puis vésicules de sécrétion) puis ils sont libérés par exocytose dans le milieu extracellulaire.

La connaissance des différentes étapes du cycle infectieux est un élément crucial dans la détermination des cibles thérapeutiques est ainsi bloqué sa réplication.

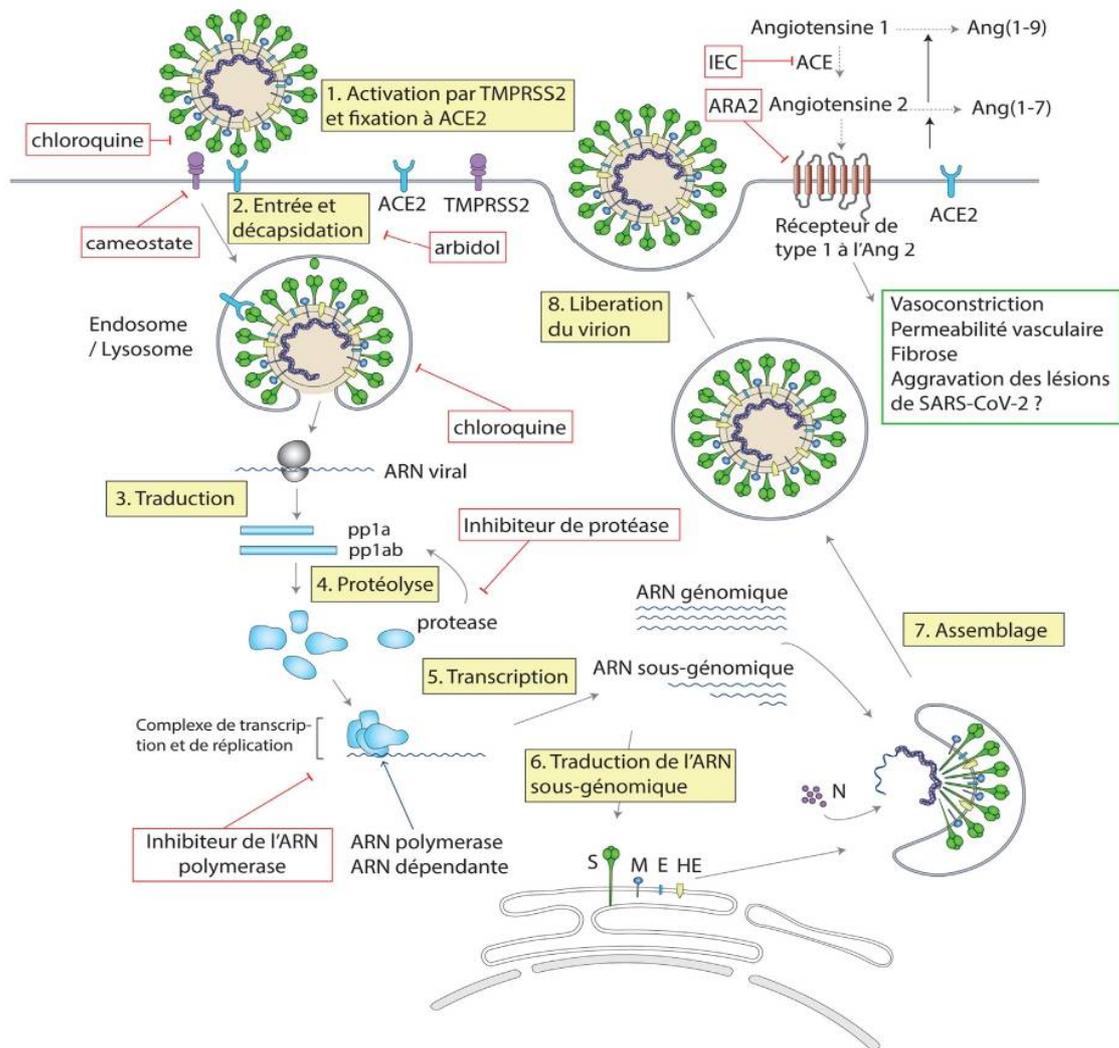


Figure 3: Représentation du cycle viral du SARS-CoV-2 [3]

5. Propriétés physicochimique :

La majorité des informations scientifiques concernant les propriétés physico-chimiques des coronavirus sont basées sur l'étude de SARS-CoV et du MERS-CoV.

Inactivation chimique : Le SARS-CoV-2 comme tous les coronavirus peut être inactivé par la majorité des désinfectants. Selon la norme EN14476 ; qui désigne les désinfectants virucides tels que l'acide peracétique, l'éthanol 70%, l'isopropanol, le peroxyde d'hydrogène et l'hypochlorite de sodium 0,5% ; ces produits sont efficaces contre le SARS-CoV-2 à condition de les utiliser conformément aux recommandations [15].

Inactivation physique : L'exposition au UVC a prouvé son efficacité dans l'inactivation du virus après 9 min d'irradiation avec une dose émise de 1048 mJ/cm² [19]. Le SARS-CoV-2 est également sensible à une température de 56 °C pendant 30 min [15].

Survivre hors de son hôte : Les coronavirus ont la capacité de survivre de 2h à 9 jours en milieu extérieure en fonction de la nature du milieu (humide, sèche, température) [20].

Une étude comparative du SARS-CoV-2 par rapport au SARS-CoV-1 a démontré que l'agent responsable de la COVID-19 est stable sur le plastique et l'acier inoxydable jusqu'à 72h, alors qu'il en est moins sur le cuivre et le carton .Il s'est avéré que la demi-vie du SARS-CoV-2 était plus longue que celle du SARS-CoV-1 sur le carton et la viabilité la plus longue des deux virus était sur l'acier inoxydable et le plastique [21] .

III. Epidémiologie:

1. Réservoir :

Les animaux sont à l'origine de plus de 75% des infections à coronavirus, pour cette raison ils sont considérées comme zoonotiques [16].

Actuellement, les chauves-souris sont considérées comme un réservoir pour tous les coronavirus humains comme le cas du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV, dont les génomes présentent une homologie de 79% et 50% avec le génome du SARS-CoV-2. Le RaTG13-CoV découvert chez le *Rhinolophus affinis* présente une homologie phylogénétique de 96 % avec le SARS-CoV-2. Cette forte similitude génétique soutient l'hypothèse selon laquelle le SARS-CoV-2 provenait probablement des chauves-souris [12].

Cependant, le passage inter-espèces (de la chauve-souris à Homme) nécessite la présence d'un hôte intermédiaire, où le virus va de plus en plus s'adapter aux récepteurs humains et former une sélection de virus capable de franchir la barrière d'espèce, ce qui est le cas de la civette palmé pour le SARS-CoV-1 et le dromadaire pour le MERS-CoV, d'autant plus que les lieux de vie des communautés humaines sont éloignés des milieux de vie des chauves-souris (figure 4) [22].

L'isolement d'une souche de coronavirus du pangolin qui présente une homologie phylogénique de 96%, suggère qu'il peut jouer le rôle d'hôte intermédiaire. Il s'agit d'un mammifère consommable en chine qui partage le même biotope que les chauves-souris. Le SARS-CoV-2 et un coronavirus du pangolin partagent le même domaine de liaison de récepteur sur la protéine S et qui présente un gain d'affinité pour son récepteur cellulaire ACE2. Cette modification n'est pas présente chez le SARS-CoV-1 et les autres coronavirus de la chauve-souris, ce qui confirme l'hypothèse de l'évolution du virus par passage au pangolin [3].

L'étude de la sensibilité des animaux domestiques et de laboratoire à l'infection par l'agent responsable de la COVID-19 a révélé que le SARS-CoV-2 se réplique chez les chats et dans les voies respiratoires supérieures des furets, mais le potentiel de transmission reste incertain. Cependant, les chiens, les poulets, les canards et les porcs étaient insensibles au SARS-CoV-2 [12].

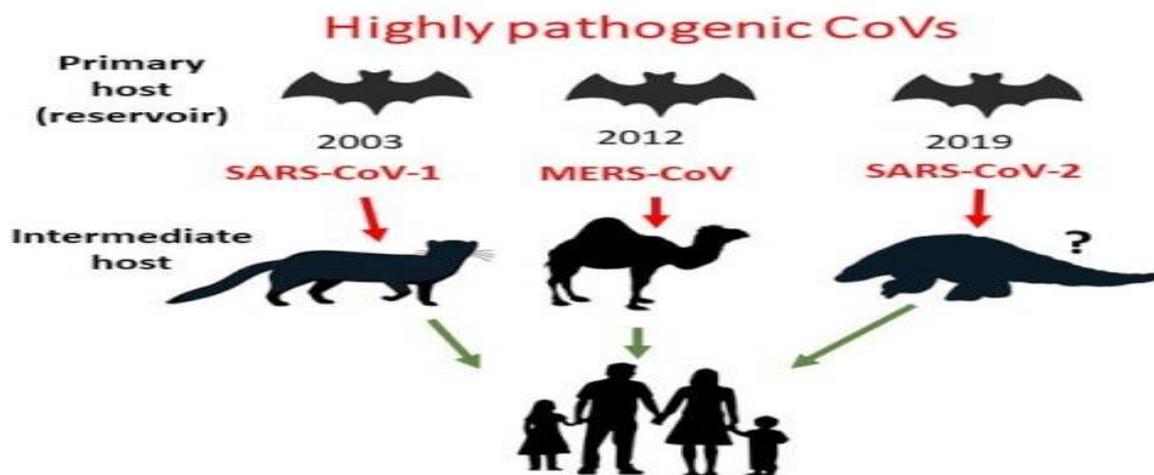


Figure 4: Hôtes primaires et intermédiaires de coronavirus humains montrant une transmission interspécifique [23]

2. Modes de transmission :

Après le passage inter-espèce du virus, la transmission interhumaine continue à propager le SARS-CoV-2 [12].

Le nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) ainsi que ses ancêtres (SARS-CoV-1 et MERS-CoV) se transmettent d'un sujet infecté à un autre non infecté par contact direct ou indirect.

Transmission aérienne : la transmission se fait essentiellement par voie aérienne, par gouttelettes respiratoires contaminées de particules virales émises au cours de l'éternuement, la toux ou la parole. Le virus est transmis directement par contact des gouttelettes infectées avec la muqueuse nasale ou buccales d'une autre personne saigne. Le contact étroit (moins de 1 mètre) avec la personne qui a produit ces gouttelettes chargées de virus augmente les chances de les inhaler ; en plus lors de la parole de fines gouttelettes se forment et qui peuvent rester en suspension dans l'air d'une pièce fermée [3]. Outre la transmission directe, le virus peut également se transmettre de manière indirecte en touchant des surfaces contaminées puis en touchant le visage, les yeux ou la bouche [16], d'autant plus que le virus est capable de survivre en milieu extérieur de 2h à 9 jours selon les conditions du milieu.

Transmission oro-fécale : Après la détection du virus SARS-CoV-2 dans les selles des patients infectés, de nombreuses investigations ont été menées pour déceler son pouvoir infectieux et la possibilité de transmission oro-fécale [24].

Des études ont démontré que même en absence de symptômes gastro-intestinaux, le virus est présent dans les selles. Les résultats actuels suggèrent qu'en plus des personnes symptomatiques, les sujets asymptomatiques, pré-symptomatiques et post-symptomatiques peuvent excréter le virus dans leurs selles. Cependant, même après 2 semaines de disparition des symptômes le virus est toujours présent dans les excréments des patients fécaux positifs [24]. Une autre étude a prouvé la possibilité de cultiver le SARS-CoV-2 à partir d'un échantillon des selles de patient confirmé COVID-19 positif [25]. En se basant sur ces preuves on peut donc supposer que la voie fécale-orale peut être une opportunité de transmission du SARS-CoV-2 [24].

Transmission oculaire : la transmission oculaire a été envisagée, car des manifestations oculaires ont été rapportées chez certains patients atteints de coronavirus.

À Shenzhen, en chine, une étude de cas d'un patient de 30 ans déclaré COVID-19 positif a confirmé (lors de l'examen à la lampe à fente) le diagnostic d'une conjonctivite bilatérale au cours du 13^{ème} jour de sa maladie. Le test RT-PCR a détecté positivement la présence de l'ARN du SARS-CoV-2 dans les échantillons d'écouvillonnage conjonctival obtenus le 13, 14 et 17^{ème} jours de sa maladie avec une diminution progressive de la charge virale excrétée [26]. En revanche, une étude rétrospective d'une série de cas composé de 38 patients atteints de la COVID-19, a conclu que parmi les 38 patients 12 cas ont présenté des manifestations oculaires et 2 cas ont obtenu des résultats positifs lors du test RT-PCR sur les échantillons d'écouvillonnage conjonctival [27]. Selon ces études, malgré que l'excrétion du SARS-CoV-2 dans les larmes est faible, la transmission oculaire reste possible mais peu probable.

Transmission par l'urine : Dans une revue systématique, l'analyse du taux de détection positive du SARS-CoV-2 par la RT-PCR a démontré qu'aucun échantillon d'urine n'a présenté de positif résultat [28]. Cependant, lors d'une étude de cas d'un patient de 72 ans atteint du virus SARS-CoV-2, la RT-PCR des échantillons d'urine du 12^{ème} jour et du 42^{ème} jour de sa maladie s'est avérée positive avec une charge virale minime, en plus les chercheurs ont réussi à cultiver le virus dans des cellules Vero E6 à partir de ces échantillons ce qui prouve son pouvoir infectieux et soulève la possibilité d'une transmission par les urines [29].

Transmission verticale : La possibilité de transmission verticale a fait l'objet d'une revue systématique. Selon des critères de sélection 39 études portant sur 1326 femmes enceintes ont été incluses, cependant aucune des études n'a confirmé une transmission intra-utérine ou trans-placentaire du virus [30].

Néanmoins, en se basant sur la présence des IgM chez les nouveau-nés de mères COVID-19, certaines études ont suggéré la possibilité d'une transmission vertical. Une étude de cas d'un nouveau-né d'une patiente déclaré COVID-19 positive a rapporté la présence d'un taux élevé des anticorps IgM à l'âge de 2h, tandis que les échantillons nasopharyngés étaient négatifs. De façon générale les IgM ne traversent pas la barrière placentaire, de plus ils ne sont détectable qu'après 3 à 7 jours du début de l'infection alors qu'ils le sont 2 h après sa naissance, cependant le test RT-PCR des sections vaginales était négatifs [31]. Lors d'une

étude rétrospective qui a inclus 6 nouveau-nés de 6 mères atteintes de la COVID-19 qui ont eu des accouchements par césarienne, deux nouveau-nés avaient des taux d'IgM très élevés, tandis que les prélèvements de gorge et les échantillons de sang présentaient des résultats de test RT-PCR négatifs [32]. Cependant, un cas avéré de transmission transplacentaire du SARS-CoV-2 d'une femme enceinte affectée par la COVID-19 en fin de grossesse à sa progéniture a été rapporté. Un prélèvement sanguin et du liquide de lavage broncho-alvéolaire non bronchoscopique ont été collectés pour la RT-PCR et les deux étaient positifs pour les gènes E et S du SARS-CoV-2 [33]. Selon ces études il est clair que la transmission verticale est rare.

Transmission sexuelle : Dans une cohorte de 23 patients de sexe masculin testés COVID-19-positifs, aucun échantillon de sperme n'a révélé la présence de l'ARN du SARS-CoV-2 [34]. D'autres études ont conclu que le SARS-CoV-2 n'est pas un virus sexuellement transmissible [35].

3. Facteurs favorisants :

En plus des caractéristiques intrinsèques du SARS-CoV-2, de nombreux facteurs favorisant la transmission du SARS-CoV-2. Parmi ces facteurs on distingue des situations à risque et des personnes à risque de transmission:

Situations à risque :

Le contact étroit avec des personnes diagnostiquées COVID-19 positifs, qu'ils soient symptomatiques ou asymptomatiques, telles que les travailleurs de la santé et les membres de la famille des patients.

Le contact de façon directe ou indirecte avec gouttelettes et des sections d'une personne contaminée.

Le voyage ou le contact avec des personnes qui ont récemment visité des pays ou des régions connaissant une hausse des nouveaux cas.

Personnes à risque :

Lors d'une étude rétrospective où 138 patients COVID-19-positifs ont été recrutés, il a été démontré que les personnes âgées (> 65 ans) et /ou porteuses de maladies chroniques ou pré-existantes (maladies respiratoires chroniques, maladie cardiaque, hypertension, diabète) sont des personnes vulnérables [36].

4. Durée d'incubation :

Le délai d'incubation est une période silencieuse qui s'écoule entre la date d'un premier contact avéré ou potentiel avec un patient suspect ou confirmé COVID-19 et la date d'apparition des symptômes.

En général, le temps d'incubation de la COVID-19 varie de 2 à 14 jours avec une valeur moyenne de 5,7 jours [37]. En se basant sur cette information et sachant que les sujets en période d'incubation sont capables de transmettre le virus, l'estimation de la durée de l'isolement a réduit la transmission de la maladie.

5. Contagiosité :

Le nombre de reproduction de base (ou R_0) est un indicateur qui permet l'évaluation de la transmissibilité d'un agent infectieux. Il représente le nombre moyen de nouvelles infections générées à partir d'un cas infecté dans une population totalement non immunisée contre l'agent infectieux. Quand le $R_0 > 1$, la probabilité de transmission augmente, et lorsque le $R_0 < 1$, la transmission est susceptible de disparaître [38].

Au cours du premier mois de l'épidémie en Chine, l'OMS a estimé le R_0 à 2,6. Une méta-analyse publiée en mars 2020 a révélé que le R_0 était de 3,28, ce qui est plus élevé que les valeurs annoncées de l'OMS [39]. Au Maroc, selon les déclarations du ministère de la santé du 1 mars 2022, la valeur du R_0 est estimée à 0,79.

6. Estimation de la mortalité:

Le ratio de létalité réel (IFR-ratio infection-létalité) est un paramètre important dans l'estimation de la gravité d'une pandémie. Il représente le nombre de décès rapporté à l'ensemble des personnes infectées. Cependant, le nombre des cas détectés confirmés ne

reflètent pas l'ensemble des infections en raison du taux élevé d'infections non compliquées. Par conséquent, l'utilisation du nombre de cas confirmés comme dénominateur a donné lieu à des estimations du ratio de létalité apparent (CFR) [40].

En 30 mars 2020, une modélisation effectuée à partir des données mondiales a révélé un taux de létalité ajusté de 1,4 %. Ce taux est beaucoup plus élevé dans les populations âgées (> 60 ans) où il atteint 6,4 % [41].

Au Maroc, selon les déclarations du ministère de la sante du 1 mars 2022, le taux de létalité est estimé jusqu'à présent à 0.6 %, l'un des taux de létalité le plus faible au monde.

7. Répartition géographique :

7.1. Distribution mondiale:

En décembre 2019, les premiers cas de pneumonie viral atypique causés par le SARS-CoV-2 ont été signalés à Wuhan, en Chine [1]. En 30 janvier, le SARS-CoV-2 s'est rapidement propagé dans le monde, car en plus des 7736 cas confirmés en chine, 82 cas ont été signalés dans 18 autres pays. Ainsi, l'Organisation mondiale de la santé a déclaré l'épidémie comme urgence de santé publique de portée internationale, puis comme pandémie le 11 mars [4].

Avant le 11 février 2020, la chine a signalé 44 672 cas confirmés dont 1023 cas sont décédés et 16 186 cas suspects [42]. Au moment même, 24 pays en dehors de la Chine ne comptaient que 441 cas confirmés et un seul décès aux Philippines. L'adoption d'une nouvelle définition clinique pour le diagnostic en 12 février 2020 a entraîné une augmentation rapide des nouveaux cas confirmés pour atteindre les 14 840 cas confirmés en Chine, ainsi que 60 329 cas confirmés dans 25 pays. Néanmoins, en dehors du Hubei, le nombre quotidien des nouveaux cas signalés ont commencé à diminuer à partir du 3 février. Cette régression est probablement due à l'efficacité des mesures de santé publique, y compris le Verrouillage de Wuhan, ou la diminution de la transmission pour d'autres causes, reste incertaine [43]. L'apparition de nouveaux variants préoccupants, menaçait la stabilité de la situation épidémiologique planétaire, en entraînant des vagues de transmission suivie par des augmentations en nombres de nouveaux cas graves et de décès. La (figure 5), représente l'évolution de la situation épidémiologique mondiale depuis le depuis de la pandémie jusqu'au mois de mai 2022 [44].

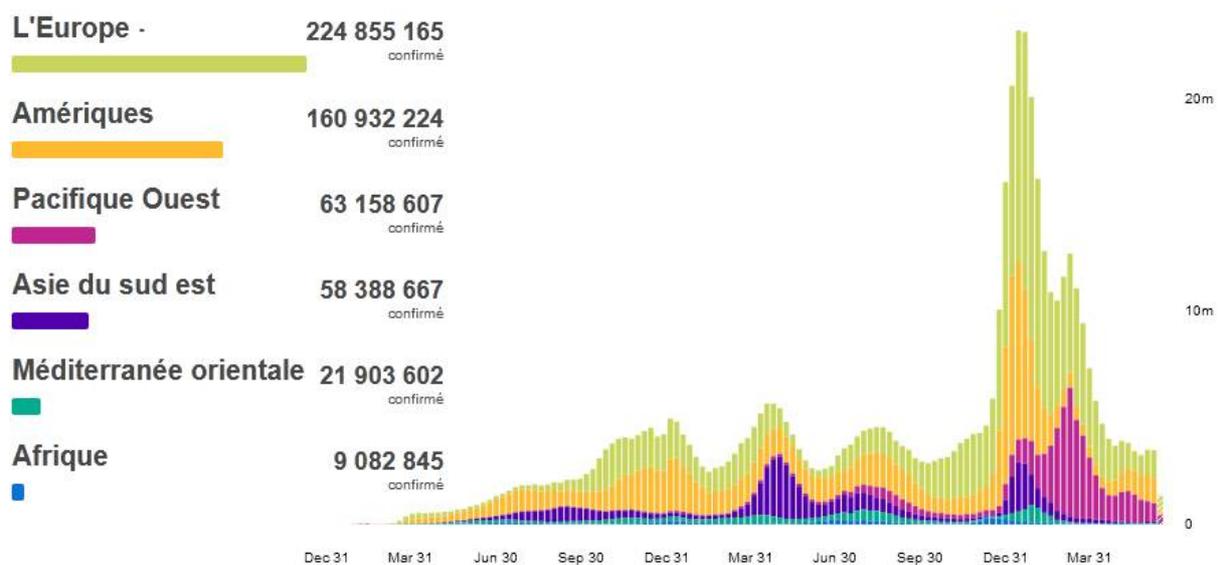


Figure 5: Évolution de la situation épidémiologique dans les six régions de l'OMS [44].

Selon les données de l'OMS mises à jour le 22 juin 2022, le total mondial des cas enregistrés est de **538 321 874** cas positif dont **6 320 599** personnes sont décédés. La majorité des cas de la COVID-19 et des décès surviennent en Europe suivi par l'Amérique puis le Pacifique Occidental. Cependant, les pays les plus durement touchés par l'épidémie sont les États-Unis, Inde et Brésil (figure 6) [44].

Aux États-Unis, le premier cas a été identifié dans l'État de Washington en Amérique du Nord remonte au 20 janvier ; depuis, la transmission s'est accélérée. Jusqu'à présent on compte un cumule de **85 332 271** cas positif et **1 003 894** décès [44].

En Europe, les trois premiers cas ont été identifiés le 24 janvier. Il s'agit de trois Français ayant séjourné à Wuhan ; depuis le virus s'est rapidement répandu dans la majorité des pays du continent européen. Selon les données actuelles le total des nouveaux cas en Europe est de **224 855 165** dont **2 022 989** cas décédés. La France est le pays le plus touché de ce continent suivi par l'Allemagne et le Royaume-Uni [44].

En Afrique, **9 082 845** personnes ont contracté le virus et **173 263** personnes sont décédées [44].

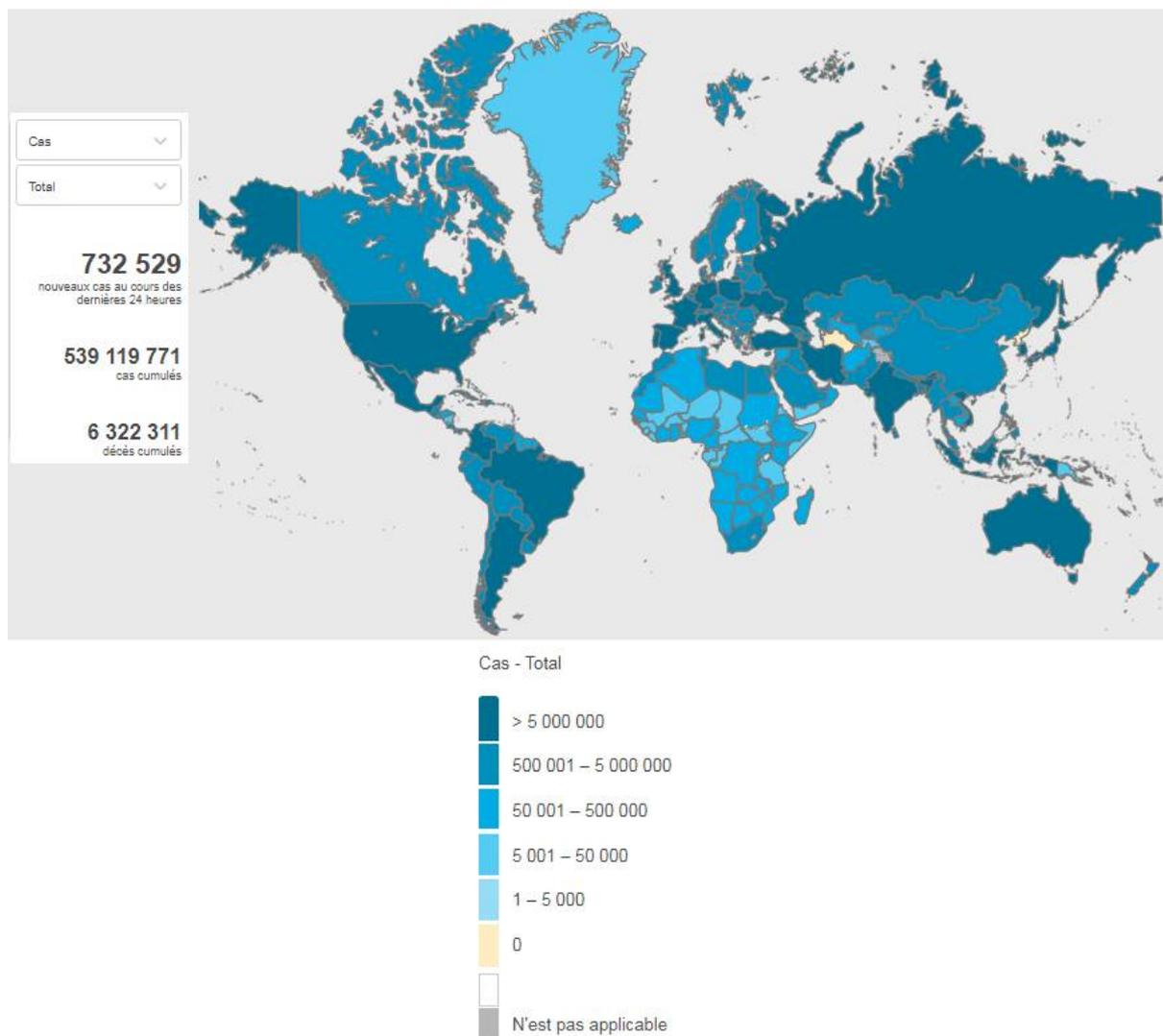


Figure 6: Répartition mondiale de la COVID-19 [45]

7.2. Situation du Maroc :

En 02 mars 2020, le Maroc identifie son premier cas de COVID-19. Il s'agit d'un ressortissant marocain résident en Italie. En 20 mars 2020, les autorités marocaines ont décrété l'état d'urgence sanitaire et le confinement, tandis que le nombre des cas positifs ne dépassait pas les cent cas. Pendant les trois mois de confinement strict, l'évolution de la pandémie a été maîtrisée, avec un taux de croissance quotidien de 5,5 %, une faible prévalence moins de 1% avec un taux de létalité moyen de 4 %. Ainsi, les indicateurs épidémiologiques ont été en faveur d'un déconfinement progressif par zone à partir du 10 juin

2020 [5]. La veille du déconfinement, le ministère de la santé a annoncé que le nombre des cas confirmés cumulés est de 8508 cas dont 732 cas actifs et 211 décès, avec un taux de létalité de 2,48% [5].

Après le déconfinement, de nombreux clusters industriels et familiaux ont entraîné une évolution rapide de la pandémie par l'augmentation du taux d'incidence, ce qui a induit une hausse du nombre de cas cumulés depuis le début de la crise. Jusqu'au 19 juillet 2020, le Maroc compte 17236 cas confirmés dont 2042 cas actifs et 273 décès.

Jusqu'au 01 mars 2020, le Maroc a encouru 3 vagues, la première au cours du mois de novembre 2020, puis une deuxième en août 2021 et la dernière en janvier 2022.

Selon les données du ministère de santé, mise à jour le 30 mai 2022, le Maroc compte 1 167 983 cas confirmés cumulés depuis le 02 mars 2020 dont 16 076 décès et 1 483 cas actifs (figures 7, 8 et 9) [46].

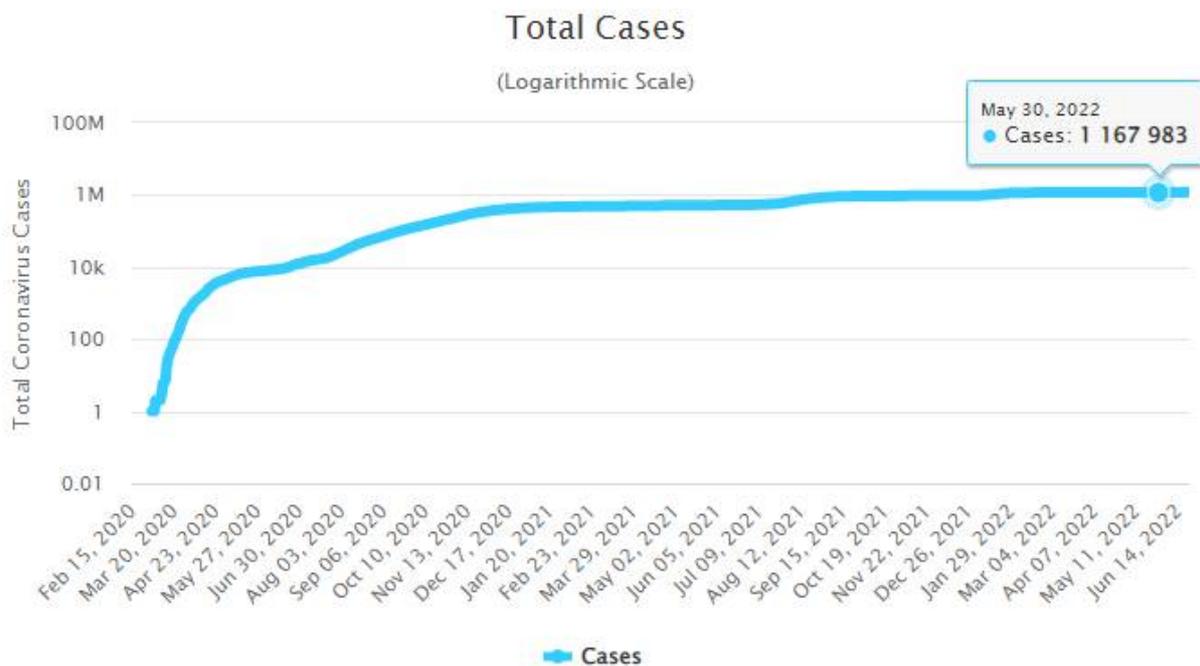


Figure 7: Nombre total des cas cumulés de coronavirus au Maroc jusqu'au 30 mai 2022 [46].

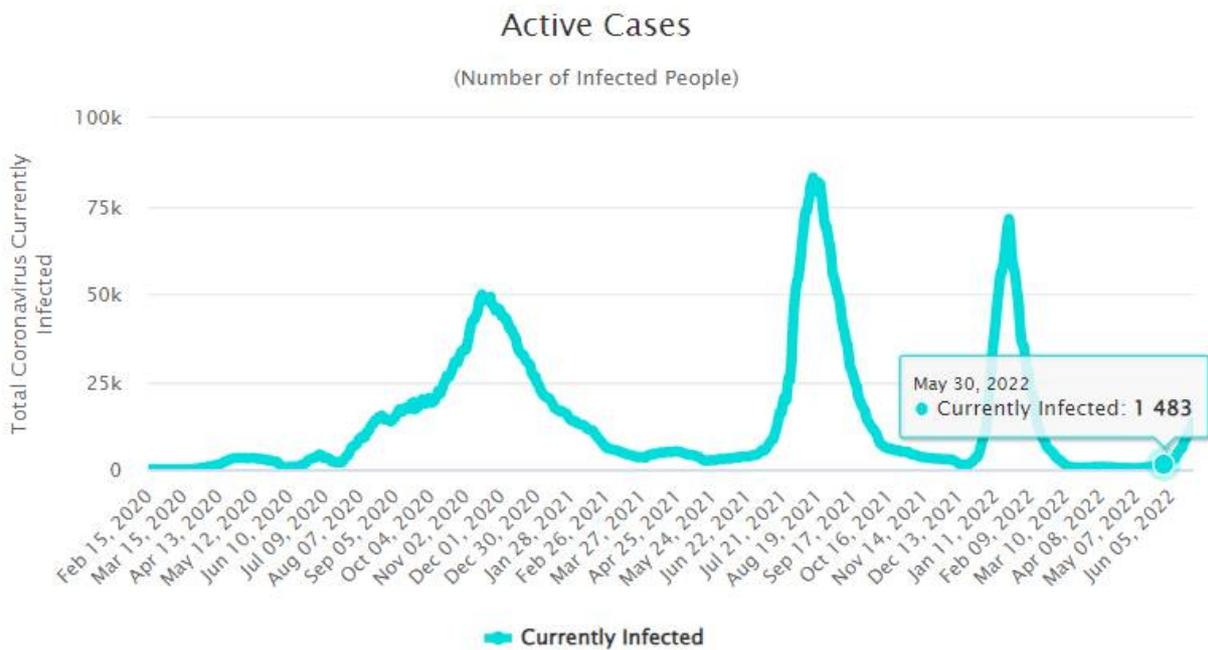


Figure 8: Nombre total des cas actifs au Maroc, le 30 mai 2022 [46].

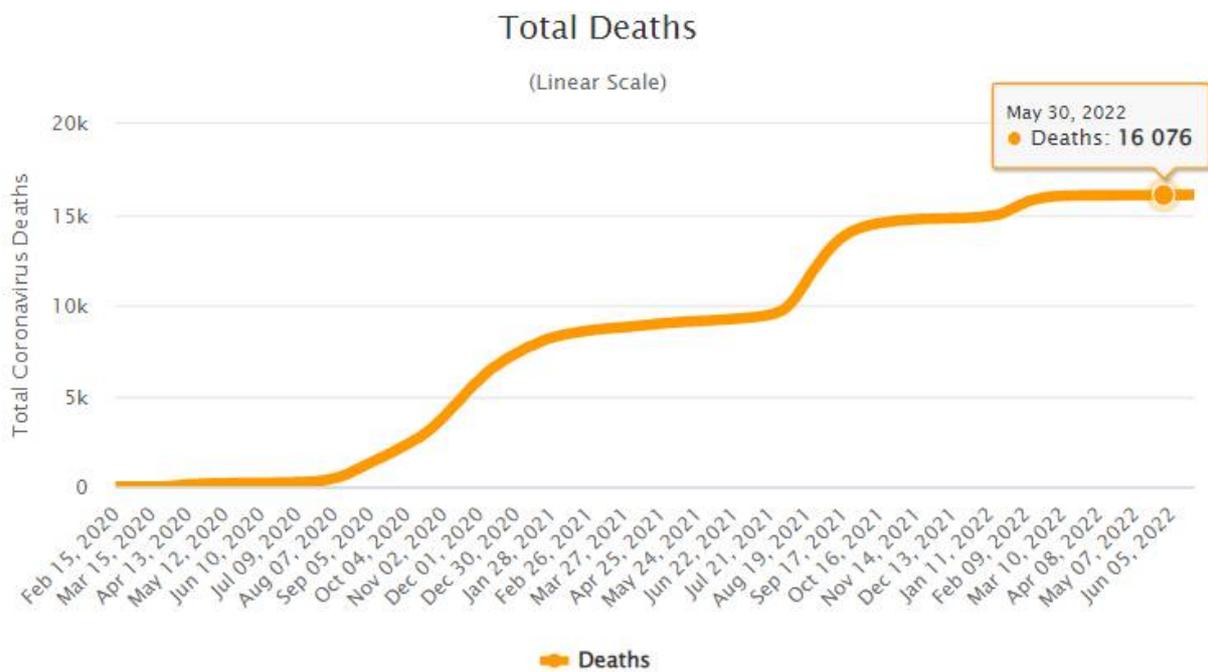


Figure 9: Nombre total des décès dus au coronavirus au Maroc, jusqu'au 30 mai 2022 [46].

IV. Physiopathologie :

Le SARS-CoV-2 est surtout connu pour provoquer des pathologies respiratoires importantes. Cependant, il est aussi responsable de plusieurs manifestations extra-pulmonaires. Ainsi, la toxicité virale directe, la dérégulation de la réponse immunitaire, les dommages aux cellules endothéliales et la thrombo-inflammation, ainsi que la dérégulation du SRAA sont les quatre principaux mécanismes qui peuvent jouer un rôle dans la physiopathologie de ces lésions (figure10) [47].

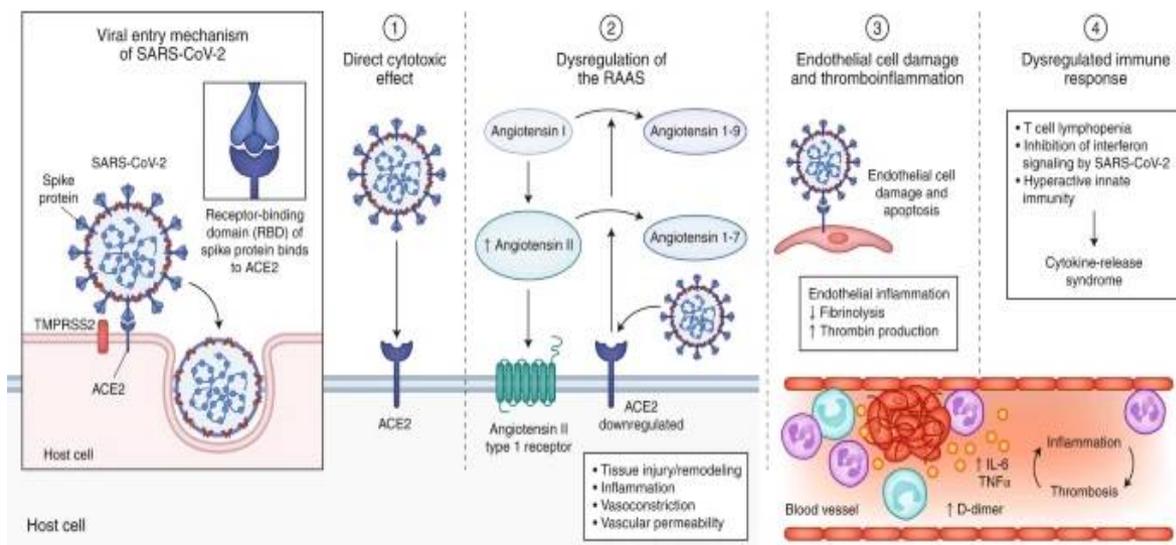


Figure 10: Mécanismes physiopathologiques du SARS-CoV-2 [47]

1. Toxicité virale directe:

Transmis essentiellement par l'exposition directe ou indirecte des voies respiratoires, le SARS-CoV-2 a un fort tropisme pour les voies respiratoires, étant donné que son récepteur d'entrée (ACE2) est largement exprimé dans plusieurs types de cellules épithéliales des voies respiratoires, ainsi que dans les pneumocytes de types II dans le parenchyme pulmonaire [48]. L'isolement du virus vivant à partir d'écouvillons de gorge et la détection d'ARN messager subgénomique viral dans les cellules des voies respiratoires supérieures confirme la capacité du virus à se répliquer dans les tissus respiratoires supérieurs [49].

Le SARS-CoV-2 pénètre dans la cellule hôte par l'interaction de sa protéine S avec récepteur cellulaire ACE2, dont la fonction initiale est la clairance de l'angiotensine II en la convertissant en angiotensine 1-7 [50]. Par son domaine de liaison au récepteur (RBD), la sous unité S₁ de la protéine S se fixe au récepteur cellulaire ACE2. Ainsi la protéine trimérique SARS-CoV-2 S est clivée par la protéase membranaire TMPRSS2 au niveau du site S₁/S₂ et dans le domaine S₂ proximal au peptide de fusion (site S2'). De plus, le SARS-CoV-2 possède un site de clivage supplémentaire de la protéase de type furine qui est N-terminal par rapport au site S₁/S₂ [14]. Ce site de clivage polybasique est soupçonné majorer le potentiel infectant du virus [51]. Dans les cas graves, l'évolution de la maladie vers la pneumonie et le SDRA est une conséquence de la réplication virale dans les voies respiratoires inférieures [47].

En plus du tropisme respiratoire, le SARS-CoV-2 présente également un tropisme rénal, myocardique, neurologique, pharyngien et gastro-intestinal mis en évidence lors des études histopathologiques. En outre, l'ACE2 et la TMPRSS2 sont largement exprimés dans d'autres cellules au-delà des cellules épithéliales alvéolaires pulmonaires de type II, tels que les cellules épithéliales gastro-intestinales, les cholangiocytes, les cellules pancréatiques, les tubules et les podocytes rénaux proximaux. Ces résultats suggèrent que les lésions multi-organes secondaires à l'infection par ce virus sont au moins en partie dues à la toxicité virale directe. Jusqu'à présent le mécanisme de dissémination extrapulmonaire du SARS-CoV-2, hémotogène ou non reste méconnu [47].

2. Altération des cellules endothéliales et thrombo-inflammation:

Les lésions des cellules endothéliales dues à l'entrée du SARS-CoV-2 en utilisant leur récepteur cellulaire ACE2, ainsi que l'hypercoagulabilité et l'inflammation font partie des mécanismes physiopathologiques suggérés de la COVID-19 (figure 11) [47].

L'analyse immunohistochimique a prouvé l'expression de l'ACE2 dans l'endothélium artériel et veineux de nombreux organes [52]. De plus, des études histopathologiques ont rapporté la présence de particules virales du SARS-CoV-2 dans les cellules endothéliales des poumons et des reins [47]. Chez les patients atteints de la COVID-19, la présence des lésions endothéliales d'origine infectieuse (qui contiennent particulièrement des taux élevés de

facteur Von-Willebrand) dans les poumons, l'intestin grêle, le foie, le cœur et les reins peut déclencher un excès de production de thrombine et activer les voies du complément. De plus, l'élimination de la fibrine est gravement entravée par l'inactivation du système fibrinolytique, principalement en raison de la surproduction de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène type I (PAI-1). Ces perturbations vont provoquer une thrombo-inflammation aboutissant à un dépôt de micro-thrombus et un dysfonctionnement micro-vasculaire [47].

L'interaction adhésive entre les plaquettes et les neutrophiles, ainsi que l'activation des macrophages peuvent faciliter la génération de signaux qui induisent divers effets pro-inflammatoires, y compris la sécrétion de cytokines, la formation de fibrine et /ou de micro-thrombus et l'élaboration de pièges extra cellulaires des neutrophiles, qui participent dans l'endommagement de l'endothélium et l'activation des voies intrinsèques et extrinsèques de coagulation [47].

En outre, les dommages alvéolaires diffus engendrent une hypoxémie qui entraîne l'activation de la voie de signalisation des protéines HIFs (« *hypoxia inducible transcription factors* »). Ces facteurs concourent à activer la transcription de nombreux facteurs pro-thrombotiques tels que le PAI-1 ou le facteur tissulaire, et à bloquer la synthèse des anticoagulants circulants naturels [3].

Le syndrome inflammatoire et l'hypercoagulabilité associés au SARS-CoV-2 provoquant fréquemment l'apparition de micro-thrombus diffus et de signes de coagulopathies de consommation (CIVD) au stade tardif de la maladie [3].

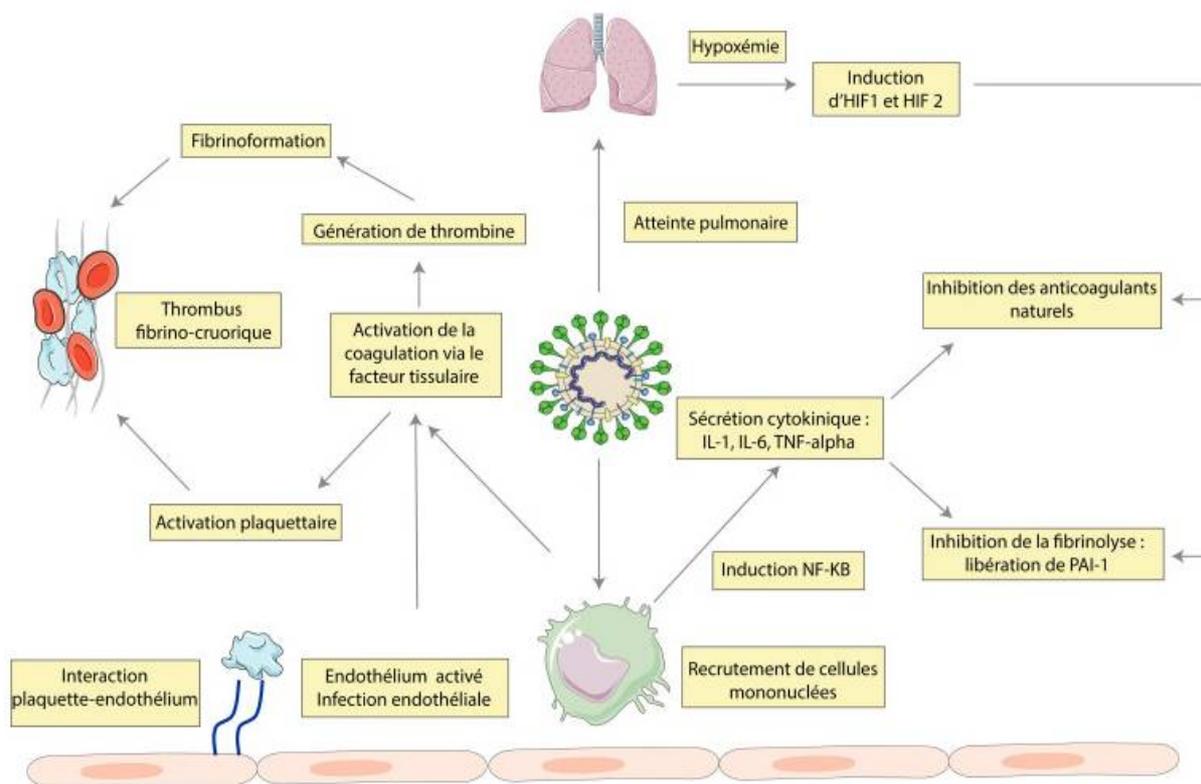


Figure 11: Mécanismes proposés de la coagulopathie de la COVID-19 [3]

3. Réponse immunitaire à SARS-CoV-2 :

3.1 Réponse immunitaire antivirale immédiate :

L'infection des cellules épithéliales et immunitaire du tractus respiratoire génère une réponse physiologique initialement au niveau cellulaire, en déclenchant des signaux par l'activation des récepteurs PRRs (Pattern Recognition Receptors) liant l'ARN du SARS-CoV-2 et détectent ainsi la présence d'une réplication virale.

Ensuite, il y'aura une activation des facteurs de transcription, particulièrement le facteur nucléaire kappa B (NF-kB) ainsi que les facteurs régulateurs d'interférons (IRF), se qui entraîne l'induction des interférons (IFN) de type I et III, et la sécrétion de facteurs chimiotactiques responsable d'un engagement local de cellules inflammatoires, conduisant ensuite à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6) entraînant une

hyperperméabilité capillaire et attraction de cellules inflammatoires. D'autre part, les interférons de type I vont se lier à leur récepteur cellulaire IFNAR pour promouvoir l'expression des gènes cibles (interferon-stimulated-genes ou ISG) [53]. En outre, les cellules présentatrices d'antigène internalisent, apprêtent puis présentent les antigènes viraux par le CMH type 1 et 2 aux lymphocytes B, lymphocytes T CD4 CD8 et les NK, ce qui déclenche une réponse lymphocytaire (figure 12)[3].

Néanmoins, la famille des coronavirus est connue par son pouvoir d'échappement au système immunitaire. Par conséquent, la réponse de l'hôte à un virus n'est généralement pas uniforme et les infections peuvent infliger différents degrés de morbidité et de mortalité [3].

3.2 Réponse immunitaire amplifiée à la 2ème phase d'infection

Différents mécanismes d'échappement concourent à éviter l'éradication du virus pendant la phase initiale de la réponse immunitaire (figure 12), ce qui entraîne une amplification de la réponse inflammatoire qui se traduit cliniquement par différents symptômes graves, et qui peuvent s'empirer jusqu'à l'installation du tableau de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et d'une défaillance multi viscérale [36].

3.2.1 Tempête de cytokines

En effet, chez les cas sévères, il y a une surproduction des cytokines circulantes comme le TNF- α , GSCF, MCP1, IP10, MIP1A, IL2, IL6, IL7 et IL10 [54]. En plus, l'infiltration pulmonaire inflammatoire est due essentiellement aux taux élevés de plusieurs chimiokines, tels que la CXCL17 qui recrute les macrophages alvéolaires, les CXCL9/CXCL16 associées au recrutement des lymphocytes T et NK, CCL2 et CCL8 recrutant les polynucléaires neutrophiles et la CCL7 responsable du recrutement des monocytes [53].

En outre, les patients atteints de la COVID-19 présentent une surexpression des gènes de la voie de NF-kB, avec des taux élevés d'IL-6 et de TNF- α [55]. Une étude de cohorte rétrospective a rapporté la fréquence des taux élevés d'IL-6 chez les cas graves de la COVID-19 [56].

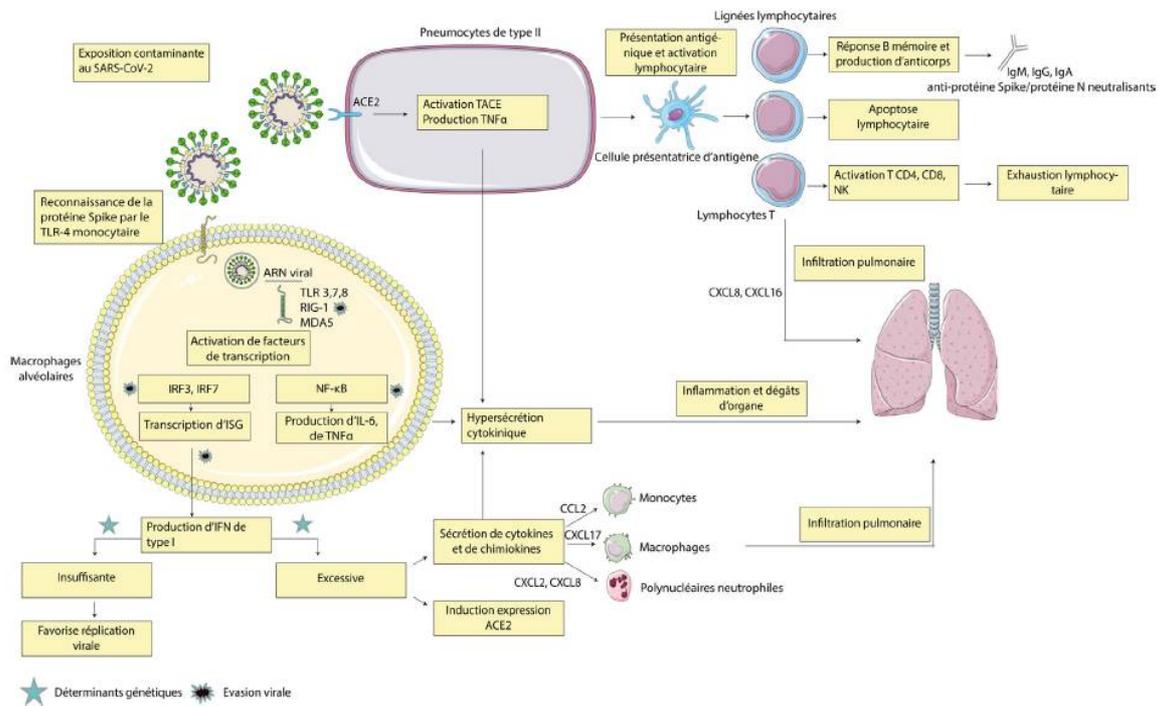


Figure 12: Mécanismes suspects de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2 [3].

3.2.2 Lymphopénies et épuisement lymphocytaire

Chez les patients confirmés COVID-19, la lymphopénie CD4 et CD8 est souvent signalée dans de nombreuses études, plus spécifiquement dans les atteintes sévères et liée à la survenue du décès. Cette lymphopénie concerne aussi bien les lymphocytes T que les cellules NK, avec une conservation de l'équilibre du ratio CD4/CD8 [57]. Cependant, l'apoptose lymphocytaire est l'une des causes de la lymphopénie dans la maladie COVID-19 [58].

3.2.3 Réponse humorale

La réponse immunitaire humorale peut être induite par plusieurs protéines virales. Dans le cas du SARS-CoV-2, les protéines principalement étudiées sont le RBD de la protéine S et la protéine N, car ces protéines sont hautement immunogènes.

L'analyse virologique détaillée de neuf patients infectés, a révélé une séroconversion anti-protéine S chez 50% des patients au 7^{ème} jour, qui atteint 100% au 14^{ème} jour. En plus, le test d'immunofluorescence recombinante différentielle a mis en évidence une réactivité

croisée avec les autres coronavirus humains [51]. De même, dans une étude de Zhao, où 173 patients infectés par le SARS-CoV-2 ont été recrutés, le délai médian de séroconversion IgM et IgG anti-Spike était de 11 et 12 jours, respectivement [59]. Cependant, la séroconversion anti-N est plus attardée. En effet, lors d'une étude de Guo, chez 78 % des patients, la durée médiane de détection des anticorps était de 14 jours après l'apparition des symptômes. Ces résultats ont été confirmés dans une étude plus large [60,61].

En outre, des titres d'anticorps élevés ont été associés à une activité de neutralisation. Dans une étude de Shen, l'administration de plasma de convalescent contenant des anticorps neutralisants à cinq patients gravement malades atteints de la COVID-19, a été suivie d'une amélioration de leur état clinique [62]. En revanche, la production d'anticorps spécifique pourrait empirer l'infection en facilitant l'entrée du virus dans la cellule et par le renforcement de la réponse inflammatoire. D'autre part, l'infection par le SARS-CoV-2 est capable d'induire réponse lymphocytaire B mémoire spécifique [63].

4. Dérèglement du SRAA :

Les dommages tissulaires liés à l'infection par le SARS-CoV-2 peuvent être en partie dus aux fonctions inadaptées du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA) [47]. Le SRAA est un réseau complexe d'intersections de peptides régulateurs et contre régulateurs dont la fonction principale est le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique, l'homéostasie de la pression artérielle, la perméabilité vasculaire et la croissance tissulaire [64]. L'ACE2 est une métalloprotéase dont la fonction principale est la régulation négative du SRAA, en utilisant l'angiotensine I comme substrat pour produire l'angiotensine 1-9 inactive. Il est également capable de cliver l'angiotensine II en angiotensine 1-7, qui est un peptide actif doté de propriétés vasodilatatrices anti-fibrosante, anti-inflammatoire et antiprolifératives [65]. Étant donné que la physiopathologie du SARS ne se limite pas uniquement aux voies liées à l'ACE2, ces perturbations peuvent avoir des conséquences cliniques extra pulmonaires.

V. Tableau clinique :

L'infection par le SARS-CoV-2 peut être symptomatique ou asymptomatique. Chez les patients asymptomatiques, même en absence de signe clinique, la détection de l'ARN viral dans les échantillons naso-pharyngé confirme leur contamination. Certaines études suggèrent un pourcentage de 15% de formes asymptomatiques. En revanche, l'évolution de la maladie chez les cas symptomatique dépend de plusieurs facteurs à savoir l'âge, la présence ou non de comorbidités et l'état d'immunité du patient.

1. Présentation clinique :

L'évolution de l'infection par le SARS-CoV-2 comprend 3 phases (figure 13). Une phase d'incubation qui ne dépasse pas quatorze jours en général, avec une durée moyenne de cinq jours, suivie d'une phase symptomatique caractérisée par la présence de symptômes pulmonaires et extra-pulmonaires, puis une phase d'aggravation des symptômes [39].

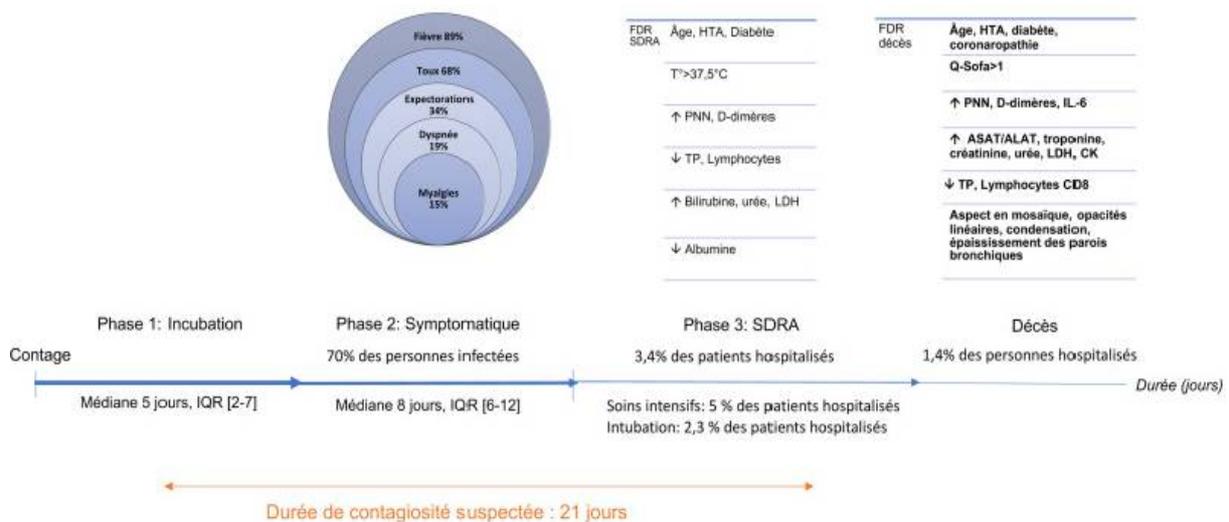


Figure 13: Phase d'évolution de l'infection à SARS-CoV-2 [39].

2. Formes symptomatiques :

La COVID-19 provoque de nombreux symptômes cliniques communs à d'autres infections respiratoires virales. Ainsi, il est difficile de poser le diagnostic en se basant uniquement sur la symptomatologie. Néanmoins, de nombreuses manifestations cliniques ont été observées, allant des formes pauci-symptomatiques aux formes critiques.

2.1. La fièvre :

La fièvre est l'un des symptômes les plus fréquemment rapportée. Selon les études, elle était présente chez 43,8% des patients à l'admission, mais s'est développée chez 89% des cas au cours de l'hospitalisation [66].

2.2. Signe généraux :

Les signes généraux les plus fréquents sont l'asthénie (63,3%) et les myalgies (62%) [67].

2.3. Manifestations respiratoires :

Les manifestations respiratoires ne présentent pas de caractéristiques cliniques spécifiques. En effet, ils peuvent aller d'une simple atteinte respiratoire haute à un tableau de pneumonie sévère. Ainsi, la toux sèche, la fièvre et la dyspnée sont les symptômes les plus récurrents. L'évolution de la maladie vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est souvent associée à un taux de mortalité élevé [54].

2.4. Manifestations extra-respiratoires :

2.4.1 . Symptômes digestifs :

Plusieurs études ont confirmées la forte expression de l'ACE2 dans le tube digestif, et la présence du SARS-CoV-2 dans les échantillons de selles de personnes confirmées malades. En plus, il a été démontré que le SARS-COV-2 était capable d'infecter les entérocytes humains. Ainsi, différents symptômes digestifs ont été rapportés :

- L'anorexie dans 10 à 41 % des cas ;
- Les nausées, les vomissements chez 5 à 14% des cas ;
- Les diarrhées signalées dans 3 à 10 % des cas ;
- Des douleurs abdominales signalées chez près de 2 à 6% des patients.

Ces signes sont les premiers à apparaître chez les patients hospitalisés, dans 10 à 16% des cas [67]. De plus, l'ACE2 est largement exprimé sur les cholangiocytes. En se fixant sur ces récepteurs, le SARS-CoV-2 peut endommager directement les voies biliaires. D'autre

part, l'hyper-inflammation observée avec la tempête de cytokines, et les troubles métaboliques associés à l'hypoxie sont d'autres mécanismes potentiels de lésions hépatiques. Dans une étude Autrichienne, une prolifération des cellules de Kupffer a été observée chez tous les patients et une congestion hépatique chronique a été observée chez 8 patients. D'autres modifications histopathologiques du foie comprenaient une stéatose hépatique, une fibrose portale, des infiltrats lymphocytaires et une prolifération canalaire, une cholestase lobulaire et une nécrose hépatique aiguë, ainsi qu'une thrombose veineuse centrale [47].

2.4.2 . Signes ORL :

La présence de manifestations ORL non spécifiques tels que la congestion nasale, la rhinite ou les maux de gorge a été signalée dans plusieurs études. En effet, au cours de la pandémie anosmie/agueusie sans obstruction nasale est devenue l'un des motifs de consultations les plus fréquents. Une étude européenne a signalé la survenue brutale d'une anosmie et d'une dysgueusie dans respectivement 70,2 % et 54,2 % des cas. Le dysfonctionnement olfactif survient dans la majorité des cas (65,4%) après l'apparition des symptômes généraux et ORL. Cependant, il peut apparaître soit avant dans 11,8% des cas, soit simultanément dans 22,8% des cas. De plus, cette étude a révélé la grande susceptibilité des femmes à développer des dysfonctionnements olfactifs et gustatifs plus que les hommes. En termes d'évolution, 25,5 % des cas ont récupéré leur odorat dans un délai de 10 jours après la résolution des autres symptômes de la COVID-19 [67,68].

2.4.3 . Signes neurologiques :

La présence de manifestations neurologiques bénignes, telles que les céphalées et les étourdissements est rapportée dans plusieurs études. Un certain nombre de symptômes neurologiques légers non spécifiques sont notables chez les patients hospitalisés atteints de la COVID-19, notamment des maux de tête (8 à 42 %), des étourdissements (12 %), des myalgies et/ou de la fatigue (11 à 44 %), une anorexie (40 %), anosmie (5 %) et agueusie (5%). Cependant, l'altération de la conscience est souvent associée à un mauvais pronostic [47].

2.4.4 Signes cutanés :

Une revue systématique a révélé que les lésions de type pseudo-engelure étaient la manifestation dermatologique la plus fréquemment rapportée. Une étude transversale incluse dans cette revue systématique a révélé que des lésions ressemblant à des engelures étaient associées à une COVID-19 moins sévère, tandis que des lésions nécrotiques étaient observées dans une COVID-19 plus sévère (figure 15) [47].

Des lésions cutanées non spécifiques telles que l'urticaire, l'exanthème maculo-papuleux, ainsi que des vésicules ressemblant à la varicelle, ont été également signalés chez certains cas confirmés COVID-19 (figure 14). Cependant, ces atteintes dermatologiques n'étaient jamais inaugurales de la COVID-19 [67]. D'autre part, des lésions cyanotiques périphériques, des livedos réticulés sont aussi rapportées.

Ces manifestations cutanées liées à la COVID-19, peuvent être en partie dues à une réponse d'hypersensibilité immunitaire à l'ARN du SARS-CoV-2, un syndrome de libération de cytokines, un dépôt de microthrombi et une vascularite ou gangrène [47].



Différentes manifestations cutanées associées au COVID-19 : Exanthème maculeux ou maculo-papuleux (A Hunt M et al 10.5811/cpcem.2020.3.47349 -B). Urticair (C). Erythème polymorphe (D). Eruption à type de varicelle (E-F).

Figure 14: Manifestations cutanées associées à la COVID-19 [69].



Lésions ischémiques périphériques : Lésions à type d'engelures principalement chez des enfants, adolescents et jeunes adultes pour la plupart asymptomatiques ou présentant des symptômes légers possiblement corrélés avec le COVID-19 (A-B-C-D). Lésions acro-ischémiques micro-thrombotiques évoluant vers la nécrose et la gangrène observées chez les patients COVID-19 en situation sévère ou critique (E-F-G-H Zhang et al. 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006)

Figure 15: Lésions ischémiques signalés chez les patients COVID-19 en état critique [69].

2.4.5 . Manifestations ophtalmologiques :

Dans une série de cas comprenant 38 patients atteints de la COVID-19, un tiers des patients présentaient des manifestations oculaires, tels que l'hyperémie conjonctivale, un chémosis, et une augmentation des sécrétions évoquant une conjonctivite. Ces atteintes ophtalmiques sont généralement rapportées chez des patients présentant des manifestations systémiques plus graves. Les résultats de la réaction RT-PCR étaient positifs pour SARS-CoV-2 dans 28 (73,7%) écouvillonnages nasopharyngés et 2 (5,2%) écouvillonnages conjonctivaux [27]. D'autre part, une kérato-conjonctivite mimant une infection herpétique a été signalée lors d'une étude de cas d'une patiente atteinte de la COVID-19, avec un écouvillonnage conjonctival positif pour le SARS-CoV-2, indiquant la présence d'un virus potentiellement infectieux [70].

En outre, certains cas atteints de la COVID-19, ont présentés lors de l'examen par tomographie en cohérence optique, des lésions hyper-réfléchissantes au niveau des cellules ganglionnaires et des couches plexiformes internes plus proéminentes au niveau du faisceau papillomaculaire des deux yeux. De plus, l'examen du fond d'œil a détecté de subtiles taches de coton et des microhémorragies le long de l'arcade rétinienne chez 4 patients, sans anomalie du réflexes pupillaires ni baisse de l'acuité visuelle ou signe d'inflammation intraoculaire [71].

3. Formes cliniques de la COVID-19 :

3.1. Forme bénigne de la maladie :

Selon l'OMS, 40% des cas présentent une forme bénigne, qui se traduit par la présence de signes généraux à savoir la fièvre, asthénie et/ ou des myalgies inexplicées, ainsi que des signes d'infection respiratoire supérieure telle qu'une toux légère, éternuement ou des maux de gorge, avec ou sans les signes digestifs [72].

3.2. Forme modérée de la maladie :

La forme modérée constitue 40% des cas. Elle se définit par la manifestation des signes cliniques de pneumonie tels que la fièvre, la toux, une polypnée exempts de signes de pneumonie sévère ou d'hypoxie [72].

3.3. Forme sévère de la maladie :

En effet, 15% des patients développent une forme sévère de la maladie qui se traduit par l'association de l'un des signes suivants : fréquence respiratoire > 30 cycles/min, détresse respiratoire sévère, ou $SpO_2 < 90\%$ en air ambiant ; aux signes cliniques de la pneumonie [72].

3.4. Forme critique de la maladie :

Chez 5% des cas COVID-19, la maladie peut évoluer vers un état critique avec des complications à types d'insuffisance respiratoire, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), un état septique et un choc septique, ainsi que des complications thromboemboliques, cardiovasculaires, une insuffisance rénale aigüe qui peuvent même évoluer en une défaillance multiviscérale [72].

3.4.1 . Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) :

Selon les critères de Berlin, le syndrome de détresse respiratoire est caractérisé par l'apparition d'une insuffisance respiratoire aiguë évoluant depuis une semaine ou moins, et qui ne peut pas être totalement justifié par une insuffisance cardiaque, hépatique, rénale, ou une surcharge hydrique. Cette détresse respiratoire se traduit en imagerie thoracique par des opacités bilatérales non justifier par l'existence de nodules, d'une atélectasie lobaire ou pulmonaire ou d'une surcharge volémique ; associée à une hypoxémie ($PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg).

Un projet de définition proposait 3 catégories de SDRA mutuellement exclusives en fonction du degré d'hypoxémie :

- SDRA bénin : $200 \text{ mm Hg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ (avec une PEP ou PPC ≥ 5 cm H₂O).
- SDRA modéré : $100 \text{ mm Hg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ (avec une PEP ≥ 5 cm H₂O).
- SDRA sévère : $PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ (avec une PEP ≥ 5 cm H₂O) [72].

3.4.2 . Etat septique :

Dysfonctionnement aigu d'un organe mettant en jeu le pronostic vital, causé par le dérèglement de la réponse de l'hôte à une infection suspectée ou réelle. Les signes de ce dysfonctionnement comprennent : état mental altéré ; difficulté à respirer ou essoufflement ; faible saturation en oxygène ; oligurie ; augmentation de la fréquence cardiaque ; pouls faible ; membres froids ou hypotension ; peau tachetée ; ou la détection d'une acidose, d'une coagulopathie, d'une thrombocytopenie, d'un taux élevé d'acide lactique ou d'une hyperbilirubinémie [72].

3.4.3 . Choc septique :

Se caractérise par l'association d'un sepsis grave à une hypotension artérielle (PAS < 90 ou PAD < 40 mmHg), ou aux signes francs d'hypoperfusion périphérique (Lactatémie \geq 2 mmol/L, oligurie) persistants malgré une réanimation liquidienne, et où l'usage des vasopresseurs est nécessaires pour maintenir une PAM \geq 65 mm Hg et un taux sérique d'acide lactique > 2 mmol/l [72].

3.4.4 . Complications rénales :

L'atteinte rénale est fréquemment rapportée chez les patients atteints sévèrement de la COVID-19. Ces lésions sont dues à l'expression du récepteur viral ACE2 au niveau des segments tubulaires et des glomérules [73]. Ainsi, dans une étude d'autopsie, la détection de particules virales dans l'épithélium des tubules rénaux, qui étaient morphologiquement identiques au SARS-CoV-2, avec des réseaux viraux et d'autres caractéristiques d'assemblage viral, fournit la preuve d'une infection directe productive du rein par le SARS-CoV-2. Cette découverte offre des preuves confirmatives que l'infection rénale directe se produit dans le cadre de l'insuffisance rénale aiguë de la COVID-19 [74]. Ces complications rénales peuvent se présenter sous forme d'une protéinurie (40-65%), d'une hématurie (30-40%) ou d'une insuffisance rénale aiguë (5-35%) [75].

Une étude de cohorte prospective de 701 patients atteints de la COVID-19, a signalé l'incidence IRA chez 5% des patients. Cette étude a démontré que la prévalence de la maladie rénale à l'admission et le développement de l'IRA pendant l'hospitalisation chez les patients

COVID-19 est élevée, et est associée à un taux de mortalité de 33,7%, qui est significativement plus élevé que chez ceux qui n'ont pas développé une IRA (13,2%). L'augmentation de la créatininémie est en faveur d'une évolution défavorable de l'état du patient, entraînant son admission en réanimation ou le décès [76].

3.4.5 . Complications endocriniennes

Bien que les patients atteints de maladies endocriniennes préexistantes puissent être plus sujets à des manifestations de la COVID-19 plus graves, une série de manifestations endocriniennes chez des patients sans maladies préexistantes a également été observée [47]. Ces atteintes sont essentiellement thyroïdiennes, surrénaliennes et hypothalamo-hypophysaires.

Le SARS-CoV-2 peut infecter directement les tissus thyroïdiens et surrénaliens, une possibilité étayée par les résultats d'une étude autopsique révélant la présence de récepteurs ACE2. Les séquences du génome du SARS ont été détectées dans le tissu hypothalamique associées à une dégénérescence neuronale [67]. Une étude de cas d'une patiente de 55ans hospitalisée pour une pneumonie modérée au SARS-CoV-2, a prouvé que l'insuffisance surrénalienne est une complication de l'infection au SARS-CoV-2 [77]. Ainsi, la diminution des concentrations totales de T3 et de TSH et l'apparition ou la rechute d'une thyrotoxicose peuvent également se manifester chez les patients COVID-19 [78].

D'autre part, l'expression de l'ACE2 dans le pancréas endocrinien, peut être responsable d'une carence en insuline due à la toxicité directe du virus, provoquant ainsi une hyperglycémie, comme indiqué précédemment pour l'infection par le SARS-CoV. De plus, l'orage cytokinique est responsable du dysfonctionnement des cellules β pancréatiques et de l'apoptose, entraînant la diminution de la production d'insuline et de la cétose [47].

3.4.6 Complications cardiovasculaires :

Etant donné que le SARS-CoV et le MERS-CoV sont connus pour affecter le système cardiovasculaire, plusieurs études ont mis l'accent sur la COVID-19 et ses effets sur le système cardiovasculaire. L'infection par le SARS-CoV-2 peut provoquer des lésions cardiaque aigüe à type d'arythmies cardiaques, de myocardites aiguës et/ou d'atteintes ischémiques, qui sont fortement associées à la mortalité [67].

Plusieurs mécanismes interviennent dans le développement de ces complications. Selon de nombreuses études les complications cardiaques sont diverses [79]:

- Compte tenu de la forte expression du récepteur ACE2 dans les tissus cardiovasculaires, tels que les cardiomyocytes, les fibroblastes, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses, le mécanisme des dommages viraux directs est fortement soutenu.
- L'infarctus du myocarde est une conséquence indirecte de l'infection par le SARS-CoV-2 qui favorise la rupture d'une plaque ; ou secondaire à l'insuffisance respiratoire et tempête cytokiniques qui engendre un déséquilibre des demandes/apports myocardiques en oxygène.
- La pneumopathie hypoxémiante était la cause de certaine lésion myocardique aigue.
- L'analyse des données de 150 patients atteint de la COVID-19 a signalé que parmi les 68 cas décédés, 5 cas ont développé une myocardite fulminante.
- Le stress inflammatoire et neurohormonal dans le contexte du SDRA, l'hypoxie et les troubles métaboliques sont des facteurs capables de favoriser les arythmies cardiaques, telles que les troubles de conduction, la fibrillation auriculaire, la fibrillation ventriculaire et la tachyarythmie ventriculaire.
- Des cardiomyopathies ;

3.4.7 . Complications neurologiques :

Les complications neurologiques sont fréquemment présentes dans les formes sévères et critiques de la COVID-19 [80].

Dans une étude rétrospective chinoise, 36% des patients présentaient des signes neurologiques, dont 24,8 % souffraient de signes centraux tels que les vertiges (17 %), céphalées (13 %), pour les plus fréquents, puis confusion, ataxie, convulsions, et accidents vasculaires. Les signes neurologiques périphériques étaient présents chez 9 % des cas, à type de douleur neuropathique, d'anosmie/agueusie, et des troubles de la vision, ainsi que les atteintes musculaires signalaient chez 11% des cas [81].

En plus, l'encéphalopathie hémorragique nécrosante aiguë est une complication neurologique centrale rapportée pour la première fois chez une patiente atteinte de la COVID-19 [82]. De même, un rapport a décrit le cas d'un patient infecté par le SARS-CoV-2, qui a développé une encéphalite avec présence de l'ARN spécifique du SARS-CoV-2 dans le LCR [83]. D'autre part, l'étude de cas d'un patient atteint de la COVID-19, a signalé le développement d'une myélite aiguë post-infectieuse [84].

Le syndrome aigu de Guillain-Barré est une atteinte neurologique périphérique rapportée pour la première fois chez un cas atteint de la COVID-19 en avril 2020 [85]. Depuis, de nombreuses études concernant cette atteinte sont publiées.

Enfin, plusieurs études ont rapporté la survenue des accidents vasculaires cérébraux dans les formes sévères de la COVID-19 [86,87].

3.4.8 . Complications thromboemboliques :

Les complications thromboemboliques telles que la thrombose veineuse et artérielle, les micro-thrombus pulmonaires, ainsi que l'embolie pulmonaire sont fréquemment signalés chez les patients atteints de formes sévères de la COVID-19 [88]. La toxicité virale directe, l'hypoxie et l'inflammation excessive contribuent probablement aux taux élevés de complications thrombotiques dans la COVID-19, ainsi que alitement, la paralysie musculaire induite par la sédation et les cathéters veineux centraux [47,88].

Une étude de 184 patients en soins intensifs atteints d'une pneumonie COVID-19 avérée, a démontré que 31% des patients ont développé des complications thrombotiques, dont 27 % étaient des événements thrombotiques veineux, alors que les événements thrombotiques artériels constituaient 3,7%, de plus l'embolie pulmonaire était la complication thrombotique la plus fréquente (25, 81 %) [89].

3.4.9 Complications infectieuses :

Plusieurs études ont rapporté des taux de coïnfections différents chez les patients atteints de la COVID-19 [90], et qui sont plus élevés chez les admis en soins intensifs [91]. La coïnfection peut être virale, bactérienne ou fongique.

- *La coïnfection virale* : Une étude de Kim D et al. a démontré que sur 116 prélèvements nasopharyngés testés positifs pour le SARS-CoV-2, 24 échantillons

étaient positifs pour 1 ou plusieurs autres agents pathogènes. Le virus respiratoire syncytial, le rhinovirus/entérovirus et les Coronaviridae non SARS-CoV-2 sont les principaux virus incriminés [92].

- *La coïnfection bactérienne* : Les résultats d'une méta-analyse qui a inclut trente études, ont signalé que 7% des patients COVID-19 hospitalisés présentaient une coïnfection bactérienne avec une proportion plus élevée chez les admis en soins intensifs (14%) [91]. Dans une étude observationnelle rétrospective de 52 patients adultes gravement malades admis en unité de soins intensifs, 13,5% des cas ont développé une infection nosocomiale due à des bactéries multi-résistantes [93]. Les bactéries les plus incriminées sont : *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* et *Legionella pneumophila* [90].
- *La coïnfection fongique* : Une méta-analyse qui a inclu trente études, a révélé que quatre agents pathogènes fongiques (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* et *Candida glabrata*) ont été identifiés à partir de trois études [91].

VI. Eléments du pronostic :

1. Facteurs de risque de forme grave de la COVID-19 :

Bien que la plupart des cas COVID-19 présentent des symptômes bénins, un petit nombre de cas évolueront vers une maladie respiratoire aiguë et une hypoxie nécessitant une hospitalisation, et certains cas évolueront vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une défaillance multiviscérale et même la mort. Les taux de létalité signalés varient considérablement selon les pays, les milieux et les groupes d'âge, allant d'environ 0,5 % à 10%. Il est rapporté qu'il dépasse les 20 % chez les patients hospitalisés. La stratification des patients atteints de SARS-CoV-2 en fonction du risque de maladie grave ou de décès, peut être guidée par les facteurs pronostiques, et ainsi orienter les stratégies de prise en charge et optimiser l'utilisation des ressources dans la prise en charge de ces patients [94].

Plusieurs études ont révélées les principales caractéristiques des patients qui ont présenté des formes graves de la COVID-19, alors que d'autres études les ont comparées à ceux des patients atteints des formes cliniques bénignes [67].

1.1. Caractéristiques démographiques :

Selon l'étude de Zunyou Wu et al qui a inclus 44672 cas confirmés de la COVID-19, 87% des cas étaient âgés de 30 à 79 ans, 1 % avaient 9 ans ou moins, 1 % étaient âgés de 10 à 19 ans, et 3 % avaient 80 ans ou plus. Cependant, le taux de létalité chez les cas 80 ans ou plus était de 14,8% et de 8,0% chez les cas de 70 à 79 ans, alors qu'aucun décès n'est rapporté dans la tranche d'âge des 9 ans et moins [95]

Une étude rétrospectif des dossiers médicaux de 1099 patients atteints de la COVID-19, évaluer selon le critère composite de gravité (l'admission en unité de soins intensifs, l'utilisation d'une ventilation mécanique ou le décès) a révélé que ce critère augmentait avec l'âge, avec un pourcentage de 49,2% chez les sujets ayant 65 ans ou plus, 32,3% pour le groupe de 50-64 ans, 18,5 chez la tranche d'âge 15-49 ans et 0 cas pour le groupe de 14 ans et moins [66].

Aux États-Unis, les analyses multivariées des données extraites des dossiers médicaux de 220 patients hospitalisés, et de 311 patients non hospitalisés âgés de ≥ 18 ans atteints de la COVID-19 ont déterminé certaines caractéristiques des patients associées à l'hospitalisation, tels que l'âge ≥ 65 ans, race noire et sexe masculin [96].

Cependant, l'accès aux soins de santé et les facteurs d'exposition peuvent sous-tendre les disparités raciales/ethniques observées plus que la susceptibilité due aux comorbidités [97].

En Angleterre, l'analyse des dossiers de santé électronique a révélé que le risque de décès est plus élevé chez les hommes, avec un risque de décès (HR) de 1,99. De plus, les sujets âgés de 80 et plus présentaient un HR de 12,64 et de 4,77 pour les âges de 70 à 80 ans, ainsi qu'un HR de 2,09 pour la tranche d'âge 60-70 ans, alors qu'il est de 0,31 et 0,07 pour les groupes d'âge 40-50 ans et 18-39 ans respectivement. D'autre part, le HR semble augmenté à cause des facteurs socio-économiques (niveau de revenu) défavorisés [67,98].

1.2. Comorbidité :

Les maladies préexistantes telles que les maladies cardiovasculaires, l'hypertension, le diabète, les maladies pulmonaires chroniques (en particulier la maladie pulmonaire obstructive chronique), les maladies rénales chroniques, l'immunosuppression, l'obésité et la drépanocytose rendent les patients sensibles à une évolution clinique défavorable et augmentent le risque d'intubation et de décès [99].

Au total, sur les 72 314 cas étudiés par le Centre chinois de contrôle et de prévention des maladies, le taux de mortalité chez les patients qui présentaient des maladies cardiovasculaires est de 10,5%, alors qu'il est de 6% pour les cas d'hypertension, 7,3% en cas de diabète, et de 6,3% et 5,6% pour les cas de maladies respiratoires chroniques et le cancer respectivement [95].

1.2.1. Fréquence globale des comorbidités

En Chine, une étude de 1590 patients hospitalisés, confirmés COVID-19, a signalé que 25% des cas admis en unités de soins intensifs, intuber ou décéder présentaient au moins une comorbidité, les patients présentant au moins une comorbidité avait un risque relatif de 1,79, alors qu'il est de 2,59 chez les patients présentant au moins deux comorbidités [100].

1.2.2. Fréquences pour chaque groupe de patients ayant des affections et situations cliniques

Personnes avec antécédents cardiovasculaires :

Hypertension compliquée par la survenue d'atteintes rénales, vasculaires et cardiaques, antécédents de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la NYHA, antécédents de maladie coronarienne, antécédents d'accident vasculaire cérébral :

Selon les données de santé publique en France, l'hypertension artérielle est présente chez 36% des cas admis en unités de soins intensifs et chez 25% des cas décédés. Alors que 31% des décédés et 19 % des cas admis en unités de soins intensifs avaient des antécédents de maladie cardiaque [67].

Au Royaume-Uni, l'analyse des dossiers de santé électronique d'une cohorte a révélé que les patients ayant des antécédents de maladies cérébro-vasculaires / démences encouraient un risque de décès de 1,79. Ce risque est de 1,27 pour les atteintes cardio-vasculaires chroniques telles que l'ischémie myocardique, l'insuffisance cardiaque chronique, les maladies valvulaires ou congénitales sévères nécessitant un suivi à vie [98].

Dans une étude chinoise qui a inclus 1590 patients hospitalisés confirmés COVID-19, 16 % des cas admis en unités de soins intensifs ou intubés ou décédés avaient des antécédents d'hypertension artérielle [100].

Diabète déséquilibré ou associé à des complications :

Selon les données de santé publique en France, le diabète est présent chez 25% des cas admis en unités de soins intensifs et 31% des décédés, de plus il occupe la troisième place (16%) en termes de fréquence des comorbidités associées à la mort [67].

Au Royaume-Uni, l'analyse des dossiers de santé électronique d'une cohorte a révélé que le HR est variable selon le niveau de contrôle du diabète, car il est de 1,5 pour le diabète équilibré et de 2,36 en cas de déséquilibre [98].

Dans l'étude chinoise qui a inclus 1590 patients hospitalisés confirmés COVID-19, et en termes de fréquence, le diabète est répertorié comme la deuxième comorbidité fréquemment présente chez les patients recevant des soins intensifs ou intubés ou décédant [100].

Pathologie chronique respiratoire :

L'infection par le SARS-CoV-2 peut être la cause d'une décompensation chez les patients atteints de maladies respiratoires chroniques telles que la broncho-pneumopathie chronique obstructive, fibrose pulmonaire, asthme sévère, syndrome d'apnée du sommeil ou une mucoviscidose:

Selon les données de santé publique en France, l'existence d'une pathologie chronique respiratoire est répertoriée comme présente respectivement chez 16% et 22% des cas admis en unités de soins intensifs et des patients décédés, et occupe la troisième place (16 %) en terme de fréquence des comorbidités rapportées dans la déclaration de décès [67].

Au Royaume-Uni, l'analyse des dossiers de santé électronique d'une cohorte a révélé que les patients qui souffraient de pathologies respiratoires chroniques autres que l'asthme y compris dilatation des bronches, broncho-pneumopathie chronique obstructive, maladies fibrosantes pulmonaires, mucoviscidose encouraient un risque de décès de 1,78, alors qu'en cas d'asthme le risque de décès est de 1,25 chez les patients ayant récemment reçu une corticothérapie et de 1,11 en cas d'asthme sans traitement corticoïde récent [98].

Cas ayant une insuffisance rénale chronique dialysée :

Selon les données de santé publique en France, l'insuffisance rénale chronique est listée comme présente chez 6 % des patients admis en unités de soins intensifs et 9% des cas décédés, cette pathologie représente 12 % en terme de fréquence des pathologie notifiées dans les déclarations de décès [67].

Au Royaume-Uni, l'analyse des dossiers de santé électronique d'une cohorte a révélé que le risque de décès associé à cette pathologie est de 1,72 [98].

Personnes présentant une obésité :

Selon les données de santé publique en France, l'existence d'un surpoids ou d'une obésité est répertoriée chez 33 % et 28 % des patients admis en unités de soins intensifs et des décédés, respectivement, et représente 6% en terme de fréquence des comorbidités notifiées dans les déclarations de décès [67].

Au Royaume-Uni, l'analyse des dossiers de santé électronique d'une cohorte a révélé que le risque de décès varie en fonction de l'indice de masse corporelle, il est de 1,27 en cas de surpoids (30-34,9 kg/m²), de 1,56 en d'obésité (35- 39,9 kg/m²), alors qu'il est de 2,27 en cas obésité morbide (≥ 40 kg/m²) [98].

Une étude de 5 279 cas COVID-19 à New York a également mis en évidence le lien entre l'obésité et le risque d'évolution de la maladie vers une forme critique de la COVID-19. Ainsi, les patients ayant un indice de masse corporelle supérieur à 40 encouraient un risque d'évolution défavorable de 1,5 [101].

Patients cancéreux sous traitement (hors hormonothérapie) :

Au Royaume-Uni, l'analyse des dossiers de santé électronique d'une cohorte a révélé que les cas diagnostiqués dans l'année encouraient un risque relatif de décès de 1,56, alors que ce risque est de 1,19 pour les patients diagnostiqués dans les 5 ans [98].

Une étude Américaine a signalé que, parmi les 5688 cas COVID-19 recrutés, 334 cas étaient atteints de cancer. Selon une analyse sans ajustement pour les groupes d'âge, ces patients ont été intubés plus fréquemment avec un risque relatif de 1,89 (1,37-2,61), mais le taux de mortalité n'était pas significativement différent. En stratifiant les patients par tranches d'âge, ils ont détecté un risque significativement accru d'intubation chez les patients atteints de cancer âgés de 66 à 80 ans, avec un risque relatif de 1,76 (1,15-2,70). Cependant, aucune différence significative dans le risque d'intubation n'a été trouvée dans les autres groupes d'âge. De plus, les patients de moins de 50 ans atteints d'un cancer avaient un taux de mortalité significativement plus élevé avec un risque relatif de 5,01(1,55-16,2) [102].

Personnes ayant une immunodépression congénitale ou acquise :

Différentes causes sont susceptibles d'entraîner une immunodépression y compris l'infection non contrôlée à VIH ou avec des $CD4 < 200/mm^3$ ou secondaire à un traitement immunosuppresseur, à la chimiothérapie anticancéreuse, à une biothérapie et/ou corticothérapie à dose immunosuppressive ou à une hémopathie maligne. D'autre part, elle peut être la conséquence d'une greffe d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques [67].

Selon les données de santé publique en France, l'existence d'une immunodépression est répertoriée chez 7 % et 10 % des cas admis en unités de soins intensifs et des décédés, respectivement. De plus, elle représente 2% des pathologies préexistantes notifiées dans les cas de décès [67].

Au Royaume-Uni, l'analyse des dossiers de santé électronique d'une cohorte a révélé que le risque relatif de décès associé aux transplantations d'organes est de 4,27 ; alors qu'il est de 3,52 et 1,23 pour les hémopathies malignes actives et les maladies auto-immunes (lupus, polyarthrite rhumatoïde et psoriasis), respectivement [98].

Patients cirrhotiques en stade B ou C du score de Child-Pugh :

Selon les données de santé publique en France, 1 % et 4 % des patients admis en unités de soins intensifs et décédés, respectivement, présentaient une pathologie hépatique préexistante [67].

Au Royaume-Uni, l'analyse des dossiers de santé électronique d'une cohorte a révélé que le risque relatif de décès associé aux pathologies hépatiques chroniques est 1,61 [98].

Patients présentant une asplénie

Au Royaume-Uni, l'analyse des dossiers de santé électronique d'une cohorte a révélé que les personnes ayant un antécédent de splénectomie, une drépanocytose ou autres atteintes spléniques fonctionnelles encouraient un risque de décès de 1,41 [98].

Femmes enceintes, au troisième trimestre de la grossesse

Selon les données de santé publique en France : Entre le 17 mars et le 18 mai 2020, 17 femmes enceintes ont été admises en unités de soins, soit moins de 1% des cas admis [67].

Au Royaume-Uni, une étude de cohorte prospective de toutes les femmes enceintes hospitalisées, atteintes du SARS-CoV-2 confirmé du 01/03/2020 au 31/08/2020 a rapporté que sur 1148 cas 63 (5 %) femmes ont eu besoin de soins intensifs, dont quatre (< 1 %) auraient reçu une oxygénation extracorporelle par membrane. Chez les femmes admises en soins intensifs, il y a eu cinq décès maternels (8 % des admis en soins intensifs) [103].

Pathologie neuromusculaire

Maladie préexistante chez 3% des patients admis en unités de soins et chez 7% des décédés [98]. D'autre part, les atteintes neuromusculaires telles que les maladies du motoneurone, la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson, la myasthénie grave, la paralysie cérébrale, tumeur maligne primitive cérébrale, quadriplégie ou hémiplégie et maladie cérébelleuse progressive sont associées à un risque relatif de décès de 2,46 [67].

Dyslipidémie :

Après plusieurs résultats controversés, une méta-analyse qui a inclus 28 études portant sur 12 995 patients COVID-19 a rapporté que la dyslipidémie était associée à la gravité de la

COVID-19 ([OR] = 1,27, intervalle de confiance à 95 % [IC] 1,11 à 1,44). De plus, les patients atteints de dyslipidémie présentaient un risque de décès 2,13 fois plus élevé que les patients sans dyslipidémie (IC à 95 % 1,84-2,47) [104].

Facteurs de risque avec des données limitées ou controversées dans la littérature:

Groupe sanguin A : De nombreuses études ont considéré le groupe sanguin A comme étant un facteur génétique qui intervient dans l'évolution défavorable de la COVID-19. En effet, l'analyse d'association à l'échelle du génome a montré un risque plus élevé dans le groupe sanguin A que dans les autres groupes sanguins [105].

Cependant, des études cas-témoins récentes ont montré que le groupe sanguin n'est pas un facteur de risque. En effet, les groupes sanguins A, B et AB ne sont pas associés à un taux d'infection plus élevé que le groupe sanguin O (OR 0,97 [IC à 95 %, 0,93-1,01] ; 0,96 [IC à 95 % 0,89-1,03] et 0,96 [95 % IC 0,86-1,07]), ni d'hospitalisation (OR, 0,89 [IC 95 % 0,80-0,99] ; 0,91 [IC 95 % 0,75-1,09] et 1,02 [IC 95 % 0,77 -1,35] ; respectivement) ou à l'admission en soins intensifs (OR : 0,84 [IC à 95 % : 0,69-1,02] ; 0,89 [IC à 95 %, 0,64-1,23] ; et 0,69 [IC à 95 %, 0,40-1,18] ; respectivement) [106].

Usage des IPP :

De nombreuses études ont associé l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons à un risque élevé d'évolution défavorable de la COVID-19, mais n'augmentent pas la sensibilité à l'infection par le SARS-CoV-2 [107].

Néanmoins, dans une méta-analyse qui a inclus 9 études décrivant l'utilisation des IPP, chez les patients COVID-19 positifs. L'analyse d'incidence regroupée des événements graves ne différait pas entre les patients avec et sans IPP (RO, 1,65, intervalle de confiance à 95 % : 0,62-4,35) ou pour la mortalité (RO, 1,77, intervalle de confiance à 95 % : 0,62 -5,03) [108].

Polymorphisme ACE2 ;

Thalassémie ;

Dysfonction du microbiote intestinal ;

Syndrome de Down (trisomie 21) ;

De nombreux modèles pronostiques cliniques multivariables pour les patients atteints de la COVID-19 se sont rapidement accumulés pour prédire les résultats indésirables de la mortalité ou de la détérioration clinique. La plupart ont été classés comme présentant un risque élevé de biais et pourraient ne pas être généralisables, souvent en raison de tailles d'échantillon inadéquates, de la dépendance à l'égard de données monocentriques et du non-respect des meilleures pratiques ou des normes de déclaration lors de l'élaboration du modèle. Aucun des modèles pronostiques multivariables inclus dans une étude de validation externe systématique n'a surpassé les prédicteurs univariables, soulignant la nécessité de combiner des données multisites à grande échelle avec des méthodes de développement de modèles rigoureuses pour améliorer la généralisabilité [109].

L'étude de Gupta et al a pour objectif de développer et valider un modèle de détérioration 4C. Il s'agit d'un modèle de régression logistique multivariable pour la détérioration clinique à l'hôpital (exigence de soutien ventilatoire ou d'admission en réanimation, ou de décès). L'étude a inclus 74 944 adultes hospitalisés consécutivement avec COVID-19 hautement suspecté ou confirmé, qui ont été recrutés prospectivement à *International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium Coronavirus Clinical Characterisation Consortium (ISARIC4C)*, dans 260 hôpitaux au Royaume-Uni (Angleterre, Écosse et Pays de Galles). La large couverture géographique de la cohorte de cette étude permet d'explorer l'hétérogénéité entre les régions et évaluer de manière exhaustive la généralisabilité du modèle en ce qui concerne la discrimination, l'étalonnage et l'utilité clinique. Le modèle final intègre 11 prédicteurs qui ont été spécifiés a priori (l'âge, le sexe, l'infection nosocomiale, le score de l'échelle de coma de Glasgow, la saturation périphérique en oxygène (SpO₂) à l'admission, l'air ambiant ou l'oxygénothérapie (contemporaine de la mesure de la SpO₂), la fréquence respiratoire, la concentration en urée, la concentration en protéine C réactive, la numération lymphocytaire et la présence d'infiltrats thoraciques radiographiques). Ces prédicteurs ont été inclus dans le modèle sur la base des scores pronostiques précédents et de la littérature émergente décrivant les biomarqueurs mesurés de manière routinière associés au pronostic de la COVID-19.

Ce modèle est destiné à être utilisé au point d'admission pour les cas acquis dans la communauté, ou pour la première évaluation d'une suspicion de la COVID-19 nosocomial. La validation croisée interne-externe a montré une discrimination, un étalonnage et un avantage net cohérents dans les régions incluses, qui ont été confirmés par une validation supplémentaire dans la région de Londres. Ces prédictions permettront aux cliniciens d'évaluer objectivement le risque de détérioration pour informer le besoin d'interventions telles que l'hospitalisation continue, la prise en compte des soins intensifs et l'initiation d'agents thérapeutiques. Le modèle de détérioration 4C a obtenu un bénéfice net plus élevé que les autres outils de stratification des risques candidats, sur un large éventail de seuils de risque, dans toutes les régions incluses [109].

Les principales limites de cette étude est la nécessité d'une validation externe prospective du modèle de détérioration 4C, pour prendre en compte la nécessité d'un recalibrage temporel et évaluer les performances du modèle dans divers contextes internationaux, en dehors de l'étude ISARIC4C. Bien que le modèle ait montré des performances cohérentes en Angleterre, au Pays de Galles et en Écosse, la validation dans d'autres comtés devrait être prioritaire pour permettre sa mise en œuvre clinique à l'échelle internationale. Par ailleurs, l'étude n'a inclus que des prédicteurs qui étaient systématiquement mesurés dans le cadre des soins cliniques au cours de la période d'étude, et précise qu'ils devaient être disponibles parmi plus de 60 % de la population, pour être inclus dans l'analyse. Ainsi, l'évaluation des modèles candidats qui incluent des prédicteurs tels que la lactate déshydrogénase ou les concentrations de D-dimères n'est pas possible, car ces variables n'étaient disponibles que chez une petite proportion de participants [109].

VII. Diagnostic paraclinique :

1. Biologique :

1.1. Diagnostic biologique non spécifique :

Plusieurs perturbations biologiques surviennent suite à l'infection par le SARS-CoV-2 :

1.1 1 Bilan hématologique

- À l'hémogramme, on constate une augmentation des polynucléaires neutrophiles associée à une lymphopénie, qui s'étend aux lymphocytes CD4 et CD8, avec une conservation de l'équilibre du ratio CD4/CD8 [57]. D'autres anomalies telles que l'anémie et la thrombopénie semblent rares [110].
- Au bilan de l'hémostase, on constate une diminution du TP, ainsi qu'une élévation des D-dimères, signes d'une coagulopathie associés aux formes sévères et prédictives de décès [56].

1.1 2 Bilan biochimique

- Augmentation de la CRP est rapportée chez (60,7–85,6 %), une hypoalbuminémie (médianes 32–32,3 g/L).
- Augmentation des transaminases (ASAT/ALAT) chez 25 % des patients, et une hyperbilirubinémie chez (5,1–10,5 %) des cas [39].
- Une hyperferritinémie (80 %), une augmentation des lactates déshydrogénase dans 40 % des cas [39].
- Augmentation de la troponine cardiaque I à haute sensibilité chez 17% des cas avec 23 % d'insuffisance cardiaque aiguë [39].
- Une alcalose respiratoire présente dans 28% des cas et qui peut être secondaire à la polypnée [39].
- L'insuffisance rénale aiguë est présente chez peu de patients (4,5 %), alors qu'une urée élevée peut être liée à un mauvais pronostic [39].

1.2. Diagnostic biologique spécifique : virologique

1.2.1 Étape pré-analytique :

1.2.1.1. Précautions de prélèvement :

- Port de masque chirurgical par le patient à prélever.
- Le préleveur doit porter un masque FFP2/N95, une sur-blouse, une paire de gants et des lunettes de protection.
- Laissez le patient s'asseoir.
- Retirer le masque chirurgical du patient.
- Effectuer un prélèvement nasopharyngé.
- Le patient doit remettre le masque chirurgical et sortir de la salle d'échantillonnage.
- Utilisez des désinfectants virucides couramment utilisés pour nettoyer les surfaces en contact avec le patient, tels que l'hypochlorite de sodium à 0,5%, %, l'éthanol ou l'isopropanol à 70%, le glutaraldéhyde, l'acide peracétique/peroxyde d'hydrogène...; Conformes à la norme EN 14476, ces produits de décontamination doivent être utilisés selon les recommandations du fabricant (respect de la concentration, du temps de contact et de la date limite d'utilisation-).
- Retirer dans l'ordre suivant : les gants puis la sur-blouse. Ensuite, frictionner les mains avec du gel ou une solution hydroalcoolique, puis retirer les lunettes et le masque
- Lavage des mains.
- Enfin, réaliser une friction des mains avec un gel/solution hydroalcoolique [111].

Selon les recommandations de l'OMS, le traitement des échantillons microbiens de patients suspectés COVID-19 peut être effectué dans des laboratoires de biosécurité de niveau 2, tout en respectant les bonnes pratiques de travail, notamment lorsque des aérosols peuvent être générés accidentellement lors du traitement, d'où l'obligation de la mise à disposition une conduite à tenir en cas d'incident. La culture du virus doit être réalisée dans un laboratoire de biosécurité niveau 3 [112,113].

1.2.1.2. Prélèvements

Les échantillons utilisés pour le diagnostic initial de la COVID-19 sont les suivants :

- Un prélèvement des voies respiratoires supérieures (naso-pharynx, nez profond, écouvillon oropharynx ou autre écouvillon équivalent, aspiration, salive),
- Un prélèvement des voies respiratoires inférieures (crachats, liquide de lavage broncho-alvéolaire, aspiration trachéo-bronchique en cas d'atteinte parenchymateuse, de préférence lorsque l'infection a progressé depuis plus de 7 jours) [114].

1.2.1.3. Modalités de conservation et d'acheminement des prélèvements :

Le clinicien doit signaler au laboratoire toute suspicion d'infection par le SARS-CoV-2. La conservation des prélèvements se fait selon les recommandations suivantes (tableau II) :

Tableau II: Modalités de prélèvements et de conservation des échantillons pour le diagnostic virologique du SARS-CoV-2 [115].

Type de prélèvement	Conservation jusqu'à analyse	Observation
1- Voies respiratoires hautes		
Écouvillonnage naso-pharyngé, dans un milieu de transport liquide spécifique aux virus (milieu non gélifié)	≤ 05 jours : +4°C > 05 jours : -70 °C	- Utiliser UNIQUEMENT des écouvillons en fibre synthétique (en Dacron ou polyester) avec tige en plastique. - NE PAS UTILISER des écouvillons en coton avec tige en bois ou écouvillons d'alginate de calcium. - Les écouvillons naso-pharyngés doivent être placés dans le tube contenant le milieu de transport viral.
Lavage / aspiration naso-pharyngée : 2-3 ml dans un flacon stérile	≤ 48 h : +4°C > 48 h : -70°C	- Pas de milieu de transport spécifique pour ce type de prélèvement. - A envoyer RAPIDEMENT au laboratoire
2- Voies respiratoires basses (si atteinte parenchymateuse)		
Liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) ou d'aspiration endo-trachéale : 2-3 ml dans un flacon stérile	≤ 48 h : + 4°C > 48 h : -70°C	- Pas de milieu de transport spécifique pour ce type de prélèvement. - A envoyer RAPIDEMENT au laboratoire
Crachats. Après rinçage de la bouche à l'eau, recueillir les crachats de toux profonde dans un conteneur stérile	≤ 48 h : +4°C > 48 h : -70 °C	- Pas de milieu de transport spécifique pour ce type de prélèvement. - A envoyer RAPIDEMENT au laboratoire

Les échantillons doivent être emballés dans des conditionnements de catégorie B (norme UN 3373)/triple emballage pour les transporter en toute sécurité au laboratoire ; soit par un transporteur dédié ou par un soignant à pied [114]. Les modalités d'emballage et d'acheminement des prélèvements pour le diagnostic virologique du SARS-CoV-2 sont les suivants (figure 16) :

Les prélèvements doivent être emballés et acheminés en **TRIPLE EMBALLAGE** en respectant les étapes suivantes :

- 1- Déposer les prélèvements recueillis dans un emballage secondaire :
 - envelopper les tubes/flacons de prélèvement hermétiquement fermés (**emballage primaire**) avec suffisamment de papier absorbant.
 - placer les tubes/flacons en position verticale dans une boîte en plastique étanche (**emballage secondaire**) hermétiquement fermée.
 - **désinfecter** l'emballage secondaire de l'extérieur et enlever les gants.
- 2- Déposer la boîte en plastique contenant les prélèvements dans un **emballage tertiaire** (glacière) entouré avec suffisamment d'icebox congelés. Bien fermer la glacière (si besoins, utiliser le ruban adhésif).
- 3- Mettre les fiches de renseignement des patients dans une enveloppe scellée : disponible sur <https://tinyurl.com/sdsjyqb> (Annexe 4 de la note n°04 du 20/02/2020 du MSPRH)
- 4- Remettre au convoyeur désigné par l'hôpital :
 - la glacière fermée
 - l'enveloppe scellée contenant les fiches de renseignements remplies de façon **claire et lisible**.
 - les coordonnées du laboratoire destinataire

L'acheminement doit être fait dans les 48 heures.

IMPORTANT :

- **NE JAMAIS** mettre les fiches de renseignement à l'intérieur de la glacière.
- Interdiction formelle d'ouvrir le triple emballage (glacière) durant le transport.
- Désinfecter la glacière après chaque utilisation.
- L'envoi des échantillons biologiques est sous la responsabilité de l'expéditeur.

Figure 16: Les modalités d'emballage et d'acheminement des prélèvements pour le diagnostic virologique du SARS-CoV-2 [115].

1.2.1.4. Gestion des déchets :

Les déchets générés par la manipulation d'échantillons à haut risque de contamination, stockés dans un container DASRI rigide sous un poste de sécurité microbiologique type 2, vont subir un autoclavage (30 min à 121°C) ou un trempage dans un volume (2 cm de hauteur) de Javel 0,5% ou tout autre désinfectant actif contre le SARS-CoV-2, avant de rejoindre le circuit DASRI standard. De même, le conteneur DASRI rigide avec un couvercle scellé doit être désinfecté avec un désinfectant actif contre ce virus, avant d'être sorti du poste de sécurité microbiologique type 2. Les déchets produits suite à la manipulation des échantillons sans ou à faible risque de contamination seront éliminés selon le circuit standard des DASRI [114].

1.2.2 Etude analytique :

1.2.2.1 Diagnostic direct :

Le diagnostic biologique direct repose sur la détection de l'entité virale complète (culture virale-microscopie électronique), ou de l'un de ses composants tels que l'acide nucléique virale par technique de biologie moléculaire, et les protéines virales par technique immuno-enzymatique.

1.2.2.1.1. RT-PCR

Dès l'identification de la séquence complète du génome du SARS-CoV-2, plusieurs recherches en étaient menées dans l'objectif de développer des tests de biologie moléculaires capables de détecter l'ARN viral. Ces tests ciblent divers régions de l'acide nucléique du SARS-CoV-2 tels que la région de l'ARN polymérase ARNdépendante, de la protéine spike (S), de la nucléocapside (N) et de l'enveloppe (E). Ainsi, deux techniques ont été proposées, la RT-PCR en temps réel (Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction) et le séquençage de nouvelle génération. Cependant, la RT-PCR est la méthode de diagnostic de référence de la COVID-19 au Maroc (figure 17). Cette technique est dotée d'une spécificité ~100% et d'une sensibilité modérée (100-400 copies/ml). Elle permet également de quantifier l'acide nucléique du SARS-CoV-2 (RT-qPCR) dans les prélèvements respiratoires exprimée en Ct (cycle threshold), qui traduit le nombre de cycles de PCR responsable de l'émission d'un signal fluorescent détectable en PCR [67].

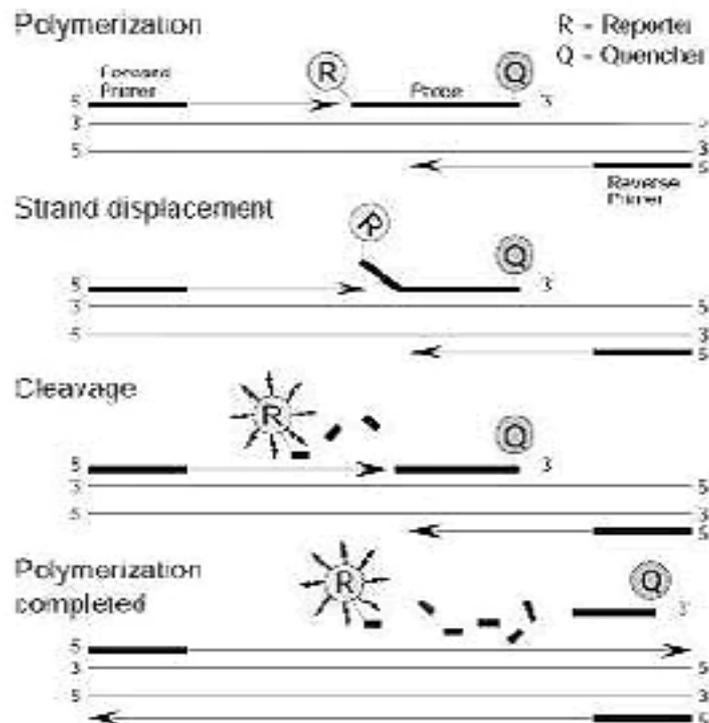


Figure 17: Principe de la PCR quantitative en temps réel avec sonde TaqMan [116].

1.2.2.1.2. Amplification isotherme à médiation par boucle de transcription inverse :

Le test d'amplification isotherme à médiation par boucle de transcription inverse (RT-LAMP) est une technique d'amplification d'acide nucléique isotherme avec une spécificité, une efficacité et une rapidité élevées. La RT-LAMP a montré des avantages par rapport à la RT-qPCR, avec une préparation d'échantillon simplifiée et un protocole unique. Elle utilise l'ADN polymérase et quatre à six amorces pour se lier à six régions distinctes du génome cible. Dans un système à quatre amorces, il y a deux amorces internes (une amorce interne directe et une amorce interne inverse) et deux amorces externes. Un échantillon salivaire de patient symptomatique est ajouté au tube et l'ADN amplifié est détecté par la turbidité (un sous-produit de la réaction), la couleur (ajout d'un colorant sensible au pH) ou la fluorescence (ajout d'un colorant fluorescent qui se lie à l'ADN double brin). La réaction se produit en <1 h à 60–65 °C avec une limite analytique de détection de ~75 copies par µL. L'approche est simple à utiliser, facile à visualiser pour la détection et n'a pas besoin d'un thermocycleur [117]. De plus, la sensibilité diagnostique des tests basés sur les tests de réaction RT-LAMP était plus élevée (> 95 %) que celle de la RT-qPCR. Cela peut suggérer que le test RT-LAMP pourrait être un candidat pour l'application du dispositif au point de service dans la détection rapide de la COVID-19 [118].

1.2.2.1.3. Tests antigéniques :

Les antigènes protéiques spécifiques du SARS-CoV-2 produits suite à la réplication du virus au sein des cellules infectées, peuvent être détectés par dosage immunologique pour diagnostiquer la COVID-19. La technique immuno-chromatographique de fluorescence de l'antigène SARS-CoV-2 et la technique immuno-enzymatique ELISA sont les procédés les plus utilisées [117]. Ainsi, les tests d'antigènes spécifiques du SARS-CoV-2, constituent une alternative simple et rapide aux tests d'amplification des acides nucléiques, sont devenus disponibles récemment [119]. Ces tests sont dotés d'une spécificité élevée et une sensibilité relativement élevée dans le diagnostic du SARS-CoV-2 durant la phase précoce de l'infection. En pratique, le test immuno-chromatographique de fluorescence basé sur l'antigène protéique nucléocapside ne peut pas être utilisé pour remplacer le test des acides nucléiques, mais sa combinaison avec la RT-PCR améliorera considérablement les capacités de diagnostic [120].

Les tests rapides de détection des antigènes du virus SARS-CoV-2 sont des tests au point de besoin qui permettent la détection d'un antigène (une protéine virale de surface) dans les écouvillonnages nasaux ou de gorge, ce qui les distingue des autres tests médicaux qui détectent des anticorps (tests d'anticorps) ou des acides nucléiques (tests moléculaires). Contrairement aux tests sérologiques, un test antigénique ne peut pas libérer un passeport immunitaire présumé, car il n'identifie pas la présence d'anticorps IgG et/ou IgM spécifiques contre le SARS-CoV-2. Il détecte simplement la présence du virus directement au moment de l'analyse. Cette caractéristique explique sa pertinence dans un programme de dépistage de masse pendant la phase post-épidémique [121]. Dans cette optique, plusieurs tests rapides d'antigène basé sur le dosage à flux latéral ont été développés. En effet, l'écouvillonnage nasal ou de gorge est appliqué sur un tampon d'échantillon, qui va s'écouler le long d'une membrane de nitrocellulose par capillarité. Le résultat est fourni en moins de 30 min : si les deux bandes colorées sont visibles (à la fois les lignes de test et de contrôle), le sujet est infecté, tandis que si seule la ligne de contrôle est visible, le sujet n'est pas infecté. Ces tests ont une spécificité de 99,5%. Cependant, certains test ont signalé une sensibilité élevée (93 %), contrairement à d'autres études, qui ont signalé une faible sensibilité (<60%) [121].

1.2.2.2. Diagnostic indirect : Dosage sérologique des anticorps

Les anticorps générés par l'organisme en réponse à une infection par le SARS-CoV-2 peuvent fournir une plus grande fenêtre de temps pour détecter indirectement le virus, puisqu'il faut 1 à 2 semaines pour la positivité après le début de l'infection. Les tests d'anticorps peuvent être particulièrement utiles pour la surveillance de la COVID-19.

1.2.2.2.1. Technique immuno-enzymatique (ELISA)

Zhang *et al* ont détecté des immunoglobulines G et M (IgG et IgM) à partir de sérum humain de patients COVID-19, à l'aide d'un dosage immuno-enzymatique (ELISA). Ils ont utilisé la protéine de nucléocapside SARS-CoV-2 Rp3, qui a une homologie de séquence d'acides aminés à 90 % avec d'autres virus liés au SARS. Les protéines recombinantes s'adsorbent à la surface des plaques à 96 puits et l'excès de protéine est éliminé par lavage (figure 18) [117]. Dans une étude de recherche et de développement de stratégies de

diagnostic et d'intervention pour les virus émergents, Okba et al ont décrit le développement de tests sérologiques pour la détection d'anticorps dirigés contre la protéine N et divers domaines de la protéine S, y compris la sous-unité S1, et le domaine de liaison au récepteur (RBD) du SARS-CoV-2 dans un format ELISA. Ces chercheurs ont déclarés que la sous-unité S1 était plus spécifique que S dans la détection des anticorps SARS-CoV-2, car des anticorps à réaction croisée MERS-CoV S ont été détectés dans le sérum de l'un des patients COVID-19, ce qui n'a pas été observé lorsque le MERS-CoV S1 a été utilisé pour les tests. Ce résultat pourrait s'expliquer par le degré élevé de conservation de la sous-unité S2 du coronavirus par rapport à la sous-unité S1. Cependant, les ELISA des RBD et protéine N étaient plus sensibles que l'ELISA de la sous-unité S1 dans la détection des anticorps chez les patients légèrement infectés. Par conséquent, la détection d'anticorps contre 2 antigènes différents pourrait être nécessaire pour confirmer les résultats et éviter des résultats faussement négatifs [122].

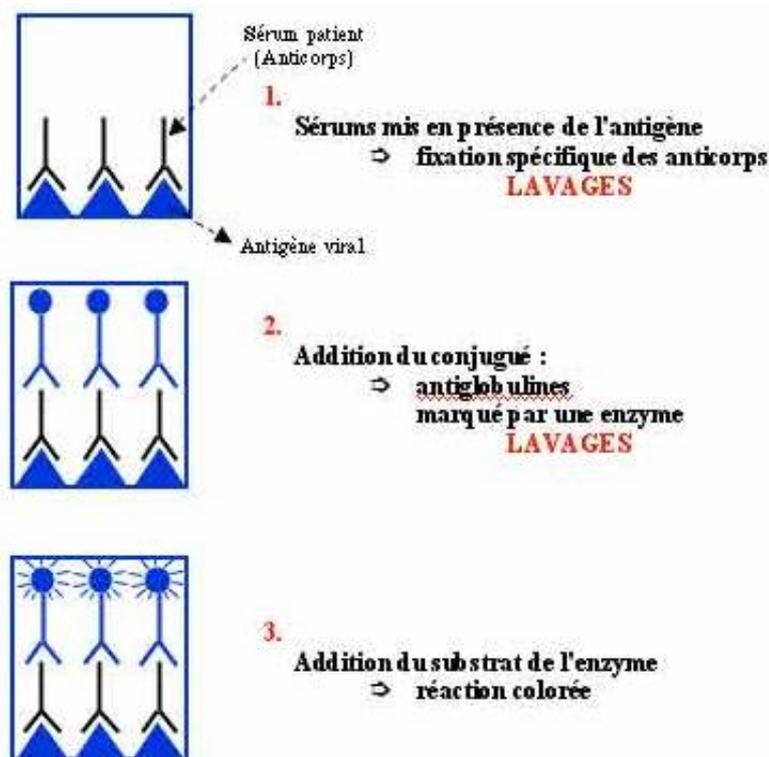


Figure 18: Schéma de la technique ELISA = Immuno-détection des anticorps [123].

1.2.2.2.2. Test d'immunofluorescence indirecte

Edouard et al ont développé un test d'immunofluorescence indirecte (IFA) interne pour détecter les anticorps anti-SARS-CoV-2. En effet, des cellules Vero E6 infectées par la souche SARS-CoV-2 IHU-MI2 (séquence complète du génome de cette souche disponible au laboratoire européen de biologie moléculaire) ont été récoltées entre 24 et 48 h post-inoculation, lavées et inactivées en utilisant 5 % de paraformaldéhyde. Chaque puits d'une lame de verre de microscope a été repéré avec 50 nL de cette solution (comme antigène), des cellules non infectées (comme contrôle négatif) et un isolat clinique de *Staphylococcus aureus* (comme contrôle positif pour le dépôt de sérum). Ensuite, les échantillons de sérum ont été décomplémentés thermiquement pendant 30 min à 56 °C, dilués pour la détermination des IgM et des IgG et pipetés sur des lames. Après une incubation de 30 minutes à 37°C et trois lavages avec du PBS, des conjugués anti-IgG et anti-IgM ont été ajoutés, suivis d'une incubation de 30 minutes à 37°C. Après lavage, les lames ont été examinées au microscope à fluorescence. L'IFA a produit des résultats quantitatifs par titrage séquentiel (figure 19). La comparaison entre l'IFA et l'ELISA pour la détection des IgG du SARS-CoV-2 a révélée que la spécificité et la sensibilité de l'ELISA IgG ont été de 97 % et 45 %, respectivement, contre 93 % et 41 % pour l'IFA interne, ce qui n'est pas significativement différent [124].

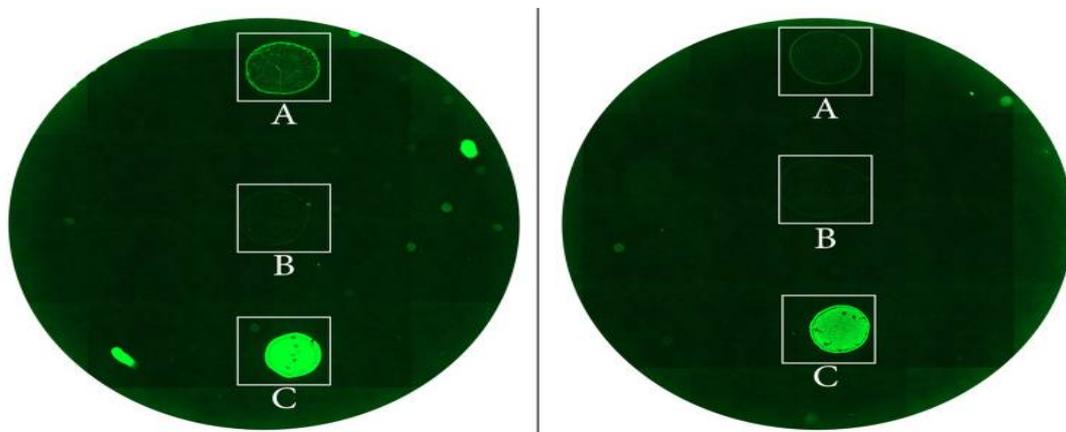


Figure 19: Test d'immunofluorescence d'un échantillon de sérum d'un patient infecté par le SARS-CoV-2. Chaque puits de lames de verre a été repéré avec l'antigène SARS-CoV-2 (A), des cellules VERO non infectées (B) et l'antigène *S. aureus* (C). Panneau de gauche, sérum du patient avec des immunoglobulines totales anti-SARS-CoV-2 détectables. Panneau de droite, sérum de contrôle négatif. Les lames ont été observées à l'aide d'un microscope Zeiss, objectif × 40 [124].

1.2.2.2.3. Test de neutralisation :

Le test de neutralisation virale est une technique aussi sensible que spécifique. Elle teste des échantillons de sérum pour leur capacité de neutralisation contre le virus. En effet, la neutralisation virale est un type spécialisé de dosage immunologique car elle ne détecte pas toutes les réactions antigène-anticorps. Il détecte uniquement les anticorps qui peuvent bloquer la réplication du virus (figure 20) [125]. Dans le cas du SARS-CoV-2, le virus pénètre principalement dans la cellule hôte en se liant au récepteur ACE2. Ce processus peut être bloqué par l'anticorps neutralisant à condition qu'il se lie au domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine S1 [126]. Les tests de neutralisation du virus nécessitent des compétences et des équipements hautement spécialisés et nécessitent des installations BSL-3. Ils sont considérés comme l'étalon-or, mais ne sont pas destinés aux services de diagnostic clinique de routine [127]. Cependant, la liaison de l'activité de neutralisation au résultat des tests sérologiques permet de mieux caractériser leur valeur diagnostique, et également, pourrait étendre leur utilisation à une variété de scénarios : établissement du diagnostic, confirmation de la protection contre l'infection (efficacité des vaccins), réalisation d'enquêtes épidémiologiques ou caractérisation de préparations plasmatiques à visée thérapeutique [126].

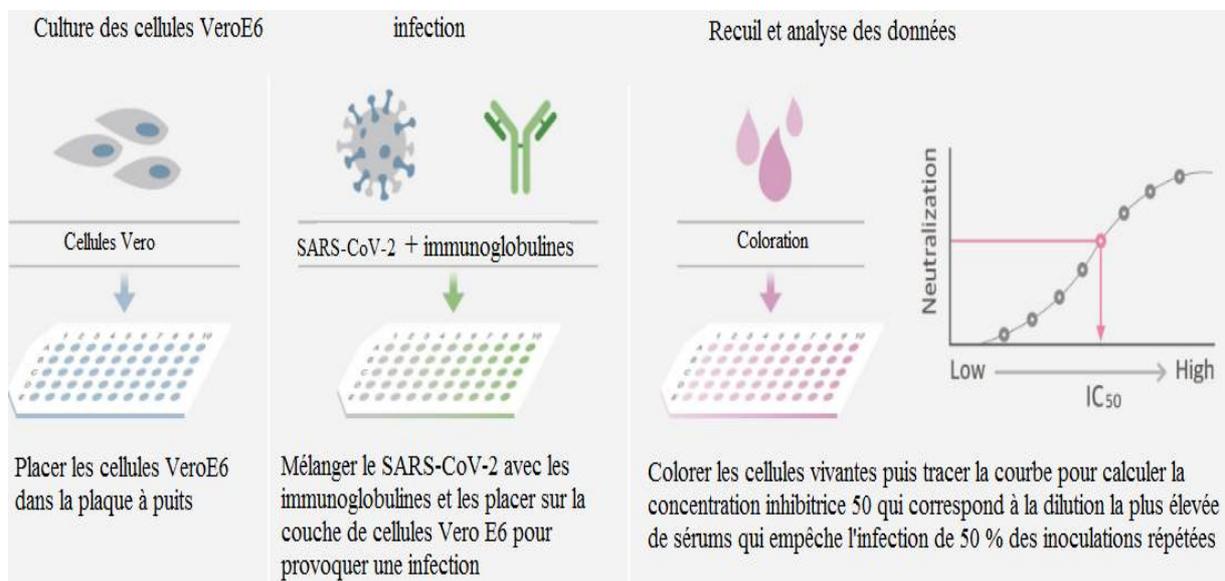


Figure 20: Test de neutralisation du SARS-CoV-2.

1.2.2.2.4. Test rapide des anticorps (test au point de service) : dosage immunologique à flux latéral

Un dispositif simple au point de service a été développé afin de détecter les anticorps IgM et IgG dirigés contre le virus SARS-CoV-2 dans des échantillons de sang en 15 à 20 minutes. Ces tests qualitatifs sont disponibles sous forme de cassette, contenant un contrôle de test (bande c qui apparaîtra toujours pour confirmer la validité du test), ainsi qu'une (détection des anticorps totaux) ou deux autres bandes (anti-IgG et anti-IgM distinct). Cette technique offre la possibilité d'identifier un nombre plus important de patients infectés, il peut être utilisé pour le dépistage rapide des porteurs du SARS-CoV-2, symptomatiques ou asymptomatiques, dans les hôpitaux, les cliniques et les laboratoires de test pour empêcher la propagation du virus [118].

Selon les études menées pour valider les utilisations d'efficacité clinique, la sensibilité globale des tests était de 88,66 % et la spécificité était de 90,63 %. Ce test est disponible dans le commerce avec une précision de 87 %. De plus, le test combiné IgM-IgG (figure 21) a montré des avantages par rapport à un seul test IgM ou IgG, avec une meilleure utilité et sensibilité. Ce test d'anticorps pourrait également avoir un impact sur la stratégie de confinement, puisqu'il est disponible pour la population massive. Il peut donc être utilisé pour une confirmation immunitaire massive, notamment chez les patients asymptomatiques ou légèrement symptomatiques qui ne représentent plus de menaces pour les autres en cas de séroconversion [118].

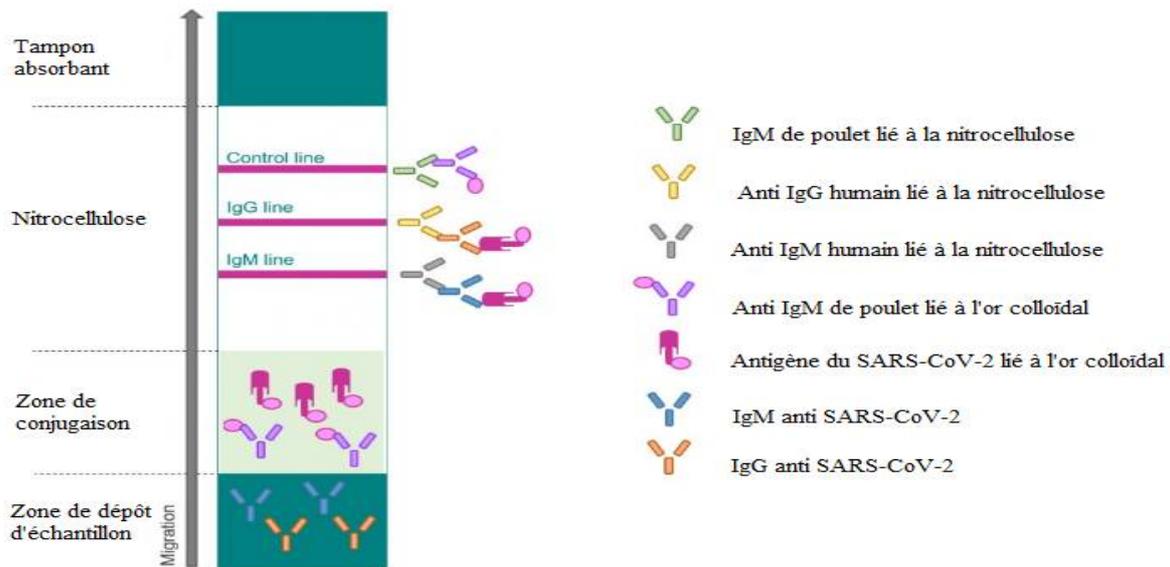


Figure 21: Principe du test rapide de détection des anticorps [128].

L'évolution des anticorps dans la COVID-19 :

Suite à une infection par le SARS-CoV-2, l'organisme produit les anticorps. En effet, Guo et al ont détecté des IgA et des IgM anti SARS-CoV-2 N dans un délai moyen de 5 (3 à 6) jours après le début des symptômes, avec un taux positif de 85,4 % et 92,7 %, tandis que les IgG ont été détectés dans un délai moyen de 14 (10 à 18) jours, avec un taux positif de 77,9 % [60].

Concernant les anticorps anti SARS-CoV-2 S, les IgM et les IgG sont détectables entre le cinquième et le quatorzième jour après l'apparition des premiers symptômes avec un délai moyen de cinq à douze jours pour les IgM et quatorze jours pour les IgG et les IgA (figure 22) [60].

Ainsi, on constate que les anticorps anti SARS-CoV-2 N sont détectés plus précocement que les anticorps anti SARS-CoV-2 S [61].

La force et la durée de l'immunité après l'infection sont des questions clés pour « l'immunité de protection » et fournissent des informations pour décider comment et quand assouplir les restrictions de distanciation physique. Selon les données disponibles en littérature concernant la réponse humorale à l'infection par le SARS-CoV-2, la majorité des patients guéris de la COVID-19 ont développés des IgG et des anticorps neutralisants

déTECTABLES, qui diminuent modérément mais de façon plus rapide chez les hommes que chez les femmes du premier au neuvième mois. Une étude réalisée sur une grande cohorte a prouvé la persistance des anticorps IgG anti-Spike chez 97% des cas 13 mois après leur rétablissement, avec une diminution de 96,7% du risque de réinfection. Contrairement aux titres d'anticorps anti-S qui se stabilisent avec le temps, les titres d'IgG anti-N diminuent fortement sept à neuf mois après l'infection, seuls 20% restent séropositifs après un an [129].

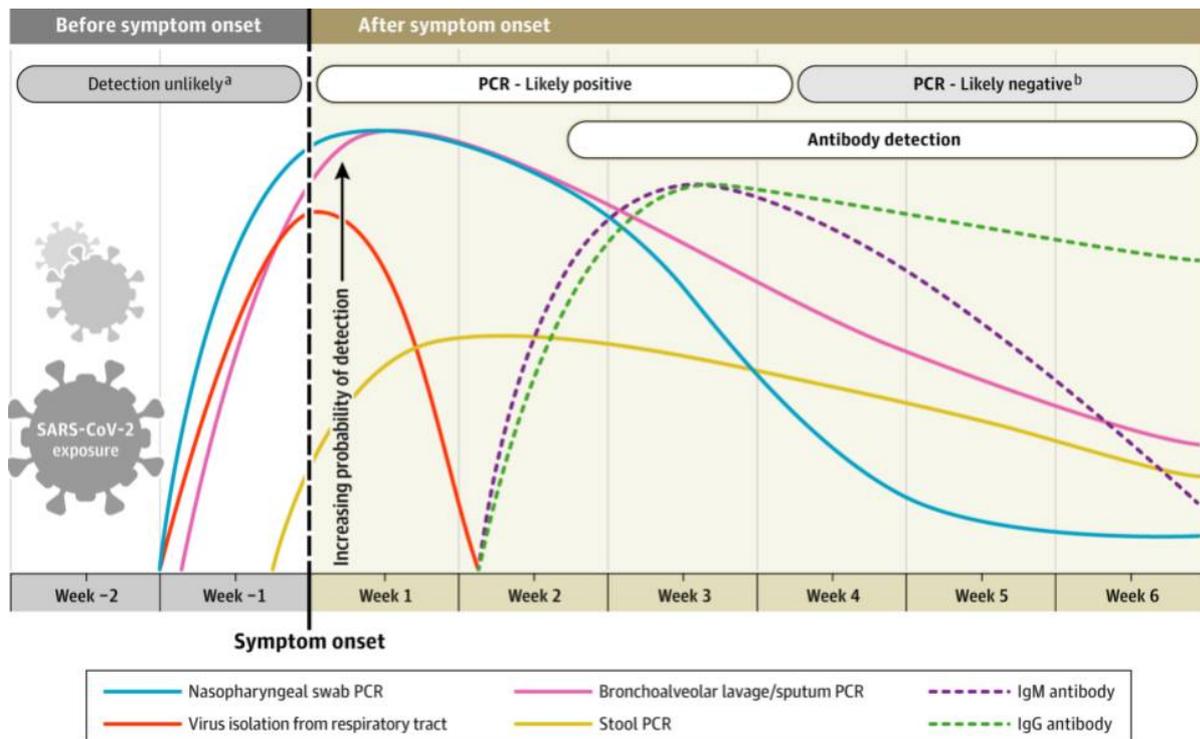


Figure 22: Cinétique des anticorps au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 [130].

2. Radiologie :

2.1 Tomodensitométrie thoracique :

La TDM (tomodensitométrie thoracique) n'est pas indiquée pour le dépistage systématique des cas suspects de la COVID-19, surtout chez les patients asymptomatiques, notamment au début des signes de la COVID-19, car une légère majorité (56%) des cas infectés par le SARS-CoV-2 avaient une CT précoce normale (entre J0 et J2 après le début des symptômes). Ainsi, un scanner normal ne permet pas d'exclure la possibilité de la COVID-19 [131].

Cependant, la TDM thoracique sans injection est un outil de diagnostic et de suivi des symptômes, qui permet de guider la prise en charge des patients RT-PCR+ ou suspect, présentent des symptômes respiratoires confirmés (dyspnée, polypnée, désaturation) dont la situation clinique exige une hospitalisation, afin d'examiner le degré de sévérité de l'atteinte pulmonaire. Elle est également indiquée dans le dépistage et le suivi des patients présentant des symptômes grave notamment chez les admis en unités de soins intensifs (figure 23) [132].

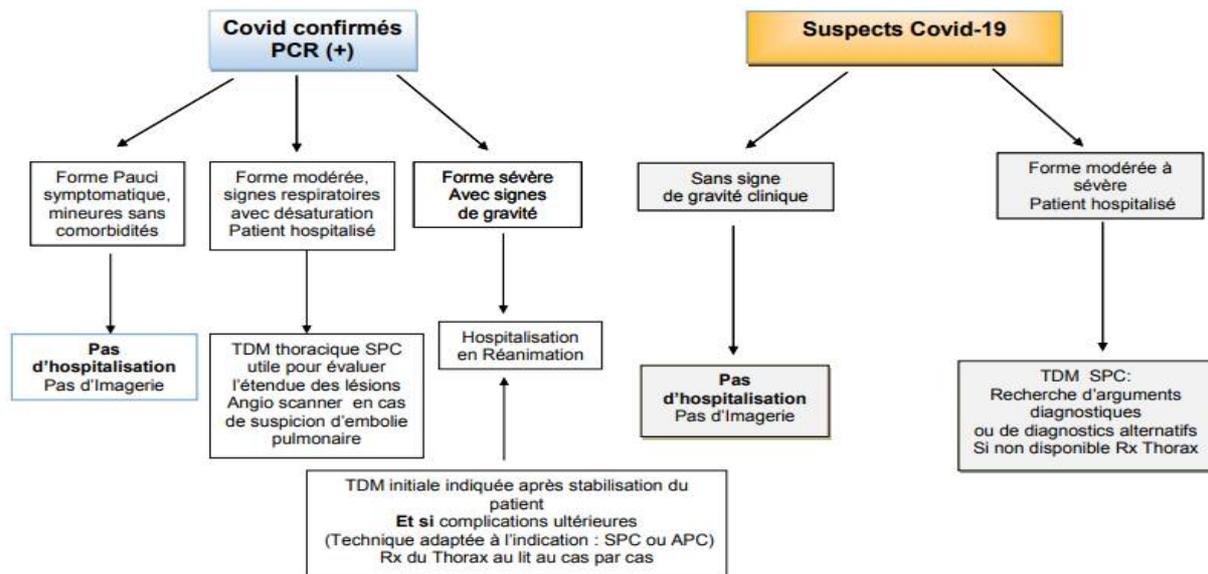


Figure 23: Guide pratique d'imagerie thoracique pour les cas confirmés ou suspects de la COVID-19 [133].

Selon les revues de la littérature de Salehi et ses collègues, ainsi que Ye et ses collaborateurs, certaines constatations à la CT et leurs caractéristiques sont fréquemment rapportées chez les patients COVID-19, telles que les atteinte multi-lobaire, les opacités en verre dépoli et une atteinte bilatérale des lésions chez respectivement 89 %, 87 % et 80 % des cas. Ainsi qu'une topographie postérieure des lésions et des condensations parenchymateuses décrits chez 75 % et 33 % des cas respectivement [134,135].

Les opacités en verre dépoli sont fréquemment décrites comme étant multifocales, arrondies ou irrégulières de type «crazy-paving», avec une distribution périphérique ou postérieure, principalement dans les lobes inférieurs et moins souvent dans le lobe moyen droit (figure 24) [136].

Des changements pleuraux, notamment un épaissement pleural et un épanchement pleural ont été rapportés dans la COVID-19 [135].

Cependant, même si ces signes sont qualifiés de « typiques » de la COVID-19, ils ne sont pas spécifiques et peuvent se manifester dans d'autres pathologies, telles que les pneumopathies causé par d'autres virus dont l'Influenza, la toxicité pulmonaire d'origine médicamenteuse ou les connectivites. Par conséquent, les hypothèses cliniques a priori de la COVID-19 sont cruciales [137].

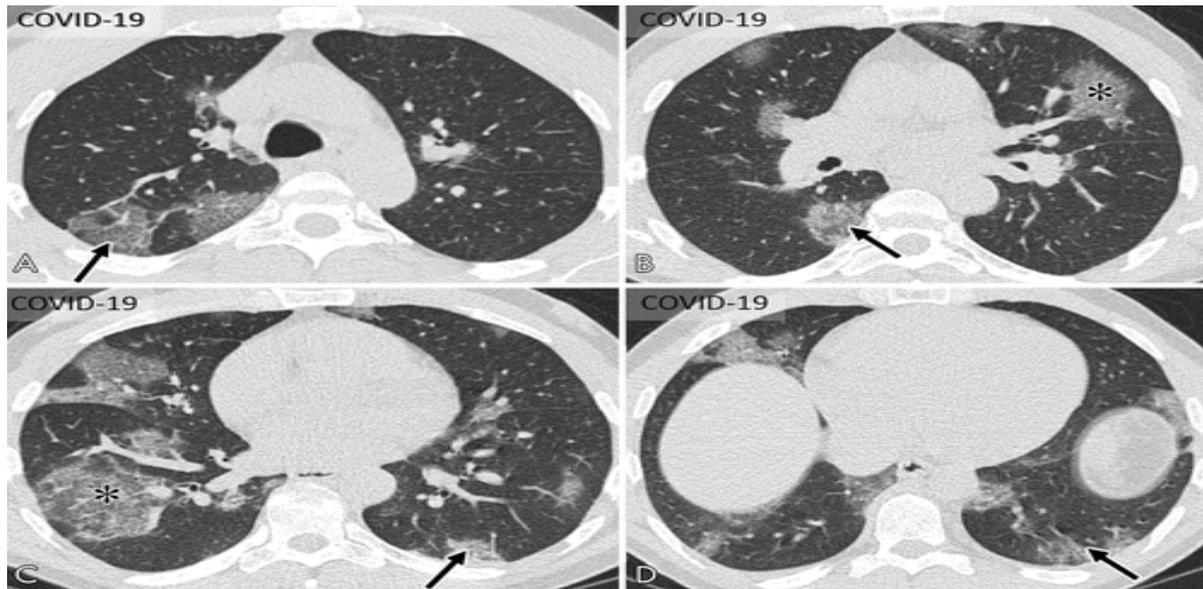


Figure 24: Caractéristiques d'imagerie CT typiques pour COVID-19. Des images axiales en coupe mince non rehaussées des poumons chez un homme de 52 ans avec une RT-PCR positive (A–D) montrent une opacité en verre dépoli bilatérale, multifocale arrondie (astérisques) et périphérique (flèches) avec un épaissement septal inter-lobulaire superposé et intra-lobulaire visible lignes ("fou-pavage") [138].

2.2 Radiographie thoracique :

La radiographie thoracique standard est une technique de faible radiation, plus accessible que la tomodensitométrie thoracique, et qui peu se faire au lit du patient. Pour ces raisons, elle pourrait être un outil utile pour le suivi des cas admis en unités de soins intensifs, qui sont incapables d'être déplacés à la tomodensitométrie. De même, elle est indiquée dans les diagnostics différentiels des pathologies responsables de signes cliniques proches tels que

pneumothorax ou pleurésie. Au début de la maladie, la radiographie thoracique est insensibile. A la différence de la tomodensitométrie thoracique qui présente des opacités en verre dépoli à la périphérie du lobe inférieur droit, le cliché thoracique réalisé une heure après la TDM ne présente pas d'anomalies [139]. Les radiographies thoraciques gardent un intérêt dans le suivi de la COVID-19.

A l'admission (figure 25), le cliché thoracique (cliché A) était normal. Au bout de 4 jours (cliché B), le cliché thoracique montre des consolidations bilatérales.

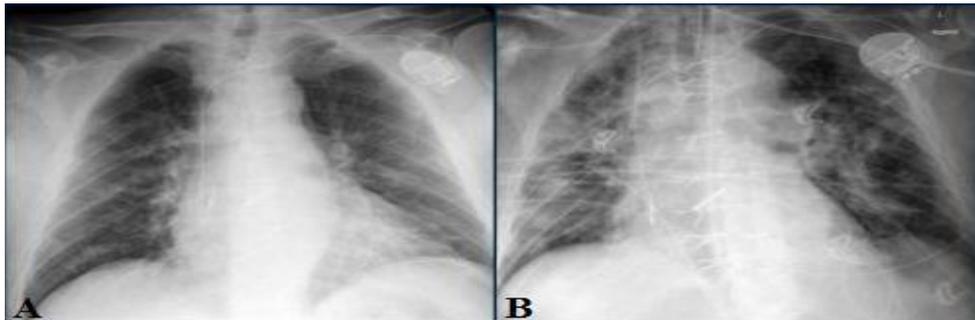


Figure 25: Cliché thoracique révélant l'évolution des anomalies chez un patient atteint de la COVID-19 [140].

Chez un homme de 83 ans atteint de la COVID-19 (figure 26), la radiographie thoracique montre une opacification et consolidation en verre dépoli dans le lobe supérieur droit et le lobe inférieur gauche (flèches).



Figure 26: Radiographie thoracique montrant des anomalies typique de la COVID-19 [140].

2.3 Echographie thoracique :

L'échographie thoracique n'est pas adaptée au diagnostic de la COVID-19. En unités de soins intensifs, l'échographie thoracique peut aider à identifier les complications de la ventilation (pneumothorax) et à évaluer l'épanchement pleural chez les patients immobiles [141].

VIII. Traitement :

La prise en charge de la COVID-19 varie en fonction des formes cliniques. En effet, l'isolement des cas suspects ou confirmés de la COVID-19 permet de limiter la propagation du virus. L'isolement peut se faire à domicile, dans un établissement de santé ou un équipement collectif. Plusieurs paramètres interviennent dans le choix du lieu d'isolement tels que le tableau clinique, la nécessité de soins de support, la préexistence des facteurs de risque potentiels de maladie grave et des conditions de vie en lieu de résidence, y compris la présence de personnes vulnérables au sein du ménage. La levée des mesures d'isolement n'est possible qu'au moins 5 jours après le début de la prise en charge et 48 heures sans symptômes. De plus, les cas suspects ou confirmés sévèrement atteints, ayant développé une forme sévère à critique, peuvent être isolés dans une structure hospitalière pour une durée variable en fonction de la gravité de l'infection. La durée de l'isolement varie également en fonction du statut vaccinal [72,142].

1. Forme bénigne :

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de la COVID-19 bénigne repose essentiellement sur un traitement symptomatique, tels que les antalgiques et antipyrétiques principalement le paracétamol, pour le traitement de la fièvre et/ou des douleurs, associé à une nutrition adéquate et une réhydratation adapté afin d'assurer un équilibre hydro-électrolytique [72].

Par ailleurs, l'usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est déconseillé dans la prise en charge de la COVID-19. Dès lors, leurs usage est à proscrire à l'exception des AINS prescrit pour le traitement d'une autre pathologie chronique. En effet, les AINS peuvent intervenir dans la détérioration de l'état du patient par aggravation des atteintes infectieuses, entraînant de graves complications [143,144].

1.1 Association du casirivimab à l'imdévimab :

Le casirivimab et l'imdévimab sont deux anticorps IgG1 humains neutralisants et non concurrents qui ciblent le domaine de liaison au récepteur de la protéine de pointe du SARS-CoV-2, empêchant ainsi l'entrée du virus dans les cellules humaines par le biais du récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) [145].

Un essai clinique de phase 2-3, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, impliquant des patients de 18 ans et plus, symptomatiques, non hospitalisés, atteints de la COVID-19 a prouvé l'efficacité de la combinaison casirivimab/imdévimab dans la prise en charge des formes légères et modérées de la COVID-19. L'essai a exigé la détection du génome virale du SARS-CoV-2 en moins de 72 heures avant la randomisation, avec un délai d'apparition des signes clinique de moins 7 jours avant la randomisation. En effet l'association a entraînée une diminution plus importante de la charge virale chez les patients n'ayant pas développé des Ac anti SARS-CoV-2 ou qui avaient une charge virale plus élevée au début de l'essai [145]. Ainsi, l'OMS a émis une recommandation forte en faveur de l'utilisation de l'association casirivimab et imdévimab chez les patients atteints d'une forme bénigne de la COVID-19 présentant un risque élevé d'hospitalisation. Au contraire, pour les cas atteints de la COVID-19 grave ou critique, cette association ne peut être utilisée que chez les patients séronégatifs [146].

2. Forme modérée à sévère :

1.1. Antibiothérapie

L'association d'une antibiothérapie au traitement symptomatique n'est permise qu'en cas de suspicion d'une co-infection bactérienne basé sur la clinique. En effet, une revue systématique qui a inclus 18 textes intégraux a rapporté un taux de co-infection bactérienne/fongique de 8% chez les patients COVID-19 hospitalisés [147].

Par conséquent, la prescription empirique d'antibiotiques chez les patients atteints d'infections respiratoires associées à la COVID-19, peut être envisagée, essentiellement chez les personnes âgées et les enfants de moins de 5 ans qui risquent de développer une pneumonie [72].

L'azithromycine est l'un des antibiotiques les plus fréquemment prescrit dans la COVID-19. Il s'agit d'un macrolide C15 doté d'un effet immumodulateur et peut être utilisé comme thérapie adjuvante. En plus, l'azithromycine a montré une activité antivirale in vitro [148].

Cependant, une revue de littérature qui a inclus 11 études portant sur 11 281 participants suggère que l'azithromycine n'a pas d'effet bénéfique dans la prise en charge des patients atteints de la COVID-19 [149].

Compte tenu du faible pourcentage des surinfections bactériennes et fongiques chez les patients isolés à domicile et en secteur conventionnel, et du risque d'émergence d'antibiorésistance due au non-respect des règles de bon usage des antibiotiques, l'HCSP de France conclut à l'absence d'argument permettant l'indication d'un traitement systématique par azithromycine [67].

1.2. Oxygénothérapie :

Tous patients présentant des signes d'urgence, y compris une hypoxémie secondaire à l'altération des fonctions respiratoires doivent bénéficier immédiatement d'une oxygénothérapie, dans le but d'atteindre une SpO₂ cible ≥ 94 %. Après la stabilisation de l'état du patient, un objectif de SpO₂ > 90 % est recommandé chez les enfants et les adultes, sauf pour les femmes enceintes chez qui la SpO₂ cible $\geq 92-95$ %. L'oxygénothérapie peut aider à réduire les complications et à améliorer le taux de survie de ces patients. Les patients doivent être surveillés par oxymétrie de pouls continue [72,150].

1.3. Antiviraux :

Au cours de la dernière année, **l'ivermectine** a fait l'objet d'une attention particulière en tant que médicament potentiel pour le traitement et la prophylaxie de la COVID-19. En effet, outre son rôle thérapeutique inestimable dans les maladies parasitaires telles que l'onchocercose et la strongyloïdose [151], il existe également un nombre croissant de preuves montrant le potentiel de l'ivermectine en tant qu'agent antiviral [152,153]. Dans leurs études, Caly et al ont signalé que l'ivermectine a une activité anti-SARS-CoV-2 in vitro [154]. En plus de son activité antivirale, l'ivermectine s'est avérée avoir des effets anti-inflammatoires

[155]. Bien que la base de son activité anti-inflammatoire reste incertaine, il a été suggéré que ce phénomène est étroitement lié à l'utilité clinique de l'ivermectine dans la phase de tempête de cytokines de la COVID-19 [156].

Selon une revue de littérature qui a inclus 11 essais contrôlés randomisés portant sur 2436 personnes, il existe des preuves limitées de l'intérêt de l'ivermectine pour le traitement et la prophylaxie de la COVID-19, et la plupart de ces preuves sont de faible qualité. Dès lors, des preuves supplémentaires sont nécessaires pour affiner les indications potentielles et les protocoles de traitement optimaux de l'ivermectine comme traitement de la COVID-19 [157].

De plus, la dernière version des orientations évolutives de l'OMS, recommande de ne pas utiliser l'ivermectine chez les patients atteints de la COVID-19, quelle que soit la gravité de la maladie, à moins que cette utilisation ne soit effectuée dans le cadre d'un essai clinique [158].

La chloroquine (CQ) et l'hydroxychloroquine (HCQ) sont des médicaments antipaludiques et anti-inflammatoires qui altèrent le transfert endosomal des virions du SARS-CoV-2 dans les cellules Vero E6 [159]. De plus, leurs activités antivirale in vivo sur un modèle murin a été rapporté pour divers virus tels que l'entérovirus EV-A71 [160], le coronavirus OC43 [161], le virus de la grippe aviaire A/H5N1 [162] et le Zika virus [163].

Plusieurs études ont été menées dans l'objectif d'évaluer l'intérêt de l'hydroxychloroquine dans la prise en charge des patients COVID-19, dont une revue systématique et une méta-analyse en réseau qui ont regroupé les données de 30 essais, portant sur 10 921 participants atteints de la COVID-19 [164], ainsi que l'essai clinique SOLIDARITY de l'OMS [165] et l'essai britannique RECOVERY [166], ont conclu que les données n'ont montré aucun effet bénéfique de l'HCQ chez les patients COVID-19. De ce fait, l'OMS a émis une recommandation forte contre l'utilisation de la CQ et du l'HCQ ; seuls ou en association à l'azithromycine ; à des fins thérapeutiques chez les patients atteints de la COVID-19, quel que soit le degré de gravité de la maladie et la durée des symptômes du patient [167].

La combinaison médicamenteuse **lopinavir/ritonavir** est validée depuis plus de 20 ans dans le cadre du traitement antirétroviral de l'infection à VIH-1. Le lopinavir est un inhibiteur de la protéase du VIH-1, tandis que le ritonavir permet d'augmenter la demi-vie plasmatique. Cette association a également fait preuve de son pouvoir anti-protéasique contre SARS-CoV-1 [168]. De plus, la principale protéase du SARS-CoV-1 semble être hautement conservée dans le SARS-CoV-2, et joue un rôle crucial dans la réplication [169]. D'autre part, des études ont révélé une activité inhibitrice in vitro contre le SARS-CoV-1 et le SARS-CoV-2 [170,171].

L'association fixe lopinavir/ritonavir a été évaluée dans l'essai de SOLIDARITY promu par l'Organisation mondiale de la santé, l'essai DISCOVERY mené par l'Inserm et l'essai RECOVERY en Angleterre. Dans ces essais, le lopinavir/ritonavir utilisé seul ou en association avec l'interféron bêta a été arrêté en raison de son inefficacité [67]. Ainsi, l'OMS recommande de ne pas utiliser cette combinaison chez les patients atteints de la COVID-19, quelle que soit la gravité de la maladie [167].

Le **remdésivir** est un antiviral, conçu originalement pour lutter contre l'infection au virus Ebola. Il s'agit d'un inhibiteur de l'ARN polymérase, qui a fait l'objet de plusieurs études cliniques dans le contexte de la COVID-19 [172,173].

Parmi ces études, l'ACTT1 (Adaptive COVID-19 Treatment Trial) promue par l'institut national des allergies et des maladies infectieuses (NIAID) [173] qui a servi de base pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché européenne conditionnelle, émise le 3 juillet 2020 pour la prise en charge thérapeutique des patients atteints de la COVID-19 ayant développé une pneumonie nécessitant un supplément d'oxygène [174].

A l'appui des résultats de 4 essais cliniques randomisés portant sur 7333 patients hospitalisés, atteints de la COVID-19 qui ont conclu à l'absence d'effet bénéfique sur la mortalité des patients, l'OMS a émis une recommandation conditionnelle contre l'utilisation du remdésivir pour le traitement des patients hospitalisés atteints de la COVID-19 quelle que soit la gravité de la maladie [175].

De nombreuses molécules ont été développées afin de renforcer l'arsenal thérapeutique. Le **molnupiravir** est un inhibiteur de la RdRp, développé initialement pour le traitement de la grippe. Il a également démontré une activité contre une variété de virus, y compris le SARS-CoV-2. D'après une méta-analyse des études de phase 1-3 disponibles, le molnupiravir a démontré une réduction significative des hospitalisations et des décès dans les cas de la COVID-19 légers [176]. Les résultats d'un essai de phase 3 en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo, ont rapporté qu'un traitement précoce par molnupiravir réduisait le risque d'hospitalisation ou de décès chez les adultes non vaccinés à risque, atteints de la COVID-19 légère à modérée, confirmés en laboratoire [177].

Par ailleurs, le **paxlovid** (ritonavir en association avec le nirmatrelvir) est un comprimé oral associant deux agents antiviraux qui, lors d'une analyse intermédiaire des données de phase 2-3 (rapportées par communiqué de presse) comprenait 1219 patients, a révélé que le risque d'hospitalisation lié à la COVID-19 ou la mortalité toutes causes confondues était inférieur de 89% dans le groupe paxlovid par rapport au placebo, lorsqu'il était commencé dans les trois jours suivant l'apparition des symptômes. D'autres études sont en cours pour établir l'efficacité rapportée [178]. Le 22 décembre 2021, la FDA a émis une EUA autorisant l'utilisation de Paxlovid pour les patients atteints de la COVID-19 légère à modérée.

1.4. Anticoagulants :

Plusieurs études ont rapporté des taux élevés de macro- et micro-thromboses pathologiques chez les patients atteints de la COVID-19 [179,180]. De plus, plusieurs études ont rapporté des taux accrus de D-dimères chez des patients atteints de la COVID-19 sévère, qui ont été associés à un risque élevé de TVP et d'EP [181,182]. Ce risque thrombotique élevé justifie l'usage d'anticoagulants dans la prise en charge de l'infection à SARS-CoV-2. De nombreuses études ont rapporté l'effet bénéfique de la thromboprophylaxie sur la diminution du taux de mortalité chez les patients infectés [183,184]. Par conséquent, la prophylaxie anti-thrombotique est recommandée chez tous les cas hospitalisés, ainsi que chez les patients en ambulatoires présentant au moins un facteur de risque tels que l'obésité (IMC > 30 kg/m²), un antécédent de maladie thromboembolique veineuse, un âge supérieure à 70 ans, un cancer actif, ou des antécédents de chirurgie majeure de moins de trois mois ; associée à l'immobilisation (tableau III) [185].

Les patients ayant une indication établie pour une anticoagulothérapie, doivent continuer à recevoir ce type de traitement. Cependant, un relais des anticoagulants oraux par héparine de bas poids moléculaire à dose curative peut s'imposer, en raison du risque d'interaction médicamenteuse des anticoagulants oraux avec les molécules prescrites au cours de la prise en charge des patients atteints de la COVID-19 [186].

Tableau III: Prévention et traitement des complications thrombotiques chez les patients hospitalisés avec COVID-19 [187]

	Aucune oxygénothérapie	Oxygénothérapie à bas débit	Oxygénothérapie à haut débit Ventilation mécanique
IMC < 30 kg/m ²	HBPM dose préventive standard ou Fondaparinux		HBPM dose renforcée Enoxaparine 4000 UI/12h SC Si poids > 120 kg Enoxaparine 6000 UI/12h SC HNF 200 UI/1g/24h IVSE si DFG < 30 mL/min
IMC > 30 kg/m ² sans autre facteur de risque	HBPM dose renforcée Enoxaparine 4000 UI/12h SC Si poids > 120 kg Enoxaparine 6000 UI/12h SC HNF 200 UI/1g/24h IVSE si DFG < 30 mL/min		HBPM à dose curative
IMC > 30 kg/m ² avec d'autres facteurs de risque			
Syndrome inflammatoire marqué (fibrinogène > 8 g/L) Hypercoagulabilité (D-Dimers > 3 µg/mL) ECMO Thromboses itératives de cathéters ou de filtre d'épuration extra-rénale Traitement anticoagulant au long cours	HBPM à dose curative Enoxaparine 100 UI/kg/12h SC HNF 500 UI/kg/24h si DFG < 30 mL/min		

1.5. Immunothérapie :

1.5.1. Immunomodulateurs :

Un immunomodulateur est un médicament capable de réguler la réponse immunitaire exagérée du patient. La COVID-19 sévère est une maladie qui se développe en deux phases, avec une phase initiale de réplication virale, suivie d'une cascade d'événements

inflammatoires. La phase secondaire est principalement responsable de lésions inflammatoires et de la dégradation de l'état du patient suite à la progression vers une maladie grave. Ainsi, les immunomodulateurs pourraient être utiles lors de la phase inflammatoire secondaire, particulièrement au cours de l'état hyper-inflammatoire qui survient chez une minorité de patients atteints de la COVID-19 [188].

Les **glucocorticoïdes** ont été couramment prescrits lors des épidémies de syndrome respiratoire aigu sévère et du syndrome respiratoire du Moyen-Orient [189]. Ils sont également utilisés chez les patients atteints du SARS-CoV-2. Les corticostéroïdes sont utilisés dans de nombreuses indications pour leurs puissants effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. Plusieurs études robustes suggèrent que l'utilisation de la corticothérapie systémique permet de réduire le risque de mortalité chez les patients atteints d'une forme sévère ou critique. De plus, ils sont probablement capables de réduire le besoin des procédures de ventilation mécanique invasives. Par conséquent, l'OMS a émis une recommandation forte en faveur de l'utilisation de la corticothérapie systémique chez les cas de COVID-19 sévère ou critique. En revanche, pour les cas de COVID-19 non graves, l'OMS suggère d'éviter le recours à la corticothérapie. D'autre part, les patients ayant une indication établie pour une corticothérapie systémique doivent continuer à recevoir leur traitement même s'ils présentent une forme non sévère de la COVID-19 [190].

Pratiquement, la dexaméthasone, ainsi que l'hydrocortisone, la prednisone et la méthylprednisolone sont les principaux corticostéroïdes utilisés dans ce cadre. Les doses quotidiennes suggérées sont les suivantes : la dexaméthasone à dose de 6 mg/j, l'hydrocortisone à dose de 160 mg/j, la prednisone à dose de 40 mg /j ou la méthylprednisolone à dose de 32 mg/j, administrer pendant 7 à 10 jours [190].

La tempête cytokinique, particulièrement l'IL-6 est impliquée dans la pathogénèse de la COVID-19 sévère. Dans ce contexte, les anticorps monoclonaux humanisé spécifiquement dirigé contre IL-6 ou son récepteur, présentent une alternative thérapeutique prometteuse aux antiviraux classiques dans la COVID-19 sévère [191].

Le **tocilizumab** et le **sarilumab**, en tant qu'anticorps monoclonaux humanisés anti-récepteur de l'IL-6 humain, peuvent se lier au récepteur de l'IL-6 avec une affinité élevée, empêchant ainsi l'IL-6 de se lier à son récepteur, le rendant incapable de causer des dommages immunitaires aux cellules cibles, et atténuant les réponses inflammatoires [192]. Suite aux résultats de nombreuses études larges et robustes, l'OMS recommande l'utilisation des antagonistes du récepteur de l'IL-6 (tocilizumab ou sarilumab) dans la prise en charge des cas de la COVID-19 sévère ou critique [158].

L'**anakinra** bloque les récepteurs l'IL-1 α et de l'IL-1 β humains, principales cytokines pro-inflammatoires. Ce médicament trouve son intérêt dans le traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques [193]. En effet, l'évaluation des données de l'essai ANACONDA-COVID-19 a signalé une augmentation du taux de mortalité précoce chez les participants recevant l'anakinra associé aux soins standards par rapport aux participants recevant des soins standards uniquement. Ainsi, l'ANSM a annoncé l'arrêt temporelle des essais évaluant l'anakinra en octobre 2020, cette suspension est levée le 28 décembre 2020 suite à l'analyse des données disponibles sur l'anakinra [194]. Par ailleurs, les résultats d'une revue systématique et d'une méta-analyse regroupant neuf études (huit études observationnelles et un essai contrôlé randomisé), suggèrent que anakinra pourrait être une option de traitement anti-inflammatoire sûre pour réduire le risque de mortalité chez les patients admis à l'hôpital avec une pneumonie COVID-19 modérée à sévère, en particulier en présence de signes d'hyperinflammation tels que des concentrations de CRP supérieures à 100 mg/l [195].

Place des interférons : Les interférons sont les premières protéines de la classe des cytokines produites par la réponse immunitaire innée suite à une infection virale. Par ailleurs, des études ont révélé qu'une production altérée d'IFN de type I caractérisait les cas de COVID-19 sévère [196]. Ainsi, l'utilisation des interférons de type I au cours de la phase précoce de la maladie semblent être une option thérapeutique prometteuse. Cependant, les résultats de l'essai randomisé SOLIDARITY lancé par l'OMS afin d'évaluer les effets de l'IFN β -1a sur la mortalité pendant la période d'hospitalisation, le besoin de la ventilation et la durée d'hospitalisation, ont montré que ces critères de jugement n'ont été pas réduits [165].

1.5.2. Plasma de convalescent :

Le plasma de convalescent prélevé sur des patients ayant développé des anticorps spécifiques qui ciblent le SARS-CoV-2 permet probablement l'obtention d'une immunité passive transitoire suite à la transfusion de ces anticorps, afin de lutter contre l'infection active. Cette modalité thérapeutique a été utilisée dans le traitement de nombreuses infections virales avec divers degrés d'efficacité clinique (SARS-CoV-1, Ebola, MERS, Grippe H1N1, etc.) [197]. Une revue systématique et une méta-analyse d'essais cliniques randomisés portant sur 16 477 patients qui ont été inclus dans 33 essais (y compris ASCOT, REMAP-CAP et l'essai RECOVERY mené sous l'égide de OMS), a rapportée que sur 8495 patients ayant reçu du plasma de convalescence, 1997 sont décédés (23 %) et sur 7982 patients témoins, 1952 sont décédés (24 %). Ces résultats fournissent des preuves solides que le traitement par plasma de convalescence pour les patients atteints de la COVID-19 ne doit pas être utilisé en dehors des essais randomisés [198].

3. Forme critique :

3.1. SDRA :

Les patients en état critique doivent être admis aux unités de soins intensifs le plus tôt possible. Le recours à une oxygénation haut débit (OHD), à une ventilation non invasive (VNI) à pression positive continue ou à deux niveaux de pression peut être envisagé chez les cas COVID-19 présentant un SDRA bénin. Ces patients doivent être surveillés et pris en charge par une équipe médicale et soignante expérimentée. Si l'état se détériore rapidement ou ne s'améliore pas après un test à court terme (environ 1 heure), l'équipe procède à une intubation endotrachéale, en respectant les précautions contre la transmission aérienne des agents pathogènes. Dans ces cas, l'intubation ne doit pas être retardée. Par ailleurs, l'identification rapide d'une insuffisance respiratoire hypoxémique aigue évolutive qui ne répond à l'oxygénothérapie classique est recommandée [199]. Dans ces conditions, le recours à une ventilation mécanique s'impose [200]. Ainsi, le patient doit être préparé à une oxygénothérapie par assistance respiratoire avancée. Une intubation endotrachéale doit être envisagée par un agent expérimenté, tout en respectant les précautions contre la transmission aérienne des agents pathogènes [199].

En cas de besoin d'une ventilation mécanique, l'OMS recommande d'utiliser des volumes courants faible (4-8 ml/kg de poids idéal théorique) en conjonction avec une pression de plateau de fin d'inspiration < 30 cm H₂O. De plus, Chez les patients adultes atteints de la COVID-19 ayant développé un SDRA sévère avec un rapport PaO₂/FiO₂ < 150, il est recommandé d'utiliser une ventilation en décubitus ventral pendant 12 à 16 heures par jour. En revanche, il faut s'abstenir de déconnecter le patient du ventilateur, pour éviter une perte de la pression expiratoire positive, une atélectasie et un risque de contamination du personnel de santé. Si le débranchement est nécessaire, l'usage d'un système d'aspiration en circuit fermé est recommandé. Chez les patients atteints de SDRA sans hypoperfusion tissulaire, dont l'état ne s'améliore pas au remplissage vasculaire, l'adoption d'une stratégie prudente pour la gestion des solutions de remplissage est recommandée [199].

Pour les patients atteints de SDRA modéré ou sévère avec un rapport PaO₂/FiO₂ < 150, l'utilisation systématique des bloqueurs neuromusculaires en perfusion continue est à éviter sauf dans certains cas, tels que la mauvaise synchronisation patient-ventilateur même après la sédation, empêchant d'atteindre la limite du volume courant ; hypoxémie ou hypercapnie réfractaire [199].

Chez les patients atteints de SDRA avec une oxygénation non adéquate malgré l'utilisation de la ventilation pulmonaire protectrice, le recours à l'oxygénation par membrane extracorporelle (OMEC) est recommandé. Cette technique est réalisée au sein des centres experts, capables d'appliquer les mesures requises de lutte anti-infectieuse [199].

3.2. Choc septique :

Le choc septique est une complication grave de l'infection par le SARS-CoV-2, associé à un taux élevé de mortalité chez l'adulte et l'enfant. Ainsi, la détection précoce des signes d'état de choc permet la gestion de l'état du patient en urgence (un délai d'une heure), par l'administration d'antimicrobien associé à un remplissage vasculaire et un traitement vasopresseurs, pour faire face à l'hypotension. En effet, pour la réanimation d'un sujet adulte présentant un choc septique, un bolus rapide de 250 à 500 ml de solution cristalloïde (le sérum physiologique et la solution de lactate de Ringer) est administré dans les 15 à 30 premières minutes. Si le choc persiste pendant ou après l'administration du bolus liquidiens, on procède à l'administration des vasopresseurs pour atteindre une PAM ≥ 65 mm Hg, associée à une amélioration des marqueurs de perfusion [199].

En pédiatrie, la réanimation des enfants présentant un choc septique consiste en une administration d'un bolus de 10 à 20 ml/kg de solution cristalloïde dans les 30 à 60 premières minutes [199]. L'utilisation des vasopresseurs est recommandée en cas d'apparition des signes de surcharge liquidienne ou si les signes suivants sont toujours présents après deux bolus de solution cristalloïde : persistance des signes de choc, tels que des changements dans l'état mental ; bradycardie ou tachycardie (Fréquence cardiaque du nourrisson < 90 bpm ou > 160 bpm, et Fréquence cardiaque de l'enfant < 70 bpm ou > 150 bpm); temps de remplissage capillaire prolongé (> 2 secondes) ou pouls faible ; accélération de la fréquence respiratoire ; peau marbrée, peau froide ou éruption cutanée tachetée, ou Purpura ; taux élevés d'acide lactique ; oligurie ; ou ne pas atteindre les objectifs de tension artérielle adaptés à l'âge [201].

3.3. Prévention des complications :

La prévention des complications est un axe d'action essentiel dans la prise en charge chez les patients atteints de formes critiques de la COVID-19. Le tableau ci-dessous résume l'ensemble des interventions visant à prévenir les complications chez les cas critiques. Elles sont basées sur le guide « Surviving Sepsis » [200], et se limitent à des recommandations exploitables basées sur des preuves de qualité [199].

Tableau IV: Résumé des interventions établies pour éviter les complications chez les cas COVID-19 en état critique [199]

Résultat prévu	Interventions
Réduire le nombre de jours de ventilation mécanique invasive	<ul style="list-style-type: none"> • Appliquer des protocoles de sevrage prévoyant une évaluation quotidienne de l'aptitude du patient à respirer spontanément • Réduire le plus possible la sédation continue ou intermittente, en ciblant des points de fin de titrage spécifiques (sédation légère, sauf contre-indication) ou par une interruption journalière de la perfusion continue des sédatifs • Mobilisation précoce • Mise en œuvre des interventions ci-dessus sous la forme d'un ensemble de pratiques exemplaires (peut également réduire le délire), tel que l'ensemble ABCDE (pour Awakening and Breathing Coordination, Delirium assessment/management, and Early mobility – réveil et coordination de la respiration, évaluation/prise en charge du délire et mobilisation précoce)
Réduire l'incidence de la pneumopathie acquise sous ventilation	<ul style="list-style-type: none"> • L'intubation orale est préférable à l'intubation nasale chez les adolescents et chez les adultes • Maintenir le patient en position semi-couchée (tête de lit surélevée de 30° à 45°) • Utiliser un système d'aspiration en circuit fermé ; vider régulièrement la tubulure et jeter le condensat • Utiliser un nouveau circuit de ventilateur pour chaque patient ; une fois le patient ventilé, changer le circuit s'il est souillé ou endommagé, mais pas systématiquement • Remplacer l'échangeur de chaleur et d'humidité lorsqu'il ne fonctionne pas convenablement, lorsqu'il est souillé, ou tous les 5 à 7 jours
Réduire l'incidence des infections sanguines liées au cathéter	<ul style="list-style-type: none"> • Utiliser une liste de contrôle, un observateur vérifiant en temps réel que chaque étape nécessaire à une insertion stérile a été réalisée ; cette liste servira à rappeler quotidiennement que le cathéter doit être retiré s'il n'est plus requis
Réduire l'incidence des escarres	<ul style="list-style-type: none"> • Retourner le patient toutes les deux heures
Réduire l'incidence de l'ulcère de stress et des saignements gastro-intestinaux (GI)	<ul style="list-style-type: none"> • Instaurer une nutrition entérale précoce (dans les 24 à 48 heures suivant l'admission) • Chez les patients qui présentent des facteurs de risque de saignements GI, administrer des antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine ou des inhibiteurs de la pompe à protons. Les facteurs de risque des saignements GI incluent une ventilation mécanique pendant ≥48 heures, la coagulopathie, un traitement substitutif de l'insuffisance rénale, une maladie hépatique, la présence de plusieurs comorbidités et un score de défaillance d'organes élevé
Réduire l'apparition d'une résistance aux antimicrobiens	<ul style="list-style-type: none"> • Appliquer des protocoles de réduction progressive de la posologie dès que le patient est stable sur le plan clinique et qu'il ne présente plus de signes d'infection bactérienne
Réduire l'apparition des effets indésirables des médicaments	<ul style="list-style-type: none"> • Exposer le patient à un traitement antimicrobien empirique pendant la durée la plus courte possible pour éviter la néphrotoxicité et les effets indésirables cardiaques et d'autre nature liés à l'utilisation inutile d'antimicrobiens
Favoriser la prescription et l'utilisation appropriées d'antimicrobiens pendant la pandémie de COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Lorsqu'il n'existe qu'une faible suspicion d'infection bactérienne, ne pas prescrire d'antibiotiques aux cas suspects ou confirmés de COVID-19, pour éviter les effets indésirables à court terme des antibiotiques chez le patient et les conséquences néfastes à long terme d'une hausse de la résistance aux antimicrobiens

4. Supplémentations en vitamines et minéraux

Au cours des dernières décennies, de nombreuses études précliniques et observationnelles ont prouvé que les vitamines (dont les vitamines A, B₆, B₉, B₁₂, C, D et E) et les oligo-éléments (zinc, cuivre, sélénium et fer) jouent un rôle important dans le fonctionnement efficace du système immunitaire [202]. Jusqu'à présent, ces relations sont particulièrement bien connus pour la vitamine C et la vitamine D [203,204]. Étant donné que les carences en vitamines et en oligo-éléments sont rarement isolées, mais le plus souvent associées à une malnutrition générale et donc à des carences en plusieurs nutriments, l'interprétation des études portant sur des composés uniques est difficile [205]. En

conséquence, les carences en ces vitamines et oligoéléments peuvent réduire la réponse immunitaire des patients et augmenter leur vulnérabilité aux infections et à des évolutions plus sévères une fois infectés [206] . Ainsi, de nombreux essais ont été mené afin d'évaluer l'utilité de la supplémentation en ces nutriments comme modalités de prévention et/ou de traitement des patients atteints de la COVID-19 [205].

3.4. Vitamine C :

La vitamine C, ou acide ascorbique est un antioxydant et anti-inflammatoire qui a montré des résultats prometteurs dans le traitement du rhume. Pour cette raison, les cliniciens l'ont utilisé comme thérapie adjuvante dans le traitement de la COVID-19. Cependant, un essai clinique randomisé visant à évaluer l'intérêt de la vitamine C dans le traitement de la COVID-19 a montré que l'ajout d'une dose élevée (24 g par jour pendant 7 jours) de vitamine C par voie intraveineuse au traitement standard de la COVID-19 sévère n'a pas affecté le nombre de jours sans ventilation [207]

De plus, les résultats d'un essai clinique randomisé portant sur 214 patients atteints de la COVID-19 isolé en ambulatoire, ont montrés que la supplémentation en vitamine C seul ou associé au gluconate de zinc à forte dose n'ont pas significativement réduit la durée des symptômes associés SARS-CoV-2 par rapport aux soins habituels [208].

En revanche, les patients atteints d'une infection à la COVID-19 semblent avoir un statut de vitamine C appauvri et nécessitent une supplémentation en vitamine C pendant la phase aiguë de la maladie. Une méta-analyse qui a inclus 12 essais sur la vitamine C et la COVID-19, dont cinq essais contrôlés randomisés et sept études de cohorte rétrospectives. Selon l'analyse des données, le niveau de preuve actuel des essais contrôlés randomisés suggère que la supplémentation en vitamine C par voie intraveineuse peut améliorer les paramètres d'oxygénation, réduire les marqueurs inflammatoires, diminuer le nombre de jours d'hospitalisation et réduire la mortalité, en particulier chez les patients les plus gravement malades. En plus, l'administration de fortes doses de la vitamine C par voie orale peuvent également améliorer le taux de guérison dans les cas moins graves. Par ailleurs, aucun effet indésirable n'a été signalé dans les essais cliniques publiés sur la vitamine C chez les patients [209].

3.5. Vitamine D :

La vitamine D est une vitamine liposoluble qui joue un rôle essentiel dans le métabolisme du calcium et du phosphore et dans les réponses immunitaires innées et adaptatives. Une méta-analyse qui a inclus 25 essais cliniques randomisés a montré une diminution du risque d'infection aiguë des voies respiratoires chez les patients recevant une supplémentation en vitamine D [210]. Cependant, un essai clinique randomisé en double aveugle portant sur 240 patients hospitalisés atteints de la COVID-19 modérée à sévère, a montré que l'administration d'une dose unique de 200 000 UI de vitamine D₃ ne réduit pas de manière significative la durée de l'hospitalisation [211]. Ainsi, la NIH (*National Institutes of Health*) conclut à l'absence de preuve robuste permettant de recommander pour ou contre l'administration de la vitamine D pour la prévention ou le traitement de la COVID-19 [212].

3.6. Zinc :

Le zinc est un oligo-élément, qui joue un rôle essentiel dans le bon fonctionnement du système immunitaire. Il est impliqué dans les réponses innées et acquises à l'infection virale. Tenant compte de ces propriétés immunomodulatrices et antivirales, le zinc est censé être un traitement d'appoint chez les patients COVID-19. Cependant, un essai clinique randomisé portant sur 214 patients atteints de la COVID-19 isolé en ambulatoire, a rapporté que la supplémentation en gluconate de zinc à forte dose, seul ou associé à la vitamine C n'a pas significativement réduit la durée des symptômes associés à l'infection par rapport aux soins habituels [208]. En raison de l'absence de preuves suffisantes, la NIH recommande de ne pas utiliser une supplémentation en zinc supérieure à l'apport alimentaire recommandé pour la prévention de la maladie COVID-19, sauf dans le cadre d'un essai clinique (BIII) [212].

IX. Prévention :

1. Mesures de prévention en population générale :

Les mesures préventives sont essentielles pour ralentir la propagation du SARS-CoV-2 dans la communauté, protéger les personnes à risque et permettre aux hôpitaux de gérer les cas les plus graves en évitant leur saturation. Ces mesures impliquent la responsabilité des autorités publiques pour permettre et promouvoir la mise à disposition des organisations et des ressources matérielles nécessaires, et engagent également l'adhésion et la coopération des citoyens aux niveaux individuel et collectif pour améliorer l'efficacité de cette démarche. L'application de ces mesures pendant la phase de confinement, doit se prolonger même après le déconfinement en raison du risque de recirculation du virus dans les zones densément peuplées qui pourrait déclencher d'autres vagues d'épidémies [213].

Ainsi, les mesures préventives de santé publique comprennent les gestes barrières. Il s'agit d'un ensemble de comportements et d'attitudes individuelles qui peuvent réduire le risque de propagation interhumaine d'un virus à tropisme respiratoires [213] :

- Geste 1 : lavage des mains à l'eau et au savon à plusieurs reprises ou réalisation d'une friction avec un gel/ une solution hydroalcoolique conforme à la norme NF EN 14 476 + A2 ;
- Geste 2 : Tousser ou éternuer dans le coude ou dans un mouchoir à usage unique et le jeter immédiatement à la poubelle;
- Geste 3 : S'abstenir de se toucher le visage, essentiellement la bouche, le nez et même les yeux ;
- Geste 4 : Port de masque grand public ajuster, sans oublier de le changer en fonction des indications qui le concernent afin de maintenir son étanchéité ;
- Geste 5 : Garder une distance physique de sécurité d'au moins 1mètre avec toutes autres personnes ;

Une fois qu'il y a des signes d'une éventuelle infection à la COVID-19 :

- Geste 6 : Rester à la maison ou en isolement, limiter les sorties et éviter les contacts avec des personnes vulnérables, contacter le médecin en cas besoin ;
- Geste 7 : Éviter les contacts directs et indirects.

En effet, le Haut Conseil de la santé publique exige de maintenir une distance physique d'au moins 1 mètre avec les autres personnes en milieux ouverts ou clos, en évitant de s'embrasser, de se serrer la main, ou de toucher les surfaces et les objets en milieu public [213].

De plus, l'hygiène des mains désignée par le lavage rigoureux et régulier des mains à l'eau et au savon pendant 30 secondes, ou la réalisation d'une friction en utilisant des produits contenant au moins 60 % d'alcool selon la norme NF EN 14 476 + A2. Ce geste barrière est d'une importance cruciale, c'est la mesure d'hygiène la plus efficace pour empêcher la contamination croisée du SARS-CoV-2. Pour cette raison, le Haut Conseil de la santé publique recommande d'effectuer une hygiène des mains avant de préparer, de servir et de manger des repas et avant de quitter la maison, ainsi qu'après toute manipulation d'un masque, s'être mouché, avoir toussé ou éternué, chaque entrée de l'extérieur, usage des transports publics, manipulation de pièces ou billets d'argent, avoir eu en contact avec une personne externe, chaque passage aux toilettes, avoir touché des objets ou des surfaces communs d'un bâtiment [213].

Par ailleurs, le port d'un masque de protection destiné au grand public dans les lieux commun associé au maintien d'une distanciation physique d'au moins 1 mètre constitue la meilleure stratégie de réduction du risque de transmission [214]. De ce fait, le Maroc impose le port de masque dans les espaces publics. Cette décision est mise en place grâce à la collaboration et l'adhésion du secteur industriel local, ce qui a permis d'assurer des quantités suffisantes à prix subventionné.

Enfin, des mesures environnementales complémentaires des mesures classiques permettent de contrôler de plus en plus la transmission dans les espaces publics. Parmi ces mesures, le nettoyage et la désinfection des espaces communs tels que les administrations, les transports publics, les maisons de retraite, les gares ferroviaires ainsi que les gares routières,

les établissements scolaires et universitaire, sans oublier l'importance de l'aération régulière des espaces clos (à raison de cinq minutes toutes les heures) et la ventilation des locaux des différents établissements recevant du public à condition que le ventilateur ne génère pas un flux d'air dirigé vers les personnes, ainsi que la gestion de la densité de personnes dans un milieu donné, ce qui permet d'éviter les contacts interhumains et diminue le risque de transmission par aérosols [213,215,216].

2. Vaccination :

Après la réponse de l'OMS à l'épidémie du SARS-CoV-2, un plan de recherche et développement a été lancé pour accélérer le développement de vaccins et de thérapies pour faire face à cette épidémie. Sous la coordination de l'OMS, plusieurs groupes de scientifiques et d'experts issus de divers horizons à travers le monde travaillent au développement d'un vaccin contre le SARS-CoV-2 [217]. Pour soutenir ces efforts, CAS, une division de (l'American Chemical Society) a analysé les données scientifiques liées au développement d'agents thérapeutiques et de vaccins pour les coronavirus humains depuis 2003 [218]. Grâce à cette mobilisation, au 15 février 2021, au moins sept vaccins différents ont été utilisés au cours du premier programme de vaccination de masse [219].

Conformément aux Hautes Orientations Royales de Sa Majesté le Roi Mohammed VI, que Dieu L'assiste, le Maroc a lancé sa campagne nationale de vaccination contre la COVID-19, le 28 janvier 2021. Cette campagne de vaccination a ciblé les citoyens de plus de 17 ans, en priorisant les personnels de première ligne, les personnes âgées et les personnes vulnérables, avant de l'élargir au reste de la population de manière progressive, en fonction de la tranche d'âge [220] . Ensuite, la campagne a inclus les personnes de 12-17 ans pour freiner la circulation du SARS-CoV-2 dans les établissements scolaires, puis les enfants entre 5-11 ans présentant des maladies chroniques, susceptibles de développer une forme grave de la COVID-19 en cas d'infections ou ceux côtoyant des personnes à risque. Au 31 mai 2021, à 16H00, 24 832 317 citoyens ont reçu leur première dose du vaccin, 23 313 391 ont eu leur deuxième dose et 6 425 325 ont reçu leur troisième dose [221].

Pour la réussite de cette campagne de vaccination, le Maroc a assuré l'approvisionnement en quantités suffisantes des deux types de vaccins. De plus, le Royaume a déployé tous les moyens techniques, logistiques et organisationnels nécessaires. L'objectif est de vacciner au moins 80% de la population cible (25 000 000 citoyens) pour atteindre l'immunité collective, ce qui va permettre un retour à la vie normale [222].

Dans un premier temps, cette opération s'est basée sur l'utilisation de deux types de vaccins contre la COVID-19 :

- Le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) est un vaccin à vecteur adénoviral développé par la firme AstraZeneca en collaboration avec l'université d'Oxford. Ce vaccin utilise un adénovirus à ADN modifié de chimpanzé, qui n'a pas été exposé aux populations humaines et ne génère pas de réponse immunitaire à l'adénovirus lui-même, mais uniquement à la protéine virale codée dans l'ADN de l'hôte. Le vecteur d'ADN code pour une protéine similaire au peptide S viral pour générer une réponse immunitaire contre celui-ci. Le vecteur d'ADN est utilisé comme matrice dans les cellules humaines pour générer de nouvelles répliques d'adénovirus de chimpanzé et produire la protéine virale qui déclenche une réponse immunitaire. En bref, l'adénovirus du chimpanzé est injecté à l'homme et s'accroche aux cellules hôtes. L'ADN est libéré dans le cytoplasme et migre ensuite vers le noyau de la cellule. Il ne s'incorpore pas dans l'ADN cellulaire, mais utilise les enzymes de l'hôte pour être converti en ARNm qui migre à nouveau dans le cytoplasme et interagit avec les ribosomes de la cellule hôte (libres ou liés au réticulum endoplasmique), ce qui donne des protéines traduites. Les protéines sont exprimées sur les membranes cellulaires et forment les complexes CMH1 et CMH2. À ce stade, les mécanismes des vaccins à ARN et à ADN sont similaires et conduisent à l'activation des cellules T, B et des anticorps [223].
- Le vaccin BBIBP-CorV, développé par Sinopharm et le CNBG (China National Biotec Group), est un vaccin inactivé. Il agit en exposant le système immunitaire aux particules virales inactivées (incapables de produire une maladie), ce qui conduit au développement d'anticorps contre le virus [224]. Lors de sa conception,

différentes souches de SARS-CoV-2 contenant 19nCoV-CDC-Tan-HB02 (HB02), 19nCoV-CDC-Tan-Strain03 (CQ01), 19nCoV-CDC-Tan-Strain04 (QD01) ont été isolées à partir des échantillons de lavage broncho-alvéolaire des patients hospitalisés dans le cadre du programme COVID-19. Les résultats ont révélé que la souche HB02 serait optimale en raison de la réplication et de la génération de rendements viral les plus élevées par rapport aux autres souches. Par conséquent, la souche HB02 a été sélectionnée pour le développement du vaccin inactivé contre le SARS-CoV-2. Par la suite, la souche HB02 a été purifiée et transformée en souche virale. Le stock viral a été multiplié sur cellules Vero. La semence originale pour la production de vaccins inactivés contre le SARS-CoV-2 a été obtenue après 10 générations d'adaptation et de passages avec une homologie de séquence de 99,95 %. Afin d'inactiver la production de SARS-CoV-2, de la β -propiolactone a été mélangée à l'échantillon de virus récolté. Le processus d'inactivation virale s'est accompagné de l'élimination de l'infectivité du flacon et de la stabilité de la formulation. La solution vaccinale mère a révélé des antigènes protecteurs (protéines de pointe du SARS-CoV-2) lors de l'analyse Western blot. Les résultats de la microscopie électronique colorée ont révélé des virus SARS-CoV-2 de forme ovale (diamètre moyen de 100 nm) avec des protéines de pointe à leur surface [225].

Pour accélérer sa campagne de vaccination, le Maroc a diversifié ses approvisionnements avec le vaccin américain en unidoses de Johnson and Johnson, le vaccin russe Sputnik, également connu sous le nom de Gam-COVID-Vac, ainsi que le vaccin BTN162b2 conçu suite à la collaboration des laboratoires allemand BioNTech et l'américain Pfizer. Les vaccins de Johnson and Johnson et Sputnik sont des vaccins à vecteur viral, qui partagent le même mécanisme d'action que celui de la firme AstraZeneca, alors que le BTN162b2 utilise un ARNm qui code pour le RBD, modifié avec des incorporations nucléosidiques, ce qui non seulement réduit l'immunogénicité de l'ARNm *in vivo* mais augmente également sa traduction [226].

Le nombre de doses nécessaires est de trois, administrées par voie intramusculaire, avec un intervalle de 3 semaines entre les deux premières doses pour le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 et de 4 semaines pour le vaccin BBIBP-CorV, puis un intervalle de 4 mois entre la deuxième et la troisième dose, indépendamment du type de vaccin. Le choix de ces vaccins repose sur leur efficacité ainsi que la simplicité de leur stockage [227].

Les essais cliniques menés dans plusieurs pays dont le Maroc ont prouvé la sécurité et l'efficacité des vaccins adoptés au Maroc. En effet, le vaccin du laboratoire « Sinopharm CNBG », ainsi que celui du laboratoire « AstraZenica » présentaient une efficacité de 79 % et 63,09 % contre l'infection symptomatique par le SARS-CoV-2 [228,229]. En plus, les effets indésirables signalés au cours des essais cliniques étaient rares, transitoires et généralement bénins à modérés tels que la douleur, tuméfaction ou rougeur au site d'injection, des céphalées et une fièvre légère [220]. La vaccinovigilance liée à la vaccination contre la COVID-19 permet de surveiller les effets indésirables post-vaccinaux. Dans ce cadre, le ministère de santé a lancé la plateforme « yakadaliqah », permettant de notifier tout effet indésirable observé après la vaccination, afin de réagir à temps [230].

Le 27 janvier 2022, Sa Majesté le Roi Mohammed VI, que Dieu L'assiste, a posé la première pierre de l'ambitieux projet de production de vaccins au Maroc, à Benslimane, afin d'assurer l'autosuffisance du royaume et l'approvisionnement des pays du continent [231].



Chapitre 2 : Variants du SARS-CoV-2

I. Evolution génétique du SARS-CoV-2 au cours de la pandémie :

L'évolution nécessite une diversité génétique, et celle-ci résulte de deux mécanismes distincts : la mutation et la recombinaison. Les virus à ARN ont en général un taux de mutation très élevé, ces taux élevés sont corrélés à une virulence et une évolutivité accrues. La mutation est le remplacement d'une base nucléotidique par une autre, ou l'ajout/la suppression de nucléotide(s). Elles sont la seule véritable source de nouveauté génétique. La mutagenèse dans le génome viral dépend des enzymes impliquées dans le processus de réplication de l'acide nucléique. Elle est fortement influencée par le peu ou l'absence de mécanismes de relecture ou de réparation. En effet, chez la plupart des virus, l'ARN polymérase n'a pas d'activité de relecture, à quelques exceptions près, notamment les coronavirus comme le SARS-CoV-2. Outre les mutations, la recombinaison génomique est un événement courant au cours du processus de réplication des coronavirus et peut jouer un rôle important dans la génération de la diversité, en plaçant des mutations existantes dans de nouveaux contextes génétiques [232].

Dans une étude, Shen et ses collègues révèlent la variation génétique intra-hôte du SARS-CoV-2. Lorsque ces chercheurs ont examiné les génomes d'une paire de transmission probable qui résidait dans la même maison, ils ont constaté que les séquences consensus étaient identiques. Cependant, lors du séquençage profond des génomes viraux de 7 patients (dont cette paire de transmission probable), les auteurs rapportent une variation substantielle du nombre et de la fréquence des mutations minoritaires chez les différents individus. Fait remarquable, malgré le nombre limité d'individus inclus, ils ont trouvé beaucoup des mêmes mutations minoritaires chez des individus différents, sans lien épidémiologique. Ce schéma suggère que le SARS-CoV-2 est prédisposé à des mutations particulières, qui pourraient continuer à réapparaître à mesure que le virus se propage [233].

En effet, le SARS-CoV-2 se recombine vraisemblablement constamment avec lui-même au sein de chaque individu infecté. Cependant, une population homogène de virus se recombinant avec des parents presque identiques ne produira pas de nouvelles combinaisons génétiques. La recombinaison génétique n'a de conséquences biologiques et évolutives que lorsque les deux virus recombinés sont suffisamment distincts génétiquement [232]. Dans

l'article de Yi, la perspective d'une recombinaison entre des souches de SARS-CoV-2 génétiquement distinctes est étudiée. Les tests phylogénétiques robustes de recombinaison ne peuvent pas être réalisés sur des virus aussi proches, donc Yi s'appuie sur la détection de cycles dans les cartes d'haplotypes. Ces cycles représentent des histoires d'évolution virale potentiellement non linéaires, ce qui est cohérent avec la recombinaison [234]. L'accumulation de nombreuses modifications significativement différentes par rapport au virus d'origine, entraîne l'apparition de « variants ».

Au début d'un événement zoonotique, l'adaptation virale est difficile. La taille effective de la population virale est faible ; ainsi, la sélection naturelle sera inefficace et la recombinaison n'entraînera pas de combinaisons particulièrement nouvelles. Cependant, à mesure que le nombre d'infections augmente et que les virus en circulation deviennent génétiquement distincts, la sélection naturelle deviendra plus efficace, rendant l'adaptation virale plus envisageable. Néanmoins, lorsque le SARS-CoV-2 est arrivé chez l'homme, il était déjà bien adapté à la transmission de personne à personne, avec des conséquences pathogènes [232].

L'analyse phylogénique des séquences du génome du SARS-COV-2 disponibles dans les bases de données jusqu'au 11 mars 2020, montrent que l'extrémité 5' du génome était plus variable et sujette aux mutations, par rapport à l'extrémité 3'. Il semble que l'ORF1ab, les gènes des glycoprotéines de surface S, l'ORF3a et E soient des moteurs clés de la diversité parmi les souches avec le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine de pointe comme point chaud de mutation [235].

II. Emergence de la mutation D614G

Au cours des premiers mois de la pandémie de COVID-19, le SARS-CoV-2 avec une mutation ponctuelle D614G dans les gènes de la protéine de pointe, identifié en Chine et en Allemagne vers fin janvier 2020, est devenu dominant. Plus précisément, un A à la position 23 403 du génome de référence du SARS-CoV-2 est muté en G, entraînant un changement d'acide aminé d'un aspartate [D] en une glycine [G] au résidu 614 [236]. La Global Initiative On Sharing All Influenza Data (GISAID) suivait le clade comprenant la mutation D614G, le nommant « clade G » ou « clade 20A » selon la nomenclature de Nextstrain [237]. Une étude

de Hou et ses collègues a montré que le D614G infecte mieux les cellules épithéliales des voies aériennes supérieures et se réplique en plus grand nombre que le virus ancestral [238]. En effet, les études ont révélé que cette mutation sur les sites non-RBD ne modifie pas l'affinité de liaison à l'ACE2 ou aux anticorps neutralisants pour le virion, mais elle peut augmenter la densité de la protéine S en préservant l'intégrité de la pointe et en évitant l'excrétion de la sous unité S1. Ainsi, avec plus de protéines S fonctionnelles disponibles, les variants D614G sont armés d'une infectiosité accrue et donc d'une plus grande transmissibilité mais n'entraîne pas une gravité de la maladie [239].

Selon les résultats d'une étude récente, l'impact le plus significatif de la mutation D614G réside dans sa capacité à éliminer les caractéristiques inhabituelles de dépliement induit par le froid et à augmenter de manière significative la stabilité thermique à pH physiologique. Le variant de pointe D614G a également présenté une stabilité à long terme exceptionnelle, lorsqu'elle a été stockée à 37 °C pendant 2 mois [240]. Cette mutation est à l'origine de la lignée « mère » B.1 (figure 27), qui en accumulant d'autres mutations a donné naissance à d'autres lignées intéressantes.

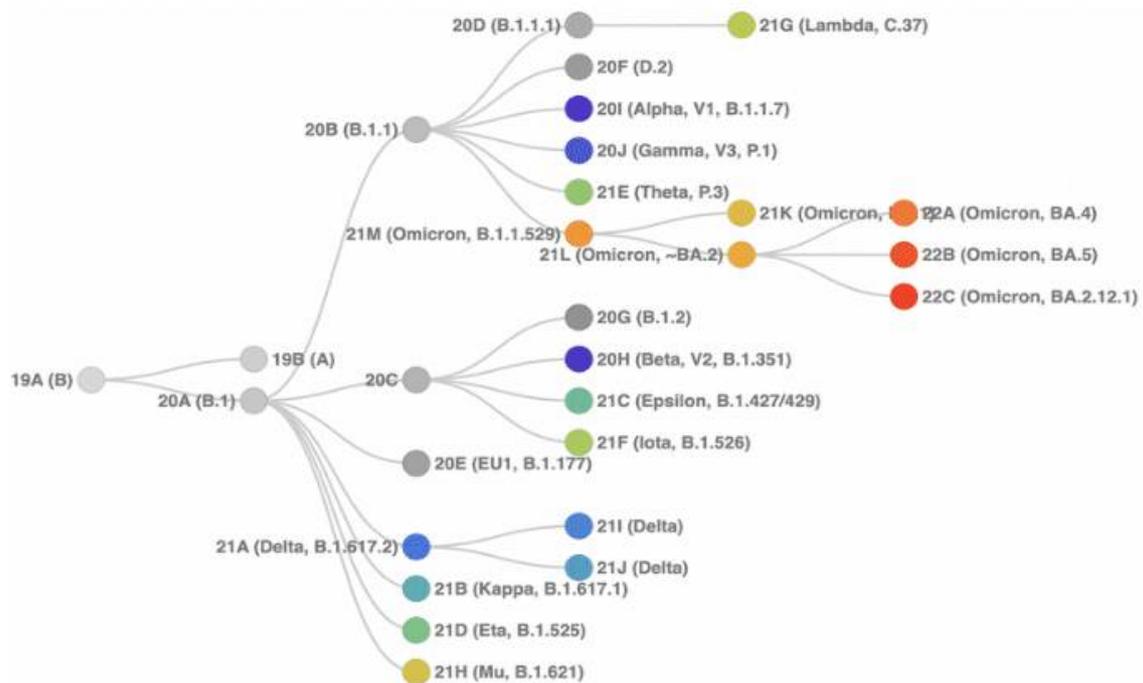


Figure 27: Schéma montrant les relations hiérarchiques entre les clades [241].

Par ailleurs, trois autres mutations coexistent presque toujours avec la mutation D614G : une mutation ponctuelle C-à-T dans la région non traduite de l'extrémité 5' à la position 241, une mutation C-à-T silencieuse à la position 3 037, ainsi qu'une mutation RdRp P323L où un C à la position 14 408 du génome de référence du SARS-CoV-2 est muté en un T, entraînant un changement d'acide aminé dans la RdRp. Avant le 1er mars 2020, cet haplotype figurait dans 10 % des 997 séquences mondiales, alors qu'en 18 mai 2020 il représentait 78 % des 12 194 séquences. La transition asynchrone de D614 à G614 a commencée d'abord en Europe, puis en Amérique du Nord et en Océanie, suivie de l'Asie (figures 28 et 29)[242].

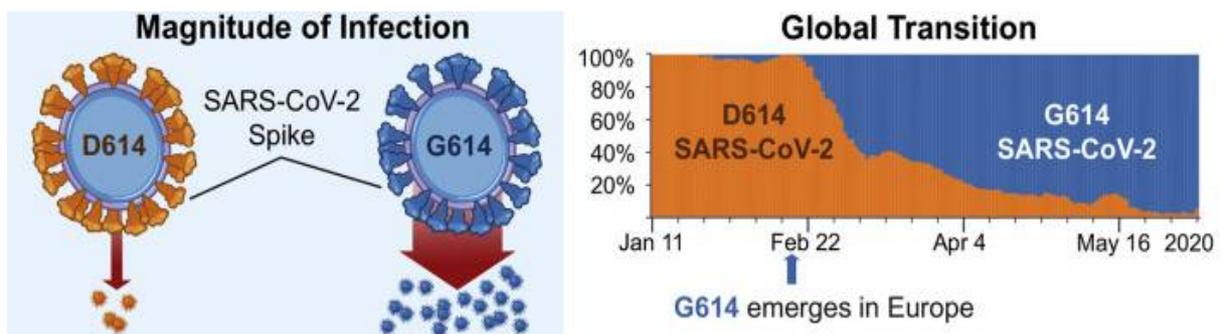


Figure 28: La transition globale de D614 original au variant G614 [242].

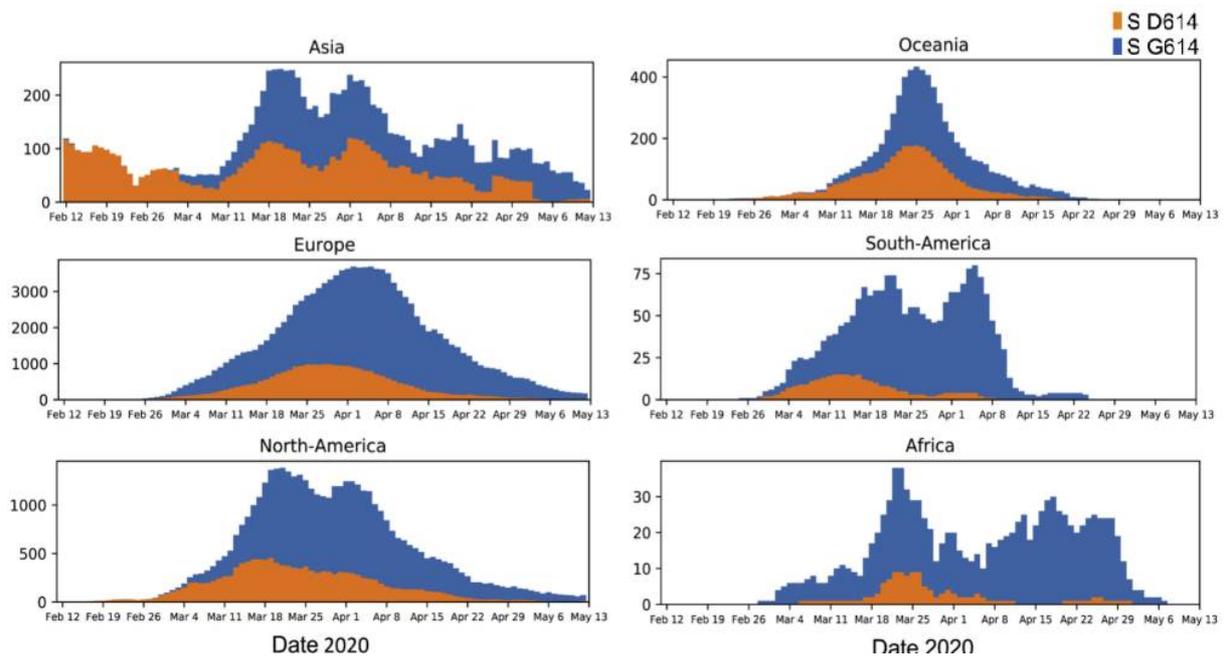


Figure 29: Décompte hebdomadaire moyen des séquences échantillonnées présentant les variants D614 et G614 sur différents continents, du 12 janvier au 12 mai 2020 [242].

III. Classification des variants du SARS-CoV-2 :

Depuis le début de la pandémie de COVID-19, plusieurs variants du SARS-CoV-2 sont apparues dans le monde entier. Ces mutants ont circulé d'un pays à l'autre et ont été tenus pour responsables de brusques vagues infectieuses. Les variants du SARS-CoV-2 et leurs mutations ont fait l'objet d'un suivi précis grâce à des études épidémiologiques, des expériences en laboratoire et des systèmes de surveillance basés sur les séquences. L'OMS classe les variants du SARS-CoV-2 en trois catégories en fonction du niveau de menace, de la transmissibilité, de la gravité de la maladie et de leur capacité à échapper aux tests de diagnostic, aux vaccins et aux stratégies de traitement. Il s'agit notamment des variants d'intérêt (VOI), des variants préoccupants (VOC) et des variants sous surveillance (VUM). De plus, le CDC américain définit une autre catégorie appelée variants à hautes conséquences. Chaque classe attribue des caractéristiques de virulence aux variants du SARS-CoV-2 sur la base d'enquêtes épidémiologiques et de preuves scientifiques. Le statut de chaque catégorie est dynamique et sujet à une escalade ou une désescalade en fonction des rapports émergents et de la littérature scientifique entrante [243].

1. Variants d'intérêt du SARS-CoV-2 :

Ce sont des variants du SARS-CoV-2 avec des modifications génétiques spécifiques susceptibles d'affecter les caractéristiques du virus telles que la liaison aux récepteurs, la transmissibilité, une augmentation de la gravité de la maladie, une neutralisation réduite par des anticorps générés contre une infection ou une vaccination antérieure, la capacité d'échapper au diagnostic ou au traitement. De plus, ces variants sont responsable d'une propagation communautaire importante ou de l'apparition de nombreux foyers dans différents pays entraînant une augmentation de la prévalence relative et une croissance du nombre de cas au fil du temps, ou d'autres répercussion épidémiologiques observables, déclenchant ainsi des inquiétudes de santé publique concernant de nouveaux risques mondiaux [244]. Par conséquent, les variants d'intérêt du SARS-CoV-2 (VOI) peuvent nécessiter une ou plusieurs mesures de santé publique appropriées (tableau VI). En revanche, il n'existe actuellement aucun VOI en circulation (tableau V).

Tableau V: Les variants d'intérêt circulant précédemment (selon les données disponibles jusqu'au fin mai 2022) [244].

Label OMS	Pango lignée*	clade GISAID	Prochaine souche clade	Documenté le plus tôt échantillons	Date de désignation
Epsilon	B.1.427	GH/452R.V1	21C	États-Unis d'Amérique, mars 2020	VOI : 5 mars 2021
	B.1.429				VOI précédent : 6-juil-2021
Zêta	P.2	GR/484K.V2	20B/S.484K	Brésil, avr-2020	VOI : 17 mars 2021 VOI précédent : 6-juil-2021
Eta	B.1.525	G/484K.V3	21D	Plusieurs pays, décembre 2020	VOI : 17 mars 2021 VOI précédent : 20-Sep-2021
Thêta	P.3	GR/1092K.V1	21E	Philippines, janvier 2021	VOI : 24 mars 2021 VOI précédent : 6-juil-2021
Iota	B.1.526	GH/253G.V1	21F	États-Unis d'Amérique, novembre 2020	VOI : 24 mars 2021 VOI précédent : 20-Sep-2021
Kappa	B.1.617.1	G/452R.V3	21B	Inde, octobre 2020	VOI : 4 avril 2021 VOI précédent : 20-Sep-2021
Lambda	C.37	GR/452Q.V1	21G	Pérou, déc-2020	VOI : 14 juin 2021 VOI précédent : 9 mars 2022
Mu	B.1.621	GH	21H	Colombie, janvier 2021	VOI : 30 août 2021 VOI précédent : 9 mars 2022

Tableau VI: Mesures prises par l'OMS et les États Membres face à un variant d'intérêt [244].

Principales mesures prises par un État Membre si un nouveau VOI potentiel est identifié :	Principales mesures prises par l'OMS pour un VOI potentiel :
<ul style="list-style-type: none"> • Informer l'OMS par les mécanismes de signalement reconnus des bureaux de pays ou des bureaux régionaux de l'OMS en communiquant les renseignements sur les cas associés à l'infection à VOI (personne, lieu, temps, caractéristiques cliniques et autres caractéristiques pertinentes). 	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluation comparative des caractéristiques du variant et des risques pour la santé publique par l'OMS.
<ul style="list-style-type: none"> • Communiquer les séquences complètes du génome et les métadonnées qui leur sont associées à une base de données en accès public, telle que la base GISAID. 	<ul style="list-style-type: none"> • Si nécessaire, coordonner les analyses en laboratoire avec les États Membres et les partenaires.
<ul style="list-style-type: none"> • Effectuer des enquêtes sur le terrain pour étudier les conséquences éventuelles du VOI sur l'épidémiologie de la COVID-19, la gravité de la maladie, l'efficacité des mesures sociales et de santé publique ou d'autres caractéristiques importantes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Examiner l'épidémiologie mondiale du VOI.
<ul style="list-style-type: none"> • Effectuer des analyses de laboratoire en fonction des capacités ou contacter l'OMS pour obtenir de l'aide afin de procéder à des analyses de laboratoire sur les répercussions du VOI sur des paramètres importants. 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller et suivre la propagation mondiale du VOI.

Reclassement de variants d'intérêt / Variants préoccupants du SARS-CoV-2

Par rapport à d'autres variants circulants du SARS-CoV-2, les variants d'intérêt ou les variants préoccupants qui se sont finalement avérés ne plus poser de risque supplémentaire important pour la santé publique mondiale peuvent être reclassés. À cette fin, les experts ont collaboré avec le Groupe consultatif technique sur l'évolution du virus pour évaluer de manière critique plusieurs critères, tels que l'incidence observée ou la prévalence relative des variants détectés dans les prélèvements séquencés au cours du temps, et dépendent de l'emplacement, s'il existe d'autres facteurs de risque, et tout impact sur les mesures de contrôle [244].

2. Variants sous surveillance :

Ce sont des variants du SARS-CoV-2 génétiquement modifiés, qui présentent des changements susceptibles d'affecter les caractéristiques du virus, avec des signes qu'ils peuvent poser un risque futur, mais les arguments de l'impact phénotypique ou épidémiologique ne sont pas encore élucidés, exigeant une surveillance rigoureuse et un examen itératif en attendant de nouveaux arguments (tableau VIII).

Remarque : L'OMS s'attend à ce que les données révélant l'impact de ces variants puissent se développer rapidement et que les variants qualifiés sous surveillance (VUM) puissent être aisément ajoutés/supprimés ; ainsi, le label de l'OMS ne sera pas accordé pour le moment. Les anciens variants d'intérêt/préoccupants peuvent toutefois faire l'objet d'une surveillance prolongée dans cette catégorie et conserveront l'étiquette OMS qui leur a été attribuée jusqu'à nouvel ordre [245]. Il n'y a actuellement aucun variant sous surveillance (tableau VII).

Tableau VII: Les variants anciennement surveillés (selon les données disponibles jusqu'au fin mai 2022) [244].

Pango lignée*	clade GISAID	Prochaine souche clade	Documenté le plus tôt échantillons	Date de désignation
AV.1	GR	-	Royaume-Uni, mars 2021	VUM : 26-mai-2021 JVM : 21-juil-2021
À 1	GR	-	Fédération de Russie, janvier 2021	VUM : 09-juin-2021 JVM : 21-juil-2021
R.1	GR	-	Plusieurs pays, janvier 2021	VUM : 07-Avr-2021 JVM : 9 novembre 2021
B.1.466.2	GH	-	Indonésie, novembre 2020	VUM : 28 avril 2021 JVM : 9 novembre 2021
B.1.1.519	GR	20B/S.732A	Plusieurs pays, novembre 2020	VUM : 02-juin-2021 JVM : 9 novembre 2021
C.36.3	GR	-	Plusieurs pays, janvier 2021	VUM : 16 juin 2021 JVM : 9 novembre 2021
B.1.214.2	g	-	Plusieurs pays, novembre 2020	VUM : 30 juin 2021 JVM : 9 novembre 2021
B.1.1.523	GR	-	Plusieurs pays, mai 2020	VUM : 14-juillet-2021 JVM : 9 novembre 2021
B.1.619	g	20A/S.126A	Plusieurs pays, mai 2020	VUM : 14-juillet-2021 JVM : 9 novembre 2021
B.1.620	g	-	Plusieurs pays, novembre 2020	VUM : 14-juillet-2021 JVM : 9 novembre 2021
B.1.630	GH	-	République dominicaine, mars 2021	VUM : 12-Oct-2021 JVM : 29-déc-2021
B.1.1.318	GR	-	Plusieurs pays, janvier 2021	VUM : 02-juin-2021 JVM : 11 mars 2022
C.1.2	GR	-	Afrique du Sud, mai 2021	VUM : 01-sept.-2021 JVM : 11 mars 2022
B.1.640	GH/490R	-	Plusieurs pays, septembre 2021	VUM : 22-Nov-2021 JVM : 25 mai 2022
XD	-	-	France, janvier 2022	VUM : 09-mars-2021 JVM : 25-mai-2022

Tableau VIII: Mesures prises par l'OMS et les États Membres face à un variant sous surveillance [245].

Mesures prises par les États Membres :	Mesures prises par l'OMS :
<ul style="list-style-type: none"> Améliorer les efforts pour parvenir à une image plus représentative des variants circulants dans le pays. Communiquer les séquences complètes du génome et les métadonnées qui leur sont associées à une base de données en accès public, telle que la base GISAID. 	<ul style="list-style-type: none"> Évaluation comparative des caractéristiques du variant et des risques pour la santé publique par l'OMS.
<ul style="list-style-type: none"> Effectuer des enquêtes sur le terrain pour améliorer la compréhension des caractéristiques du variant sous surveillance dans l'épidémiologie de la COVID-19 (infectiosité, neutralisation, gravité, etc.). 	<ul style="list-style-type: none"> Suivi et surveillance de la propagation mondiale du variant sous surveillance.
<ul style="list-style-type: none"> Mener des analyses de laboratoire pour comprendre les incidences phénotypiques du variant sous surveillance. 	
<ul style="list-style-type: none"> Suivre la propagation du variant sous surveillance et l'interaction avec d'autres variants circulants pour examiner son potentiel à concurrencer un variant préoccupant/variant à suivre dominant connu ou à prospérer en sa présence. 	

3. Variants préoccupants du SARS-CoV-2

Un variant préoccupant du SARS-CoV-2 (VOC) est un variant qui en plus de remplir les critères de définition d'un variant d'intérêt, des preuves confirmatoires suggèrent son association à des traits de virulence accrus en termes de transmissibilité du virus, d'infectiosité, de gravité de la maladie, accompagnées d'une réduction notable de l'efficacité des médicaments actuels, des anticorps monoclonaux, de la neutralisation par les anticorps générés par une exposition antérieure ou une post-vaccination et même l'échec des techniques de diagnostic disponibles ou des mesures de santé publique et sociales (tableaux IX et X) [244].

Ces attributs accentuent sa virulence qui altère finalement la présentation clinique de la maladie, exerçant des changements imprévisibles mais néfastes dans l'épidémiologie de la COVID-19, paralysant ainsi les mesures de santé publique et de contrôle de la maladie ou les diagnostics et les thérapies disponibles. Ces variants hébergent des mutations dans des marqueurs génétiques vitaux, principalement la protéine S, entraînant une pathologie virale grave. Par conséquent, les VOCs augmentent la gravité de cette pandémie, nécessitant donc des actions de santé publique immédiates (tableau XI) telles que le contrôle de la transmission

des mutants du SARS-CoV-2, l'augmentation des tests de la COVID-19, le séquençage rapide et l'analyse des données, le dépistage et la surveillance rigoureux des mutants, la recherche épidémiologique et des enquêtes rapides pour évaluer l'efficacité des médicaments et des vaccins disponibles ou nouveaux contre les variants [243].

Tableau IX: Les variants préoccupants qui circulent actuellement (selon les données disponibles jusqu'au mai 2022) [244].

Dénomination de l'OMS	Lignée PANGO*	Clade/Lignée GISAID	Clade Nextstrain	Surveillance des changements supplémentaires d'acides aminés°	Premiers échantillons répertoriés	Date de désignation
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	21A,21I, 21J	+S:417N +S:K484K	Inde, octobre 2020	VOI : 4 avril 2021 VOC : 11 mai 2021
Omicron#	B.1.1.529	GR/484A	21K, 21L, 21M	+S:R346K +S:L452R/Q +S:F486V	Plusieurs pays novembre 2021	VUM: 24 novembre 2021 VOC: 26 novembre 2021

Tableau X: Les variants anciennement préoccupants (selon les données disponibles jusqu'au mai 2022) [244].

Dénomination de l'OMS	Lignée PANGO*	Clade GISAID	Clade Nextstrain	Premiers échantillons répertoriés	Date de désignation
Alpha	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	Royaume-Uni, septembre 2020	Variant préoccupant : 18 décembre 2020 Variant anciennement préoccupant : 9 mars 2022
Bêta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	Afrique du Sud, mai 2020	Variant préoccupant : 18 décembre 2020 Variant anciennement préoccupant : 9 mars 2022
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	Brésil, novembre 2020	Variant préoccupant : 11 janvier 2021 Variant anciennement préoccupant : 9 mars 2022

Tableau XI: Principales mesures prises par l’OMS et les États Membres face à un variant préoccupant [244]

Principales mesures prises par l’OMS pour un variant préoccupant éventuel :	Principales mesures prises par un État Membre si un variant préoccupant est identifié :
<ul style="list-style-type: none"> • Évaluation comparative des caractéristiques du variant et des risques pour la santé publique par l’OMS et le Groupe consultatif technique sur l’évolution du virus. 	<ul style="list-style-type: none"> • Communiquer les séquences complètes du génome et les métadonnées qui leur sont associées à une base de données en accès public, telle que la base GISAID.
<ul style="list-style-type: none"> • Si nécessaire, coordonner les analyses de laboratoire supplémentaires avec les États Membres et les partenaires. 	<ul style="list-style-type: none"> • Signaler les cas/groupes de cas initiaux associés à l’infection par le variant préoccupant à l’OMS via le dispositif du RSI.
<ul style="list-style-type: none"> • Communiquer les nouvelles désignations et les conclusions aux États Membres et au public par des mécanismes reconnus. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lorsque les moyens voulus existent et en coordination avec la communauté internationale, effectuer des enquêtes sur le terrain et des analyses de laboratoire pour étudier les répercussions éventuelles du variant préoccupant sur l’épidémiologie de la COVID-19, la gravité de la maladie, l’efficacité des mesures de santé publique et sociales, les méthodes de diagnostic, les réponses immunitaires, la neutralisation des anticorps ou d’autres caractéristiques importantes.
<ul style="list-style-type: none"> • Évaluer les orientations de l’OMS selon des mécanismes reconnus et les mettre à jour, si nécessaire 	

IV. Variants préoccupants du SARS-CoV-2:

Jusqu'à présent, les cinq variants préoccupants signalés sont : les variants Alpha (B.1.1.7 et Q.*); Bêta (B.1.351 et ses sous lignées); Gamma (P.1); Delta (B.1.617.2/AY.*); et Omicron (B.1.1.529, ses lignées descendantes et les formes recombinantes). Ces variants sont des descendants de la lignée « mère » B.1 issue de la mutation D614G, apparus à peu près en même temps dans plusieurs endroits indépendants les uns des autres, à partir de septembre 2020. Ils présentent de multiples mutations sur l'ensemble du génome viral spécifiquement sur la protéine de pointe, et se propagent rapidement dans le monde entier en peu de temps, ce qui suggère qu'ils sont plus virulents. En effet, les mutations de la protéine S sont particulièrement préoccupantes, car les vaccins ont été principalement conçus pour déclencher la génération d'anticorps contre les composants de cette protéine. Les antigènes protéiques de la protéine S sélectionnés pour évoquer des réponses des lymphocytes contre le SARS-CoV-2 ont été développés sur la base de séquences spike dérivées de la souche progénitrice et impliquaient de l'ARN, une protéine recombinante, des plates-formes à vecteur viral et un virus inactivé. Ainsi, ces mutations peuvent affecter l'épidémiologie mondiale en raison de leurs transmissibilité élevée, devenant la souche prédominante dans les pays touchés, et pourraient entraîner des incertitudes quant à l'efficacité des traitements et des vaccins en raison de leur potentiel d'évasion immunitaire [244,246].

1. Variant Alpha (B.1.1.7 et Q.*)

Le variant Alpha a été repéré pour la première fois dans le Kent, au Royaume-Uni, en septembre 2020. Également connu sous le nom de (Variant Of Concern (VOC) 202012/01), B.1.1.7 selon la nomenclature Pango, GRY (anciennement GR/501Y.V1) selon la nomenclature GISAID et clade 20I selon la nomenclature Nextstrain. Ce variant est responsable de la deuxième vague au Royaume-Uni [244].

1.1. Caractère virologique :

Ce fut le premier variant à être désigné sous le titre de variant préoccupant le 18 décembre 2020. Le VOC 202012/01 est défini par 23 mutations (14 mutations ponctuelles non synonymes, 6 mutations synonymes et 3 délétions) du SARS-CoV-2 (figure 30), dont 9 sont localisées sur la protéine de pointe, impliquant 2 délétions et 7 substitutions d'acides aminés (quatre en S1 et trois en S2) : délétions $\Delta 69-70$ HV et $\Delta 144$ Y ; N501Y, D614G, A570D, P681H, T716I, S982A et D1118H. De plus, quatre des sept substitutions de la protéine de pointe se sont produites au niveau du site d'interaction intermoléculaire, ce qui a permis de distinguer B.1.1.7 de la souche progénitrice. Selon le CDC, les mutations E484K, S494P et K1191N sont également présentes mais ne se trouvent que dans certaines séquences. Les mutations N501Y, P681H, A570D, D614G, S982A, $\Delta 144$ Y et $\Delta 69-70$ HV sont liées à l'augmentation de l'affinité de liaison, de l'entrée dans les cellules, de l'infectivité et de la neutralisation qui est caractéristique du VOC [246].

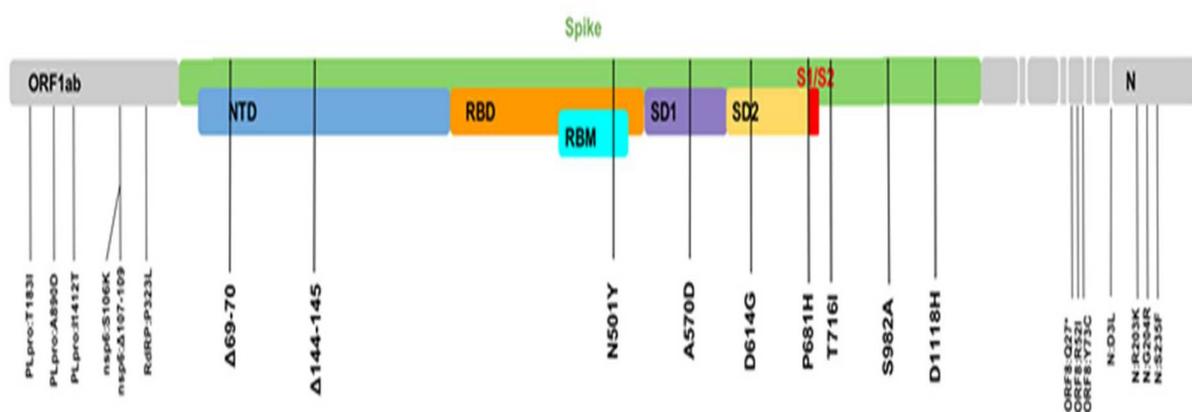


Figure 30: Mutations caractéristiques du variant préoccupant B.1.1.7 [247].

1.2. Caractères épidémiologiques :

1.2.1. Transmission :

La propagation rapide du B.1.1.7 suggère qu'il se transmet plus efficacement d'une personne à l'autre que la lignée précédente du SARS-CoV-2. En effet, en utilisant une variété d'approches de modélisation statistique et dynamique, Davies et ses collègues ont estimé que ce variant a un nombre de reproduction de 43 à 90 % (intervalle de crédibilité à 95 %, 38 à 130 %) plus élevé que les variants préexistants [246].

Par l'analyse phylodynamique des séquences du génome entier provenant des tests de dépistage du SARS-CoV-2 en Angleterre, échantillonnés jusqu'au 6 décembre 2020, Érik Volz et ses collègues ont signalé que la taille effective de la population de VOC 202012/01 a augmenté à un taux relativement stable de 58 % par semaine du 20 septembre au 6 décembre, correspondant à un nombre de reproduction de 1,59. De plus, l'analyse régionale des génomes de quatre régions compte plus de cinquante séquences, Kent (n = 701), Grand Londres (n = 606), Essex (n = 131) et Norfolk (n = 81), a indiqué des taux de croissance allant de 58% à 92% par semaine, correspondant à des nombres de reproduction entre 1,56 et 1,95 [248].

En plus, la détection de charges virales plus élevées dans les voies respiratoires supérieures des individus infectés par le variant Alpha, par rapport à ceux ayant des variants préexistants pourraient contribuer à la transmissibilité accrue du variant B.1.1.7 [249].

1.2.2. Facteurs favorisants :

L'apparition et la gravité de la COVID-19 ont été liées à des comorbidités telles que le diabète, l'hypertension ou l'obésité. Cependant, au cours de leur étude, Johan Courjon et ses collègues ont décrit les caractéristiques de tous les patients COVID-19 admis au service des urgences (n = 1247), et ceux hospitalisés dans le service des maladies infectieuses ou dans les unités de soins intensifs (n = 232), pendant l'émergence du nouveau variant Alpha. Tenant compte que le B.1.1.7 représentant 59% du dépistage PCR réalisé, le taux de patients de plus de 65 ans admis aux urgences est passé de 63 à 50 % (p = 0,001). L'âge moyen des patients hospitalisés dans le service des maladies infectieuses a diminué de 70,7 à 59,2 ans (p < 0,001), tandis que la proportion de patients sans comorbidité a augmenté de 16 à 42 % (p = 0,007). La propagation de ce variant affecte des patients plus jeunes et en meilleure santé [250].

1.2.3. Durée d'incubation :

La période d'incubation du variant B.1.1.7 est plus courte que celle des autres souches. En effet, Yoshito Homma et ses collègues ont réalisé une étude observationnelle rétrospective, qui a recruté des patients présentant une nouvelle infection symptomatique à coronavirus causée par le variant B.1.1.7 (30 cas, dont l'âge moyen était de 32,4 ans) et des patients infectés par d'autres souches du SARS-CoV-2 (42 cas, avec un âge moyen de 56,2 ans). Ces patients ont été admis entre le 1er mars 2020 et le 31 janvier 2021, dans l'un des deux établissements médicaux de la préfecture d'Ehime, au Japon. Pour examiner la relation entre la période d'incubation du variant B.1.1.7 et celles des autres souches, les chercheurs ont utilisé l'analyse de régression de Poisson. L'analyse a montré que la période d'incubation moyenne (médiane) du B.1.1.7 était de 3,53 (3,0) jours, tandis qu'elle est de 5,71 (5,0) jours pour les souches préexistantes à cette date. Ainsi, l'analyse de régression de Poisson a montré que la période d'incubation du variant B.1.1.7 était 0,66 fois plus courte que celle des autres souches (intervalle de confiance à 95 % de 0,38 à 0,71) [251].

1.2.4. Estimation de la mortalité :

Afin d'estimer le taux de létalité, Robert Challen et ses collègues ont mené une étude au Royaume-Uni, qui a inclus 54 906 paires appariées de participants qui ont été testés positifs pour le SARS-CoV-2 entre le 1er octobre 2020 et le 29 janvier 2021, suivis jusqu'au 12 février 2021. Les participants ont été appariés sur l'âge, le sexe, l'origine ethnique, et ne différaient que par la nature du variant détecté. Les résultats ont rapporté que le risque relatif de mortalité associé à une infection par le B.1.1.7 par rapport à une infection par des variants précédemment en circulation était de 1,64 (intervalle de confiance à 95 % de 1,32 à 2,04) chez les patients testés positifs pour la COVID-19 dans la communauté. Dans ce groupe, cela représente une augmentation des décès de 2,5 à 4,1 pour 1000 cas détectés. Ainsi, la probabilité que le risque de mortalité soit augmenté par une infection par le VOC 202012/01 est élevée. Si ce résultat est généralisable à d'autres populations, l'infection par le B.1.1.7 a le potentiel d'entraîner une mortalité supplémentaire importante par rapport aux variants précédemment en circulation [252].

1.2.5. Répartition géographique :

1.2.5.1. Distribution mondiale :

Après sa détection pour la première fois dans les données génomiques du Consortium Britannique de Veille Génomique de la COVID-19 dans le Kent, le 20 septembre 2020, la lignée B.1.1.7 du SARS-CoV-2 s'est rapidement développée à travers le Royaume-Uni en fin 2020 et s'est ensuite propagée à l'échelle mondiale (figure 31). Au 19 janvier 2021, le B.1.1.7 avait atteint tous les comtés du Pays de Galles, d'Écosse, d'Irlande du Nord et d'Angleterre sauf cinq. Des restrictions sur les voyages internationaux ont été adoptées pour contenir sa propagation ; cependant, la surveillance génomique a depuis détecté la présence et la croissance de la lignée dans de nombreux pays du monde [253].

Depuis son identification et jusqu'au 11 février 2021, environ 57 400 cas d'infection au variant Alpha ont été identifiés dans 83 pays. Il a rapidement devenue le variant prédominant en Angleterre, où les autorités de santé publique ont recensé 55 922 cas probables ou confirmés jusqu'au 10 février 2021. Outre le Royaume-Uni, la transmission communautaire du B.1.1.7 a été observée dans de nombreux pays dont les États-Unis, où il est devenu le variant prédominant en mars 2021, en plus de sa grande dissémination au Danemark, Canada, les Pays-Bas, la Belgique, le Brésil, l'Irlande, le Portugal et la Slovaquie (figure 31) [254].

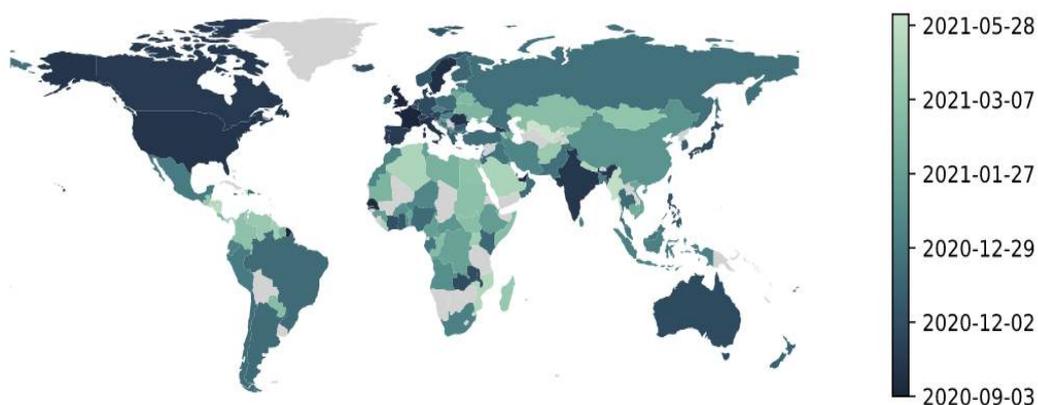


Figure 31: Carte schématique montrant la date de la première détection de séquence dans chaque pays contenant le variant B.1.1.7. Les pays les plus sombres ont des dates de premier échantillon plus anciennes [255].

Selon les données épidémiologique mondiale du 03 avril 2022, le variant Alpha a été séquencé 1 170 398 fois, dans 186 pays. La majorité des séquences ont été signalés au Royaume-Uni avec 275 419 cas, 243 872 cas aux États-Unis d'Amérique, 103 794 cas en Allemagne, 68 486 cas au Suède, 63 760 cas au Danemark, 52 146 cas au Japon, 44 716 cas au Canada, 35 226 cas en France, 30 212 cas au Pays-Bas et 22 959 cas en Italie (figure 32) [256].

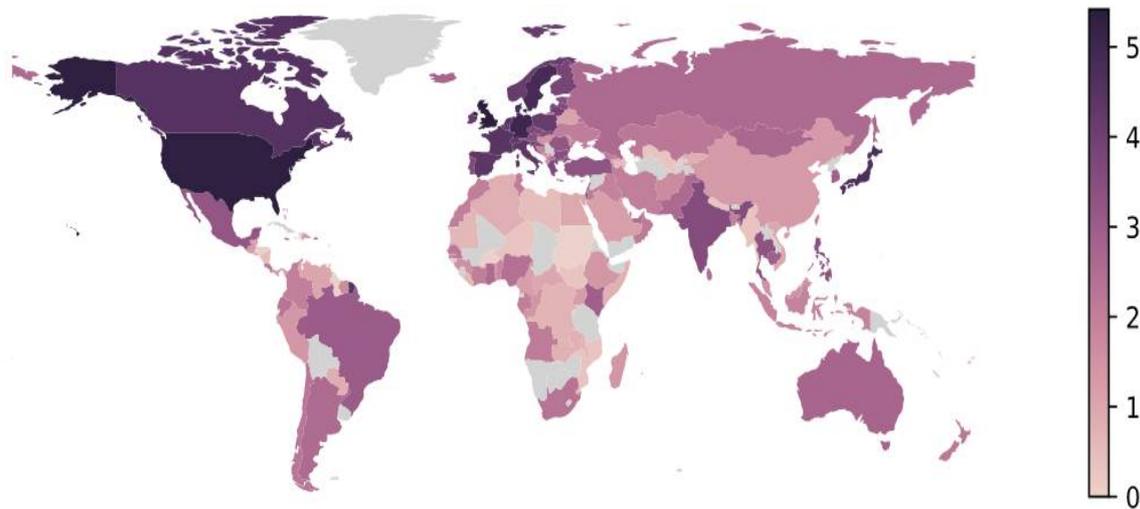


Figure 32: Carte montrant le nombre de séquences enregistrées du variant B.1.1.7 dans chaque pays, jusqu'au 03 avril 2022. Les pays avec plus de séquences sont affichés avec des couleurs plus foncées [255].

1.2.5.2. Situation du Maroc :

Au Maroc, le ministère de la santé a signalé la détection du premier cas du variant Alpha le 18 janvier 2021. Il s'agit d'un marocain arrivé d'Irlande sur un navire qui a pris son départ de Marseille. Le 5 avril 2021, le Consortium National de Veille Génomique du SARS-CoV-2 a confirmé la circulation du variant Alpha et sa propagation dans 7 régions du royaume. En effet, le criblage et le séquençage des tests positifs a permis la confirmation de la présence de mutations signatures du variant B.1.1.7 ; jusqu'au 3 avril 2022, 153 cas du variant B.1.1.7 ont été confirmés au Maroc [256,257].

1.3. Physiopathologie :

L'émergence de nouveaux variants suscite des inquiétudes au niveau mondial en raison de leur forte transmissibilité. L'ampleur des mutations dans le gène de pointe et les délétions récurrentes dans le NTD confèrent une résistance aux anticorps neutralisants, ce qui entraîne une pression sélective et un changement antigénique, ruinant la protection fournie par les thérapies à base d'AcM et les vaccins, conduisant ainsi à une évolution convergente. La pression sélective a probablement conduit à des variants présentant des avantages en termes d'infection, d'efficacité de transmission et de réplication. Comme le montre une étude, l'évasion potentielle des anticorps peut être due à un sous-produit de la pression immunitaire chez un individu au cours d'une infection chronique à SARS-CoV-2 [246].

L'évolution convergente se produit pour échapper à la pression sélective commune, comme le démontre une transmission communautaire où l'analyse phylogénétique a révélé des branches distinctes indépendantes d'origines diverses. Bien que le SARS-CoV-2 code pour une exoribonucléase ayant une fonction de relecture pendant la réplication, le virus continue de présenter des mutations dans son génome [246]. Ces mutations ont un impact sur le SARS-CoV-2 en termes d'affinité de liaison, d'entrée dans les cellules, d'infectiosité et de neutralisation.

1.3.1 Impact des mutations sur l'affinité de liaison (N501Y, E484K)

Le variant B.1.1.7 présente des mutations dans l'RBD qui ont un impact sur l'interaction avec les récepteurs ACE2 et les anticorps neutralisants. Par rapport à la souche progénitrice, l'affinité de liaison du B.1.1.7 à l'ACE2 est multipliée par 7 [258].

En termes d'affinité de liaison, l'acquisition de la mutation N501Y au niveau du RBD entraîne une augmentation de 10 fois de l'affinité de liaison à ACE2, qui est due à des interactions aromatiques solides d'empilement π entre Y41 (Tyr41) et Y501 (Tyr501), ainsi qu'à la formation de deux liaisons hydrogène avec K353 (Lys353) et D38 (Asp38) [259]. Cela stabilise K353 sur l'ACE2, une position qui permet de différencier le SARS-CoV-2 du SARS-CoV et qui permet une plus grande affinité de liaison à l'ACE2 [260]. De plus, Y501 déstabilise la conformation descendante des RBD, renforçant l'effet de la mutation D614G des RBD plus ouverts [261]. Cependant, la liaison hydrogène entre le résidu Y501 et D38 ne s'applique qu'à B.1.1.7 et B.1.351 [262].

Comme la mutation N501Y permet une affinité accrue pour l'ACE2, elle pourrait également être la cause d'une transmissibilité accrue de B.1.1.7 [246]. Néanmoins, il a également été proposé que la mutation N501Y n'opère pas seule en termes d'augmentation de la transmissibilité, car la mutation N501Y est observée dans d'autres variants qui ne se propagent pas plus rapidement [263].

En plus, une mutation en position E484 (Glu484) est présente sur B.1.1.7 (E484K). En effet, E484 stabilise la conformation descendante des RBD par une interaction avec F490 et le glycanes N343 dans les RBD voisins [261]. Cependant, le mutant E484K n'a pas ces interactions, favorisant ainsi la conformation montée des RBD en raison des mouvements de S1[264]. Dans les isolats naturels du SARS-CoV-2, la mutation E484K a des effets neutres à légèrement avantageux sur l'affinité des RBD pour l'ACE2 [265]. En ce qui concerne la souche progénitrice et le B.1.1.7 qui présente une mutation E484K, le résidu E484 interagit avec le résidu K31 (Lys31), point chaud de l'interaction de l'ACE2, en rompant la liaison électrostatique, ce qui augmente modérément l'affinité de liaison de RBD pour l'ACE2 [266].

1.3.2. Effet des mutations sur l'entrée et l'infectivité des cellules (Δ 69–70, A570D, S982A, D614G, P681H)

En ce qui concerne l'infectivité du B.1.1.7, la délétion Δ 69–70 dans la protéine de pointe est préoccupante, car elle est apparue indépendamment dans quelques lignées [246]. Davies et ses collègues ont révélé qu'avec la mutation N501Y maintenue et Δ 69–70 inversée, les virus pseudotypés perdaient une infectivité considérable [267]. De plus, la délétion Δ 69–70 pourrait doubler l'infectiosité au cours d'un seul cycle d'infection. Ainsi, les résultats prouvent que Δ 69–70 affecte l'augmentation de l'infectiosité du variant Alpha [246].

En ce qui concerne l'effet de la mutation de la protéine de pointe sur la fusion cellulaire, une étude a montré que par rapport à l'isolat progéniteur avec la mutation D614G, B.1.1.7 a une efficacité similaire dans la fusion cellulaire [268].

Il existe trois mutations évidentes de B.1.1.7 sur l'interface entre les sous-unités de protomères trimériques qui diminuent l'affinité de liaison intermoléculaire. Dans la souche progénitrice, il existe des interactions intermoléculaires entre chaque chaîne de la glycoprotéine de pointe du SARS-CoV-2, aux niveaux A570, D614 et S982. En B.1.1.7, ces

acides aminés aux trois sites mentionnés subissent une substitution, ce qui entraîne un renforcement des processus dynamiques du virus, notamment le clivage de la protéine de pointe, le réarrangement structurel et le mécanisme de fusion des cellules hôtes. La substitution A570D provoque un conflit stérique avec l'amide du squelette de K964. En revanche, la substitution D614G fait en sorte que l'interface des sous-unités de la protéine de pointe forme une cavité distinctive, tandis que la substitution S982A manque de potentiel de liaison hydrogène intermoléculaire entre les sous-unités de la protéine de pointe à cet endroit. Ainsi, les chercheurs ont proposé que la mutation dans B.1.1.7 augmente l'affinité du SARS-CoV-2 pour l'ACE2 et que les substitutions d'A570D, D614G et S982A améliorent probablement le mécanisme de fusion virale dynamique par une réduction de la stabilité intermoléculaire des sous-unités de la protéine S [269].

Sans oublier l'impact de la mutation D614G, responsable d'une infectiosité accrue et d'une efficacité de transmission supérieure à celle du virus ancestral (voir : II. Emergence de la mutation D614G). Il a également été démontré que la mutation D614G améliore l'efficacité du clivage, en remplaçant la diversité conformationnelle des pointes [270].

La mutation de la position P681 contribue également à la transmission et à l'infection du SARS-CoV-2. En effet, cette mutation se situe à l'extérieur du RBD, mais à l'intérieur de la pointe et est adjacente au site de clivage de la furine S1/S2 [266]. Le site de clivage de la furine S1/S2 du SARS-CoV-2 n'est pas détecté chez les coronavirus étroitement apparentés. Il a été démontré qu'il favorise l'entrée dans les cellules épithéliales respiratoires et la transmission dans des modèles animaux [246]. Par ailleurs, une étude a révélé qu'en ce qui concerne B.1.1.7, au site 681, le clivage de la furine S1/S2 endosomale et d'autres protéases se produit dans un environnement acide, formant une histidine protonée et affectant la vitesse de clivage. Le clivage 681 se produit sous la médiation des domaines heptade répétés de la sous-unité S2, ce qui entraîne un réarrangement structurel et la fusion de la cellule hôte, permettant l'entrée dans la cellule [269]. Cependant, une autre étude indique que, bien que cette mutation entraîne une légère augmentation du clivage S1/S2, elle n'affecte pas de manière significative l'aptitude virale [246].

En conclusion, le variant B.1.1.7 semble avoir une plus grande infectiosité que la souche progénitrice et avoir peut-être une entrée cellulaire améliorée.

1.3.3. Impact des mutations dans le RBD sur la liaison et la neutralisation du plasma (N501Y, E484K)

La contribution des anticorps se liant à RBD à la neutralisation du plasma est essentielle. Les anticorps se liant à RBD représentent une quantité relativement modérée de tous les anticorps IgG plasmatiques se liant aux pointes chez les patients infectés naturellement. Ceci est conforme aux études montrant que <50% des anticorps monoclonaux et des lymphocytes B réagissant aux pointes se lient au RBD [246,271].

La substitution d'acides aminés dans le RBD (N501Y, E484K) modifie les surfaces antigéniques de la protéine de pointe, entraînant une résistance presque totale à la neutralisation par des anticorps monoclonaux spécifiques et des anticorps polyclonaux. Bien que ces mutations soient nominaleme nt dans des épitopes différents, leur nature chevauchante peut leur permettre d'être suffisamment proches pour influencer directement la liaison de n'importe quel anticorps. De plus, des effets allostériques peuvent être présents, permettant aux effets de s'étendre sur une certaine distance [246].

Le résidu 501 est situé en dehors des principaux groupes d'épitopes neutralisants dans le RBD. La mutation de l'asparagine en tyrosine ne provoque aucun changement de conformation généralisé. Par conséquent, il ne devrait y avoir que des effets minimes sur la neutralisation des anticorps se liant au RBD contre le B.1.1.7. Malgré cela, la mutation de N501Y peut encore contribuer à l'échappement de certains anticorps neutralisants de classe 1. Greaney et al ont constaté que les mutations de N501 aient un effet modeste sur la liaison de quelques AcM [272]. Cela pourrait s'expliquer par le fait que N501Y est positionné au bord de l'interface entre la protéine ACE2 et la protéine de pointe. La reconnaissance des peptides du SARS-CoV-2 par les lymphocytes T se fait sous la forme de multiples molécules HLA, ce qui n'affecte probablement pas de façon radicale la fonction globale de la réactivité des cellules T polyclonales [269].

La mutation de l'E484 a un impact sur la résistance aux anticorps de B.1.1.7+E484K. Par rapport à la protéine de pointe précédente (D614G), il a été démontré que la mutation E484K présente dans les protéines de pointe, entraîne une résistance partielle à la neutralisation [246,273]. De plus, les mutations E484K entraînent généralement les réductions les plus importantes de la liaison et de la neutralisation. Cela pourrait être dû au fait que les anticorps utilisant les gènes germinales de la chaîne lourde, communs aux anticorps anti-RBD (IGHV3-66 et IGHV3-53) ciblent souvent E484 [274]. Une étude a montré que la mutation E484K entraîne une résistance aux anticorps neutralisants dans les sérums de classe 2 et de convalescence ; par conséquent, E484K pourrait être un épitope neutralisant dominant [246]. Bien que certains plasmas ne soient pas affectés par la mutation en E484, de nombreuses expériences ont montré qu'elle réduit de plus de 10 fois le pouvoir de neutralisation de certains plasmas humains. Selon Greaney et ses collègues, les titres de neutralisation de plusieurs plasmas sont réduits contre les virus pseudotypés avec des mutations E484. Néanmoins, une seule mutation ne peut pas annuler la neutralisation des échantillons de plasma, car des mutations sur d'autres épitopes d'anticorps plasmatiques peuvent également contribuer aux impacts antigéniques [246,274,275].

1.3.4. Impact des suppressions dans le NTD ($\Delta 69-70$, suppression $\Delta Y144$)

Des délétions récurrentes dans le NTD ont provoqué une résistance aux anticorps neutralisants, entraînant une pression sélective et un changement antigénique. Ainsi, en plus du RBD, les anticorps peuvent agir sur d'autres épitopes, comme le montrent les effets de la neutralisation des anticorps plasmatiques dus aux mutations et aux délétions dans le NTD [246]. En ce qui concerne la NTD, B.1.1.7 présente les délétions $\Delta 69-70$ et $\Delta 144$. Dans une étude, Wang et ses collègues ont démontré que B.1.1.7 est résistant à la neutralisation par des anticorps monoclonaux dirigés contre le supersite NTD [273]. Ainsi, la délétion $\Delta Y144$ montre une perte de capacité de liaison avec les anticorps neutralisants. Deux études ont montré que la délétion $\Delta Y144$ dans la boucle N3 du supersite confère au B.1.1.7 une résistance à une majorité d'AcM dirigés contre les NTD [269,273].

1.4. Tableau clinique :

Le variant B.1.1.7 n'est pas associée à des changements dans les symptômes signalés de la COVID-19, ni leur durée. La proportion de patients atteints d'une maladie asymptomatique n'a pas changé de manière significative, à mesure que le B.1.1.7 augmentait en prévalence. De plus, les symptômes moins susceptibles être observés chez les personnes infectées par B.1.1.7 étaient une perte d'odorat et de goût. Les symptômes fréquemment signalés comprenaient la toux, le mal de gorge, la myalgie et la fatigue [276]. Il n'y avait aucune preuve d'une différence dans les symptômes gastro-intestinaux, l'essoufflement ou les maux de tête [277]. D'autre part, la fréquence des réinfections n'était pas plus élevée pour le variant B.1.1.7 par rapport aux variants préexistants [276].

La proportion de patients atteints de chaque forme clinique était similaire. Dans une étude menée sur 341 patients pour lesquels des données de séquençage étaient disponibles, 198 (58 %) avaient le B.1.1.7 et 143 (42 %) avaient d'autres lignées. 339 patients (99 %) avaient des données disponibles sur le niveau de soins de l'échelle ordinale de l'OMS ou étaient décédés, dont 72 (36 %) des 198 patients infectés par le B.1.1.7 et 53 (38 %) des 141 avec des variant autres que le B.1.1.7 satisfait au résultat de maladie grave (niveau 6 de l'OMS et au-dessus ou décès). La proportion de patients au niveau 6 ou aux niveaux 7 à 9 sur l'échelle ordinale de l'OMS ou décédés était similaire : dans le groupe non B.1.1.7, 18 % (26 sur 141) étaient au niveau 6, 2 % (trois sur 141) étaient aux niveaux 7 à 9, et 17 % (24 sur 141) sont décédés ; dans le groupe atteint du B.1.1.7, 15 % (29 sur 198) étaient au niveau 6, 6 % (12 sur 198) étaient aux niveaux 7 à 9, et 16 % (31 sur 198) sont décédés [278].

1.5. Evolution et pronostic :

Pour évaluer le risque d'hospitalisation et/ou de décès lié au variant B.1.1.7 par rapport aux autres variants, de nombreuses études ont été menées. En effet, le groupe consultatif sur les menaces de virus respiratoires nouveaux et émergents du gouvernement britannique (NERVTAG), a publié un document sur le variant B.1.1.7, le 22 janvier 2021. Initialement, une étude de cohorte appariée réalisée par Public Health England sur des patients infectés par B.1.1.7 par rapport à d'autres variants a révélée l'absence de différence significative concernant le risque d'hospitalisation ou de décès (risque relatif [RR] 1,00 [IC à 95 % 0,58–

1,73]). Cependant, cette analyse ne disposait que d'un temps limité pour le suivi et la détermination des décès. Les auteurs ont ensuite pu mettre à jour la même étude de cohorte appariée avec des données supplémentaires sur les décès pour produire un RR de 1,65 (1,21–2,25). En outre, deux études indépendantes de la London School of Hygiene and Tropical Medicine et de l'Imperial Collège London (toutes deux au Royaume-Uni) ont détecté un risque relatif de décès de 1,35 (IC à 95 % 1,08–1,68), et un taux de létalité de 1,35 (1,18–1,56). Cependant, ces études de cohorte de population, basées principalement sur des tests communautaires étaient limitées par les données disponibles, avec un faible pourcentage de décès signalés, une variation potentielle dans la détermination des cas et un biais lié à la transmission [279]. D'autres mises à jour du NERVTAG comprennent une analyse qui a inclus des patients admis à l'hôpital ne montrant aucune augmentation significative de la mortalité associée à B.1.1.7. Cependant, les auteurs reconnaissent que ce résultat n'est pas incompatible avec une augmentation globale de la gravité de la maladie, et ils concluent tout de même que B.1.1.7 est susceptible d'être associée à une augmentation des hospitalisations et des décès [280].

Par ailleurs, Dan.F et ses collègues ont mené une étude qui a inclus 496 patients positifs à la PCR pour le SARS-CoV-2, sur des échantillons prélevés du 9 novembre 2020 jusqu'au 20 décembre 2020 ; 341 (69%) avaient des échantillons pouvant être séquencés. L'âge médiane des patients était de 60 ans (intervalle interquartile (IQR) : 47–75), 242 (49 %) des 496 étaient des hommes. 198 (58 %) sur 341 avaient une infection due au B.1.1.7 et 143 (42 %) avaient une infection non B.1.1.7. L'analyse n'a rapporté aucune preuve d'une association entre la maladie grave /le décès et la lignée (B.1.1.7 contre non-B.1.1.7) dans les analyses non ajustées (rapport de prévalence [PR] 0,97 [IC 95 % 0,72–1,31]), ou dans des analyses ajustées sur le sexe, l'âge, les comorbidités et l'origine ethnique (PR ajusté 1,02 [0,76–1,38]) [278].

1.6. Diagnostic paraclinique :

1.6.1. Séquençage :

1.6.1.1. Séquençage du génome entier : méthode de référence pour identifier les nouveaux variants du SARS-CoV-2

Le séquençage du génome entier est une méthode importante pour caractériser les virus génétiquement. En utilisant une approche d'amplicon en mosaïque ou un séquençage shotgun, le génome entier du virus sera séquencé et pourra être comparé à d'autres souches en circulation. Le séquençage du génome entier peut être utilisé efficacement pour détecter les VOCs, car il représente une approche impartiale, qui ne nécessite pas de connaissances préalables sur la présence de certaines mutations dans le génome viral. Il s'agit d'une méthode exigeante en ressources qui peut prendre plusieurs jours pour générer des résultats, selon le protocole [281]. L'ensemble d'amorces et le protocole basé sur les amplicons du Réseau ARTIC sont l'un des protocoles de séquençage du SARS-CoV-2 les plus utilisés. Le protocole ARTIC V3 a été rapidement adopté par des laboratoires du monde entier et a permis le dépôt d'un grand nombre de génomes presque complets dans GISAID [282].

1.6.1.2. Séquençage de Sanger ou séquençage partiel de nouvelle génération basé sur des amplicons

Le séquençage par amplicons de parties sélectionnées du génome viral par la méthode Sanger ou le séquençage de nouvelle génération sont des méthodes alternatives pour l'identification des VOCs. Ces techniques permettent de réaliser un séquençage ciblé du gène S, entier ou partiel, à l'aide d'un analyseur génétique. En effet, après l'extraction de l'ARN viral, l'ADNc sera généré par transcription inverse. Cet ADNc sera utilisé comme matrice pour amplifier une région de la pointe couvrant les mutations impliquées dans la désignation du variant à l'aide du système RT-PCR. Des protocoles pour des RT-PCR spécifiques pour les régions marqueurs de la région du gène S indicatives du 501Y.V1, suivis d'un séquençage ont été développés. La région à séquencer doit couvrir au moins l'ensemble du domaine N-terminal et du domaine de liaison aux récepteurs pour différencier de manière fiable les variants circulants. Les mutations caractéristiques du variant dans la région séquencée doivent être présentes. Idéalement, les acides aminés du gène S, entier ou partiel, devraient être

séquencés pour surveiller également le site de clivage S1/S2 et d'autres régions d'intérêt. Le variant B.1.1.7 présente des profils de mutation variables, il est donc recommandé d'utiliser l'ensemble minimum : $\Delta 69-70\text{HV}$, $\Delta 144\text{Y}$, N501Y et A570D [281].

1.6.2. Tests de dépistage et de diagnostic du VOC connu

1.6.2.1. Tests RT-PCR et échec de la cible du gène S

Pour le B.1.1.7, un résultat négatif ou un résultat positif nettement plus faible du gène S dans les tests RT-PCR, avec des résultats positifs pour les autres cibles, a été utilisé comme indicateur ou méthode de dépistage pour identifier ce variant. Le signal plus faible ou l'échec complet de la cible du gène S est causé par une délétion en nt207-212 dans le gène respectif. Le variant B.1.1.7 donne un signal positif dans les RT-PCR ciblées sur l'ORF1 et le gène N, mais pas dans la RT-PCR basée sur le gène S, et est donc appelé échec de la cible du gène S ; ce schéma peut être utilisé comme un indicateur de la circulation potentielle du 501Y.V1. En revanche, cet échec de cible du gène S (SGTF) dans les tests PCR n'est pas exclusive au variant Alpha et il identifiera également d'autres variants (non VOC) sans pouvoir les différencier, tandis qu'elle échouera également à détecter d'autres VOC. Cette stratégie doit être utilisée de préférence lorsque la prévalence du VOC est déjà élevée dans le contexte. La confirmation de la présence de la délétion aux nucléotides 207-212 par séquençage est recommandée au moins pour un sous-ensemble d'échantillons, en particulier dans un contexte de faible prévalence. Cependant, dans les régions où circulent d'autres variants présentant la même délétion mais pas de VOC, le séquençage de toutes les défaillances de la cible du gène S est nécessaire [281].

1.6.2.2. RT-PCR multiplex, y compris l'échec de la cible du gène S

Avec un dispositif RT-PCR en temps réel à canaux multiples, les tests normaux de la cible E et/ou N et/ou ORF-1 peuvent être combinés avec la cible du gène S, de sorte que le dépistage du VOC puisse être intégré à la routine normale, en une seule opération. De nombreux tests commerciaux ont été développés (PlexPrime SARS-CoV-2 Alpha/Bêta/Gamma, Allplex SARS-CoV-2...) dans l'attention d'identifier rapidement les variants. Dans l'ensemble, ces tests détectent le B.1.1.7 par dépistage de l'enveloppe, la nucléoprotéine, la RdRp et le gène S ainsi que les mutations du S (l'une des suppressions HV69/70, suppression Y144, N501Y et P681H) [283].

1.6.2.3. Dépistage des polymorphismes de nucléotides simples par RT-PCR spécifique en temps réel et analyse de la courbe de fusion.

Le dépistage des substitutions d'acides aminés spécifiques du VOC peut être effectué à l'aide d'un test RT-PCR spécifique, ciblant les polymorphismes de nucléotides simples (SNP) pour dépister, par exemple, les mutations N501Y et HV69-70del du pic, présentes dans le B.1.1.7. Cette méthode permet une estimation rapide (il s'agit d'un test <1h) de la prévalence des mutations spécifiques aux variants dans la communauté. Il convient de noter qu'il existe des lignées N501Y qui ne sont pas des VOCs, qui co-circulent, et donc la vérification d'au moins un sous-ensemble d'échantillons devrait être effectuée en utilisant le séquençage. Certaines plateformes de PCR en temps réel permettent l'analyse de la courbe de fusion. Des tests commerciaux ont été développés pour utiliser cette méthode de génotypage afin d'identifier des substitutions d'acides aminés spécifiques, telles que HV69-70del, N501Y, A570D, D614G ou P681H [281].

1.6.2.4. Tests de détection rapide d'antigènes

Les tests rapides de détection de l'antigène peuvent contribuer à la capacité globale de dépistage de la COVID-19, offrant des avantages en termes de délais d'exécution plus courts et de coûts réduits, notamment dans les situations où la capacité de dépistage par RT-PCR est limitée, bien que leur sensibilité soit généralement inférieure à celle de la RT-PCR. Les tests antigéniques rapides peuvent détecter la présence du SARS-CoV-2 (y compris les virus variants), mais ne peuvent pas identifier/différencier le type de VOC ; ils peuvent contribuer à réduire la poursuite de la transmission par une détection précoce des cas hautement infectieux, permettant de commencer rapidement la recherche des contacts. Le Royaume-Uni a évalué cinq tests antigéniques rapides (ciblant la protéine de la nucléocapside) qui ont tous détecté le B.1.1.7 [281].

1.7. Traitement :

Le B.1.1.7 est réfractaire à la neutralisation par la plupart des anticorps monoclonaux contre le domaine N-terminal de la protéine de pointe et est relativement résistant à quelques anticorps monoclonaux contre le domaine de liaison au récepteur [273].

L'**AZD7442** qui est la combinaison de deux AcM humains (**cilgavimab/tixagevimab**) initialement isolés de patients convalescents après une infection par le SARS-CoV-2 et plus tard conçus pour être des molécules IgG à action prolongée. Les AcM, COV2-2130 (AZD1061/cilgavimab) et COV2-2196 (AZD8895/tixagevimab), reconnaissent et se lient simultanément à deux épitopes distincts non chevauchants sur le RBD du virus dans la configuration « up ». Il a été signalé que la combinaison de COV2-2130 et COV2-2196 peut neutraliser le variant B.1.1.7 [284]. De plus, le **sotrovimab** et le **lenzilumab** se sont avérés efficaces contre le variant B.1.1.7. Ainsi, le **bamlanivimab** et l'**étésevimab** conservent conjointement une activité neutralisante contre les formes Alpha [285]. Par ailleurs, il a été rapporté que le variant Alpha n'est pas réfractaire à l'activité neutralisante du **casirivimab** et de l'**imdevimab** [284].

D'autre part, ce variant n'est pas plus résistant au plasma d'individus guéris de la COVID-19 ou au sérum d'individus vaccinés contre le SARS-CoV-2. Dans une étude, P Wang et ses collègues ont analysé l'activité neutralisante des plasmas de 20 patients en convalescence de la COVID-19, plus d'un mois après une infection documentée par le SARS-CoV-2. Chaque échantillon de plasma a été testé pour la neutralisation contre B.1.1.7 et souche originale du virus. Les résultats ont montré que les échantillons de plasma ont maintenu leur activité contre B.1.1.7 [273]. Dans une autre étude, le variant Alpha a été comparé au variant D614G dans des tests de neutralisation avec des échantillons de sérum de 15 personnes convalescentes de la COVID-19, 40 receveurs du vaccin Moderna ARNm-1273 et 28 receveurs du vaccin Novavax à base de nanoparticules de protéines de pointe NVX-CoV2373 (2 semaines après la deuxième inoculation). Le variant B.1.1.7 a été neutralisé par tous les sérums vaccinaux, bien qu'avec une sensibilité légèrement diminuée par rapport au variant D614G. Une légère diminution de la sensibilité à la neutralisation a également été observée avec les sérums de convalescence, mais pas dans la même mesure observée avec les sérums vaccinaux [286].

1.8. Vaccination :

L'efficacité du ChAdOx1 nCoV-19 contre le variant B.1.1.7 a été signalée comme étant équivalente à l'efficacité du vaccin contre d'autres lignées [287]. De même, les vaccins contre

le SARS-CoV-2 à base d'ARNm de Moderna et de Pfizer-BioNTech suscitent des réponses d'anticorps contre le RBD, qui est la principale cible des anticorps neutralisants, d'une manière qui ressemblait à l'infection naturelle. Cependant, l'étude a en outre montré que les variants porteurs des mutations E484K et N501Y, tels que le B.1.1.7 peuvent réduire le pouvoir de neutralisation du plasma vaccinal. Par conséquent, une surveillance étroite de la protéine S doit avoir lieu au fur et à mesure de la mutation du virus pour s'assurer de l'efficacité des vaccins autorisés. En outre, les vaccins contre la COVID-19 doivent être mis à jour régulièrement et l'immunité doit être surveillée pour compenser l'évolution virale pouvant résulter des mutations [288]. Le tableau ci-dessous rassemble les résultats concernant l'impact du variant B.1.1.7 sur l'efficacité des vaccins anti-COVID-19.

Tableau XII: Efficacité des vaccins Anti-COVID-19 contre le variant B.1.1.7 [289].

Compagnie	Efficacité vaccinale globale contre le SRAS-CoV-2' (IC à 95%)	Efficacité vaccinale contre le variant B.1.1.7 (IC à 95%)	
	Essai clinique	Essai en laboratoire	Essai clinique
Pfizer-BioNTech	95 % (90-98) Sites : États-Unis, Argentine, Brésil, Afrique du Sud, Allemagne et Turquie	Sensibilité équivalente à la neutralisation par des anticorps	n. d.
Moderna	94 % (89-97) Site : États-Unis	Sensibilité équivalente à la neutralisation par des anticorps	n. d.
Novavax	89 % (75-95) Site : Royaume-Uni	Sensibilité équivalente à la neutralisation par des anticorps	86 % Site : Royaume-Uni
	96 % en excluant B.1.1.7 Site : Royaume-Uni		
Janssen	66 % Sites : États-Unis, Amérique du Sud et Afrique du Sud	n. d.	n. d.
	72 % Site : États-Unis		
Oxford-AstraZeneca	70 % (55-81) Sites : Royaume-Uni et Brésil (mais en excluant l'Afrique du Sud)	n. d.	75 % (42-89) Site : Royaume-Uni
	84 % (71-91) en excluant B.1.1.7 Sites : Royaume-Uni et Brésil (mais excluant l'Afrique du Sud)		

n. d : non déterminé ou résultats non publiés.

2. Variant Bêta (B.1.351 et ses sous lignées)

Désigné le 18 décembre 2020 comme variant préoccupant, le variant Bêta a été séquencé pour la première fois en mai 2020, en Afrique du Sud. Aussi connu sous le nom de VOC 202012/02, B.1.351 selon la phylogénie PANGOLIN, clade GH/501Y.V2 GISAID et clade 20H (V2) Nextstrain. En plus du lignage B.1.351 ce variant désigne également les sous-lignages B.1.351.1, B.1.351.2 et B.1.351.3 [244].

2.1. Caractère virologique :

Le VOC 202012/02 est défini par 18 mutations d'acides aminés (figure 33) dont sept sont localisées sur la protéine S, ainsi que trois délétions dans la protéine de pointe [290]. En effet, le variant Bêta possède dix mutations dans sa protéine de pointe y compris 3 mutations RBD à N501Y, E484K, K417N, délétions L242–244, ainsi que les mutations L18F, D80A, D215G, D614G, A701V et R246I [246].

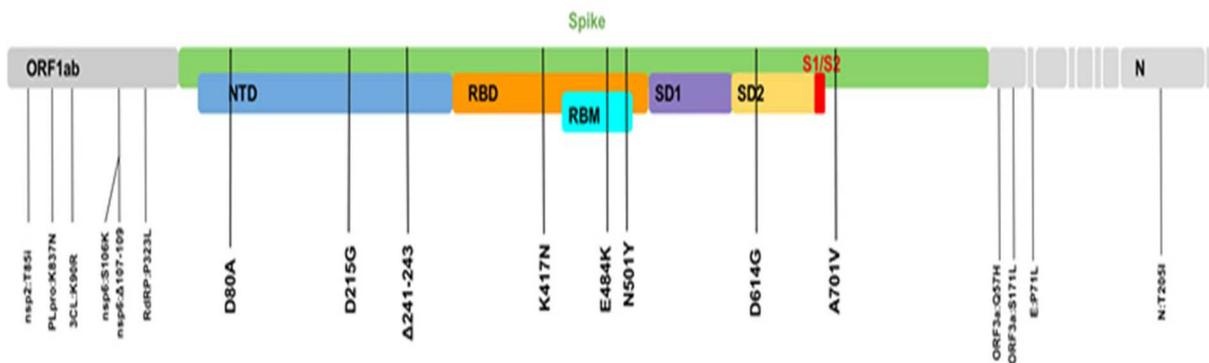


Figure 33: Mutations caractéristiques du variant préoccupant B.1.351 du SARS-CoV-2 [247].

2.2. Caractères épidémiologiques :

2.2.1. Transmission :

Le variant B.1.351 a déplacé en quelques semaines d'autres lignées en circulation dans certains pays. En effet, Le variant Bêta s'est propagé rapidement en Afrique du Sud, il a atteint 100 000 cas environ 50 % plus rapidement que lors de la deuxième vague (54 contre 107 jours) [291]. De plus, d'autres études ont estimés que ce variant serait 1,5 fois (IC à 95 %, 1,2-2,1) plus transmissible que les variants préexistants en Afrique du Sud [292].

Par ailleurs, malgré les différences entre les pays, l'analyse de Finlay Campbell et ses collègues portant sur 1 722 652 séquences de SARS-CoV-2, téléchargées dans la base de données HCoV-19 de la GISAID a montré une augmentation statistiquement significative du taux de reproduction effectif moyen regroupé du B.1.351 par rapport aux non-VOC/VOI à 25 % (IC à 95 % : 20-30) [293]. De plus, tel que le B.1.1.7 des études ont signalé la détection de charges virales plus élevées dans les voies respiratoires supérieures des sujets infectés par le variant B.1.351 par rapport à ceux ayant des variants préexistants, ce qui peut conférer une transmissibilité accrue [294].

2.2.2. Facteurs favorisants :

B.1.351 s'est rapidement répandu dans trois provinces d'Afrique du Sud fin 2020. Les conditions environnementales ont un impact sur la propagation d'un agent pathogène. En effet, la densité de population, le climat et les facteurs liés à l'hôte tels que l'immunosuppression peuvent affecter l'infection, la transmission et la pression sélective pour l'émergence de mutations [295]. Jeong Gi et ses collègues ont examiné la stabilité thermique et le taux de réplication de quatre VOC (Alpha, Bêta, Gamma et Delta). Parmi ces VOC, le variant Bêta était le plus stable à 4, 24 et 37 °C, avec une demi-vie environ deux fois plus élevée que celle du Gamma ou du Delta [296].

2.2.3. Durée d'incubation :

Pour estimer la période d'incubation du B.1.351, deux études françaises ont été réalisées. Dans la première étude, la période d'incubation a pu être correctement documentée dans 10 cas symptomatiques confirmés ou probables, avec un temps d'incubation médian de 4,5 jours (IQR : 2-7 ; intervalle : 2-10) [297]. La deuxième est une étude cas-témoins à l'échelle nationale, qui a inclus 528 cas adultes infectés par les variants Bêta/Gamma détectés depuis l'introduction du dépistage des variants en France, en janvier 2021 jusqu'au 13 août 2021. Le temps d'incubation moyen (écart type) était de 5,1 (2,7) pour Bêta/Gamma et la médiane (IQR) était de 5 (3-7) [298].

2.2.4. Estimation de la mortalité :

Le taux de létalité associée à l'infection par ce variant était plus élevé que celui des variants qui circulaient précédemment. Dans une étude appliquée aux décès liés à la COVID-19 au Qatar, Laith J Abu-Raddad et ses collègues ont évalué la mortalité associée au deux variants Alpha et Bêta. Les résultats ont révélé que par rapport au variant Alpha, le risque de décès liés à la COVID-19 était 1,57 fois (IC à 95 % : 1,03 à 2,43 fois) plus élevés pour le variant Bêta [299].

2.2.5. Répartition géographique :

2.2.5.1. Distribution mondiale :

Ce variant a été identifié en Afrique du Sud après la première vague de la pandémie, dans une zone métropolitaine sévèrement touchée (la baie de Nelson Mandela), située sur la côte de la province du Cap oriental, au début du mois d'octobre 2020. Fin novembre 2020, il s'est propagé dans les provinces du Cap occidental et oriental et est devenu la lignée virale prédominante. Lors d'une analyse phylogéographique spatio-temporelle, Tegally H et ses collègues suggèrent que la lignée 501Y.V2 a émergé en début août, dans la baie de Nelson Mandela [300]. Il s'est rapidement propagé au Botswana en décembre 2020, ainsi qu'à plusieurs autres pays du monde dont la Suède, la Suisse, l'Écosse, l'Angleterre, la France, la Corée du Sud et l'Australie. En janvier 2021, ce variant a été répertorié dans de nombreux pays européens tels que l'Autriche, l'Allemagne, Belgique, les Pays-Bas, la Norvège, l'Irlande, le Danemark et la Finlande, ainsi que dans d'autres pays (Canada, États-Unis, Brésil, Japon, Chine, Taiwan et Zambie) [301].

Depuis son identification jusqu'au 19 janvier 2021, selon les médias et les sources officielles, environ 570 cas confirmés du variant 501Y.V2 ont été identifiés dans 23 pays, dont 447 cas en Afrique du Sud. Au niveau mondial, le Royaume-Uni a signalé 54 cas, alors que les autres cas confirmés dans les pays touchés ne dépassaient pas les 6 cas par pays [301].

Dans son rapport épidémiologique hebdomadaire du 2 février 2021, l'OMS a signalé des cas du variant 501Y.V2 dans 41 pays [302]. La (figure 34) montre les pays touchés par le variant B.1.351 selon les données épidémiologiques mondiales du 30 mai 2022.

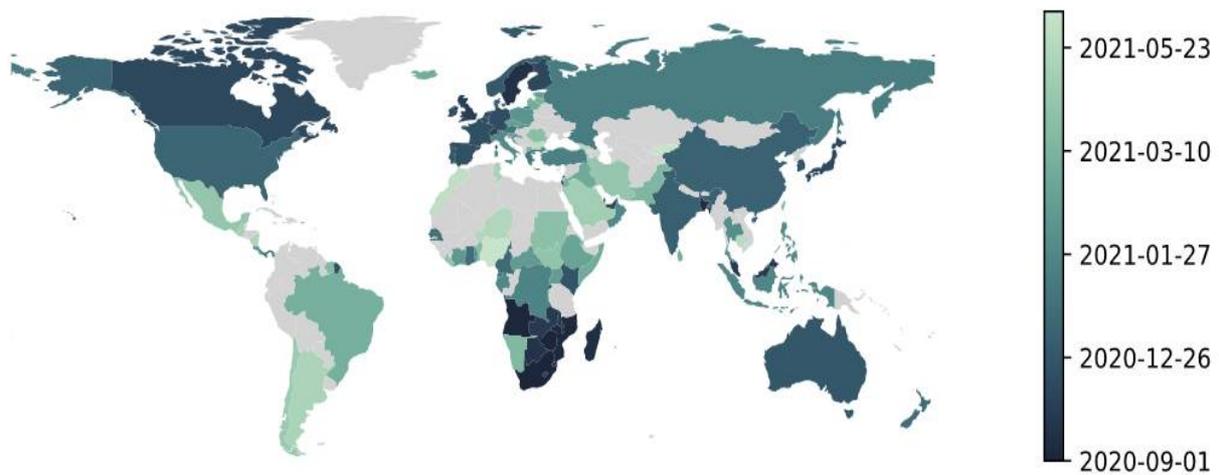


Figure 34: Carte schématique montrant la date de la première détection de séquence dans chaque pays contenant le variant B.1.351, selon les données épidémiologiques mondiales du 30 mai 2022. Les pays les plus sombres ont des dates de premier échantillon plus anciennes [303].

Selon les données épidémiologique mondiale du 19 mai 2022, le variant Bêta a été séquencé 31 774 fois, dans 121 pays. La majorité des séquences ont été signalé en Afrique du Sud avec 5900 cas, ainsi que 3016 cas au Philippines, 2763 cas aux États-Unis d'Amérique, 2548 cas au Suède, 2206 cas en Allemagne et 2104 cas en France [303]. La figure ci-dessous illustre le nombre de séquences enregistrées du variant B.1.351 dans chaque pays, jusqu'au 31 mai 2022.

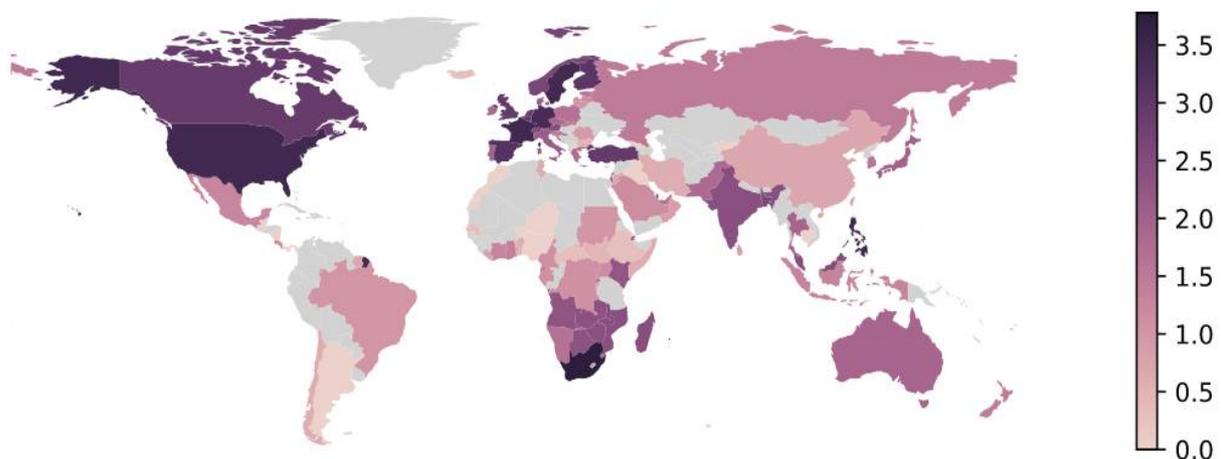


Figure 35: Carte montrant le nombre de séquences enregistrées du variant B.1.351 dans chaque pays, jusqu'au 31 mai 2022. Les pays avec plus de séquences sont affichés avec des couleurs plus foncées [303].

Dans son rapport épidémiologique hebdomadaire du 22 février 2022 sur la COVID-19, l'OMS a signalée l'absence de détection de nouvelle séquence Bêta au cours des 30 derniers jours [304].

2.2.5.2. Situation du Maroc :

Au Maroc, un seule cas du variant 501Y.V2 a été signalé au GISAID le 17 juin 2021 [256].

2.3. Physiopathologie :

Bien que le variant B.1.351 fasse surface indépendamment du B.1.1.7, ils partagent certaines similitudes. Avant l'augmentation de la dominance des souches B.1.1.7 et B.1.351 possédant à la fois 501Y et des délétions, une population considérable de mutants renferment la N501Y uniquement et des mutants de suppression du NTD uniquement a été trouvée au Royaume-Uni et en Afrique du Sud [305]. Une similitude commune aux B.1.1.7, B.1.351 est qu'ils partagent une divergence génétique significative, chacun ayant au moins huit mutations faux-sens dans la protéine de pointe [300].

Par ailleurs, les variants B.1.1.7+ E484K et B.1.351 ont 3 mutations en commun : D614G, N501Y et E484K. Comme pour le B.1.1.7+ E484K la mutation D614G augmente l'infectiosité, l'efficacité de la transmission du variant Bêta, renforce l'efficacité du clivage en remplaçant la diversité conformationnelle des pointes, ainsi qu'elle améliore son mécanisme de fusion virale dynamique en réduisant la stabilité intermoléculaire des sous-unités de protéines de pointe. De plus, la mutation N501Y au niveau du RBD lui confère aussi une meilleure affinité de liaison à l'ACE2, améliore la transmissibilité et contribue à la fuite de certains anticorps neutralisants de classe 1, sans oublier l'impact de la mutation E484K qui favorise la transmissibilité en améliorant l'affinité de liaison et provoque une résistance partielle à la neutralisation. En effet, par rapport à la souche progénitrice, l'affinité de liaison de B.1.351 à l'ACE2 est multipliée par 19 en raison des trois mutations RBD et de la D614G. Une étude a démontré qu'en plus de son effet sur la liaison avec l'ACE2 due au changement de conformation de la glycoprotéine S, la mutation E484K en combinaison avec la mutation K417N présentent une affinité plus élevée pour l'ACE2 [291,306]. Ainsi, une autre étude a

révélé que les mutants N501Y/D614G/E484K avaient une affinité de liaison accrue pour l'ACE2 par rapport à K417/D614G/N501Y ou N501Y/D614G. Cette découverte de Kim et al. montre qu'il existe une corrélation entre l'affinité accrue de E484 pour l'ACE2 et un changement de conformation significatif dans le RBM du mutant [307].

Par ailleurs, la mutation au niveau de K417 peut avoir un impact sur l'affinité de liaison de RBD-ACE2 dans B.1.351. Le résidu K417 interagit avec l'ACE2 en formant un pont salin avec le D30 (Asp30) de l'ACE2 à travers la région de contact centrale. Ce pont salin est important pour la stabilité du complexe RBD-ACE2 [308]. Cependant, K417N a une contribution défavorable à l'affinité de liaison. La distance entre ces résidus et ACE2 est grande, ayant pour résultat une interface moléculaire insignifiante. Cela conduit B.1.351 à perdre le pont salin entre la position 417 sur le progéniteur RBD et D30, car l'attraction électrostatique se forme lorsque la distance entre deux acides aminés avec des charges opposées est inférieur à 4 angstrom, l'une de l'autre [309]. Par conséquent, la mutation K417N semble avoir un impact modéré sur l'affinité de liaison de RBD-ACE2.

D'autres part, la mutation K417N arrête les interactions cruciales avec les anticorps neutralisants de classe 1 et intervient dans l'évasion immunitaire. Quelques études ont proposé que la combinaison de N501Y+E484K+K417N, trouvée dans B.1.351 pourrait entraîner une réduction plus significative de la neutralisation par rapport à l'une de ces mutations seules [246]. Bien qu'il ait été démontré que la mutation de K417N échappe à la neutralisation par certains AcM, une étude menée par Greaney et al. a montré que seuls quelques échantillons étaient modestement affectés par la liaison due à la mutation au site 417 [275].

En ce qui concerne le NTD, B.1.351 a une délétion $\Delta 242\text{-}\Delta 244$. Wang et al. ont démontré que B.1.351 est résistant à la neutralisation par AcM dirigé contre le NTD. Ils ont trouvé que $\Delta 242\text{-}\Delta 244$ et/ou R246I confèrent la résistance de B.1.351 [273].

2.4. Tableau clinique :

Il n'existe pas de preuves que le variant Bêta peut provoquer des symptômes cliniques anormaux [310]. Les cliniciens et les scientifiques travaillant en première ligne n'ont observé aucune différence de symptômes chez les personnes infectées par le nouveau variant, par rapport aux personnes infectées par d'autres variants. Ils provoquent un spectre similaire de

maladie. Les taux d'admission à l'hôpital des cas diagnostiqués et le profil clinique des patients admis étaient similaires aux variants préexistants. Cependant, Une analyse préliminaire de l'Institut national des maladies transmissibles a montré que le variant 501Y.V2 était associée à une mortalité hospitalière 20 % plus élevée lors de la deuxième vague en Afrique du Sud, par rapport à la première vague. En effet, ce résultat était principalement dû à la plus grande transmissibilité de ce variant, qui surchargeait rapidement les services de santé et compromettait ainsi l'accès rapide aux soins hospitaliers et la qualité de ces soins [291].

2.5. Evolution et pronostic :

Au moyen d'études cas-témoins appliquées à des cohortes nationales complètes de cas d'infection, de maladie et de décès dans Qatar, L.J. Abu-Raddad a étudié la gravité (hospitalisation en unité de soins COVID-19), la criticité (hospitalisation en soins intensifs) et la mortalité liés au variant Bêta. Par rapport au variant Alpha, le risque de progression vers une maladie grave était 24% plus élevé pour le variant Bêta, le risque de progression vers une maladie critique était 49% plus élevé et la probabilité de décès était 57% plus élevée. Ces résultats mettent en évidence les risques pour les systèmes de santé, en particulier pour les établissements et les ressources de soins intensifs, avec une circulation accrue de Bêta [299].

2.6. Diagnostic paraclinique :

2.6.1. Séquençage :

2.6.1.1. Séquençage du génome entier : méthode de référence pour identifier les nouveaux variants du SARS-CoV-2 :

Tel que le variant Alpha, le protocole ARTIC V3 a également permis le séquençage du génome entier du variant B.1.351 [281].

2.6.1.2. Séquençage de Sanger ou séquençage partiel de nouvelle génération basé sur des amplicons :

Le variant B.1.351 présente également des profils de mutation variables, il est donc recommandé d'utiliser l'ensemble minimum : D80A, D215G, E484K, K417N, N501Y, A701V [281].

2.6.2. Tests de dépistage et de diagnostic du VOC connu

2.6.2.1. Test RT-PCR multiplex

Contrairement au variant Alpha, les mutations présentes dans le variant Bêta n'affectent pas la performance des tests d'amplification des acides nucléiques, tel que la RT-PCR pour le dépistage des nouveaux cas du SARS-CoV-2. Dans une étude, Peñarrubia et coll. ont confirmé que la détection du SARS-CoV-2 par RT-PCR en temps réel multi-cibles peut atténuer le risque de perte de sensibilité, notamment en cas de faible charge virale dans l'échantillon initial ou de dégradation de l'ARN lors de la manipulation de l'échantillon, ou en cas de mutations du génome viral affectant l'une des régions ciblées. Ainsi, les tests RT-PCR ciblant les gènes RdRp et E, et ceux ciblant les gènes nsp2 et N sont capables de détecter le 501Y.V2 [311].

2.6.2.2. Tests de dépistage des polymorphismes mononucléotidiques

Les tests de panel de mutation TaqMan SARS-CoV-2 peuvent surveiller une ou plusieurs mutations du SARS-CoV-2, par un processus qui combine la technologie de génotypage TaqMan ciblant les SNP avec une réaction PCR en temps réel en une étape, pour détecter rapidement et efficacement les mutations dans un échantillon extrait d'ARN. Pour le B.1.351 mutations cibles qui permettent de différencier ce variant sont : E484K, D614G, A701V, N501Y, L242-244L et K417N [312].

2.6.2.3. Tests rapides d'antigéniques :

Comme les VOCs du SARS-CoV-2 se propagent rapidement dans le monde, une vérification des performances des tests antigéniques rapides face à ces VOCs est obligatoire. Les tests antigéniques rapides du SARS-CoV-2 disponibles sont basés sur la détection de la protéine de nucléocapside. Des mutations telles que N501Y (B.1.1.7/B.1.351) et la délétion H69/V70 (B.1.1.7) entraînent des altérations de la protéine de pointe, qui est actuellement moins fréquemment utilisée par ces tests. Cependant, il existe également de nombreuses mutations dans la protéine N (par exemple D3L et S235F dans B.1.1.7 et T205I dans B.1.351), qui peuvent dans certains cas altérer sa stabilité et ses propriétés immunogènes. De telles mutations de la protéine N, qui sont déjà présentes ou pourraient émerger au cours de la

pandémie, pourraient influencer les performances des tests antigéniques rapides ciblant la protéine N. Les résultats d'une analyse de laboratoire in vitro montrent que les tests antigéniques rapides étaient capables de détecter le variant B.1.351 [313].

2.7. Traitement :

Anticorps monoclonaux et plasma convalescent :

Le variant B.1.351 présente de nouveaux défis pour la thérapie à base d'anticorps monoclonaux et menace l'efficacité du plasma de convalescence. Les données in vitro montrent que le pseudovirus B.1.351 est réfractaire à la neutralisation par la plupart des AcM qui ciblent le NTD, et également à plusieurs AcM dirigé contre le RBD (y compris le **bamlanivimab** et le **casirivimab**). Bien que l'activité du casirivimab soit considérablement réduite, la combinaison **casirivimab-imdevimab** a prouvée son efficacité contre le variant Bêta [273].

B.1.351 a une réduction moyenne de 13 fois de la neutralisation par le plasma convalescent. Cette perte d'activité pourrait être largement attribuée à la mutation E484K. En effet, les mutations influencent principalement la liaison des anticorps plasmatiques à quelques motifs dominants sur le RBD. Par conséquent, la résistance relative montrée indique que la mutation E484K dans le RBM est localisée dans un épitope immunodominant [314].

2.8. Vaccination :

Le B.1.351 est résistant à la neutralisation par les anticorps générés par les vaccins de Pfizer-BioNTech ou de Moderna. Ainsi, cette diminution de l'activité neutralisante des anticorps générés a été rapportée dans de nombreuses études. Cependant, l'intensité de cette régression variait selon les études, d'une régression faible ou modérée (de 2 à 12 fois, $p < 0,05$) à une réduction élevée (75 à 97 fois ; $p < 0,001$). De plus, les autres mutations du gène S tel que D215G, D80A, L18F et la délétion L242-244 interviennent également dans la diminution de l'activité neutralisante des anticorps [289]. Le tableau ci-dessous rassemble les résultats des essais cliniques, concernant l'efficacité des vaccins contre le variant B.1.351.

Tableau XIII: Efficacité des vaccins Anti-COVID-19 contre le variant B.1.351[289].

Compagnie	Efficacité vaccinale globale contre le SRAS-CoV-2 ¹ (IC à 95%)	Efficacité vaccinale contre le variant B.1.351 (IC à 95%)	
	Essai clinique	Essai en laboratoire	Essai clinique
Pfizer-BioNTech	95 % (90-98) Sites : États-Unis, Argentine, Brésil, Afrique du Sud, Allemagne et Turquie	Résistant à la neutralisation par des anticorps	n. d.
Moderna	94 % (89-97) Site : États-Unis	Résistant à la neutralisation par des anticorps	n. d.
Novavax	89 % (75-95) Site : Royaume-Uni	n. d.	49% (6-73) tous les participants Site : Afrique du Sud
			60 % (20-80) participants VIH- Site : Afrique du sud
Janssen	66 % Sites : États-Unis, Amérique du Sud et Afrique du Sud	n. d.	57 % Site : Afrique du Sud
	72 % Site : États-Unis		
Oxford-AstraZeneca	70 % (55-81) Sites : Royaume-Uni et Brésil	n. d.	22% (-50-60) tous les cas Site : Afrique du Sud
			10% (-77-55) Site : Afrique du Sud

n. d : non déterminé ou résultats non publiés.

Par ailleurs, les études ont démontré que ces vaccins préservent leur efficacité face aux formes sévères de la maladie induite par le 501Y.V2 et permettraient, ainsi, de prévenir les hospitalisations et les décès [289].

A la lumière de ces résultats, des inquiétudes concernant les risques accrus de réinfection et de résistance à la vaccination avec ce variant font surface. De ce fait, Pfizer-BioNTech et Moderna ont réalisé des essais cliniques pour tester l'efficacité d'une troisième dose, d'un vaccin reformulé pour correspondre à la séquence de pointe du B.1.351, ou un vaccin multivalent contenant les deux séquences. Ces études ont prouvé la sécurité et la capacité d'une troisième dose à restaurer efficacement l'activité de neutralisation du sérum et à renforcer la protection contre les variants circulants préoccupants [315].

3. Variant Gamma (P.1)

La lignée Pango P.1 (anciennement connue sous le nom de B.1.1.28.1), qui est le variant Gamma selon l'étiquette de l'OMS est un descendant du B.1.1.28. Ce variant a été désigné VUI lors de la détection et, après révision, redésignée comme variant préoccupant VOC 202101/02, le 11 janvier 2021. Aussi connu sous le nom clade GR/501Y.V3 GISAID et clade 20J (V3) Nextstrain [244].

3.1. Caractère virologique :

L'analyse de séquençage a révélé que le variant GR/501Y.V3 du SARS-CoV-2 (lignée P.1) comportait 37 mutations (figure 36), dont 22 faux-sens, 10 synonymes, trois intergéniques, un décalage de cadre et une mutation dans le décalage de cadre. La protéine de pointe renferme 12 mutations faux-sens, y compris K417T, E484K, N501Y dans le RBD ; L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S dans le NTD ; D614G et H655Y à l'extrémité C de S1 ; et V1176F et T1027I en S2 [246].

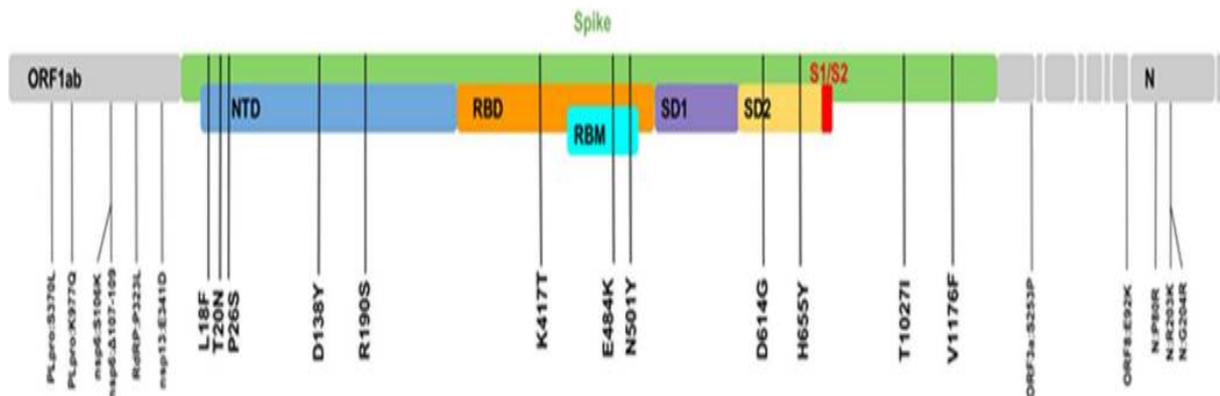


Figure 36: Mutations caractéristiques du variant préoccupant P.1 du SARS-CoV-2 [247].

3.2. Caractères épidémiologiques :

3.2.1. Transmissibilité :

Compte tenu des différences entre les pays, une analyse qui a inclus 1 722 652 séquences de SARS-CoV-2, téléchargées dans la base de données GISAID a montré une augmentation statistiquement significative du taux de reproduction effectif moyen regroupé de P.1, par rapport aux non-VOC/VOI à 38 % (IC à 95 % : 29-48) [293]. De plus, une étude

menée à Manaus, au Brésil, a estimé que la transmissibilité du P.1 est environ 2,6 fois plus élevée (IC à 95 % : 2,4 à 2,8) que les variants précédents et que sa probabilité de réinfection est de 6,4% [246]. Par ailleurs, sur la base de la méthode phylogénétique, une étude a estimé que le nombre de reproduction effectif en décembre 2020 était 2,2 fois plus élevé pour le variant P.1, en supposant une augmentation d'au moins 2 fois de la transmissibilité par rapport à la lignée parentale. En plus, les infections à P.1 sont associées à des charges virales plus élevées [289]. En utilisant un modèle bayésien semi-mécaniste, une autre étude a estimé que P.1 était 1,7 à 2,4 fois plus transmissible que les variants précédemment en circulation [316].

3.2.2. Facteurs favorisants :

En plus des facteurs environnementales (promiscuité, densité de population, le climat), un accès limité aux soins de santé (comme au Brésil où le variant P.1 a émergé), sont des conditions qui favorise l'apparition et le développement de nouveaux variants. Par ailleurs, La présence d'une grande proportion de patients déjà infectés dans la région amazonienne du Brésil peut avoir contribué à la sélection d'une souche ayant une capacité d'évasion immunitaire [295,317].

3.2.3. Durée d'incubation :

Une étude cas-témoins à l'échelle nationale, qui a inclus 528 cas adultes infectés par les variants Bêta/Gamma détectés depuis l'introduction du dépistage des variants en France en janvier 2021 jusqu'au 13 août 2021, a estimé que le temps d'incubation moyen (écart type) était de 5,1 (2,7) pour Bêta/Gamma, avec une médiane (IQR) = 5 (3-7) [298].

3.2.4. Estimation de la mortalité :

Une étude des données brésiliennes (ville de Manaus) a estimé que les infections à P.1 sont 1,2 à 1,9 fois plus susceptibles (intervalle de crédibilité bayésien à 50 %, médiane 1,5, probabilité postérieure de 90 % d'être > 1) d'entraîner une mortalité dans la période suivant l'émergence de P.1, par rapport à avant. Néanmoins, les auteurs n'arrive pas à déterminer si l'augmentation estimée du risque relatif de mortalité est liée à l'infection P.1, aux contraintes liées au système de santé de Manaus, ou aux deux [316].

3.2.5. Répartition géographique :

3.2.5.1. Distribution mondiale

Le variant Gamma a été détecté pour la première fois chez quatre voyageurs revenant au Japon depuis l'État d'Amazonas au Brésil, le 2 janvier 2021. Une étude d'épidémiologie moléculaire sur 250 séquences du génome du SARS-CoV-2 de différentes municipalités d'Amazonas, échantillonnées entre mars 2020 et janvier 2021 a montré que le P.1 a évolué à partir d'un clade local B.1.1.28, fin novembre 2020 et a remplacé la lignée parentale en moins de 2 mois [318]. Jusqu'au 18 janvier 2021, quatre autres pays (les États-Unis la Corée du Sud les îles Féroé et l'Italie) ont détecté leur premier cas. Un mois après la détection du premier cas au Japon, 48 séquences du variant P.1 ont été confirmées par séquençage génétique, dont 38 cas au Brésil, 4 cas au Japon, 3 cas en Italie, 1 cas en îles Féroé, 1 en Corée du Sud et 1 en Afrique du Sud. Notamment, les cas dus au variant P.1 en janvier à Manaus, une ville à fort taux d'exposition, représentaient 85,4 % (41/48) des séquences SARS-CoV-2 identifiées. En février 2021, il atteignait près de 40 % des cas séquencés en Amérique du Sud [290]. Dans son rapport épidémiologique hebdomadaire du 18 Avril 2021, l'OMS a signalé des cas du variant 501Y.V3 dans 52 pays [319]. La carte ci-dessous illustre la date de la première détection de séquence dans les pays contenant le variant P.1 avant le 31 mai 2022.

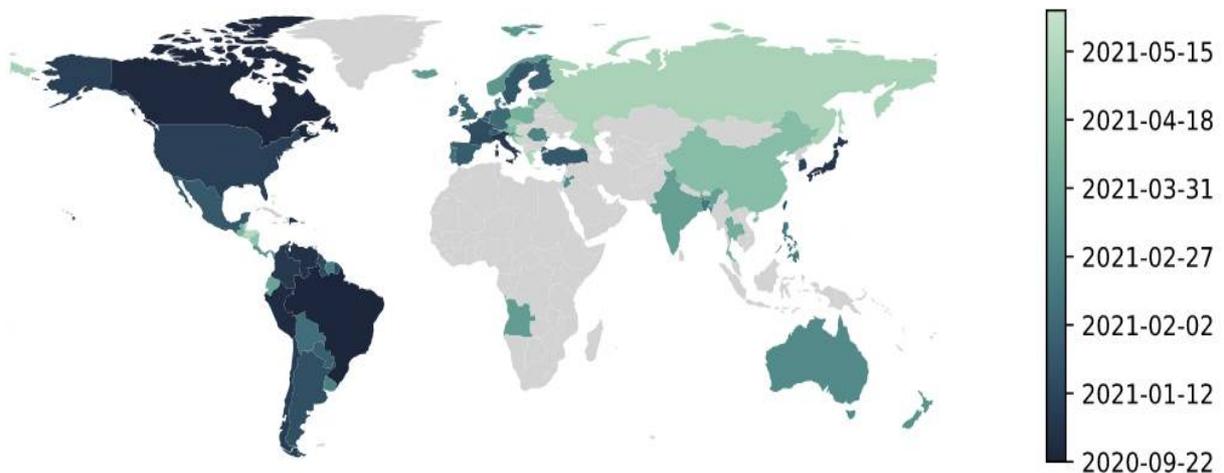


Figure 37: Carte schématique montrant la date de la première détection de séquence dans les pays contenant le variant P.1, avant le 31 mai 2022. Les pays les plus sombres ont des dates de premier échantillon plus anciennes [320].

Selon les données épidémiologique mondiale du 19 mai 2022, le variant Gamma a été séquencé 66129 fois, dans 74 pays. La majorité des séquences ont été signalé au Brésil avec 37571 cas, ainsi que 18495 cas aux États-Unis d'Amérique, 1737 cas au Chili, 1057 cas en Argentine, 837 cas en Espagne et 722 cas au Mexique [320]. La figure ci-dessous illustre le nombre de séquences enregistrées du variant P.1 dans chaque pays, jusqu'au 31 mai 2022.

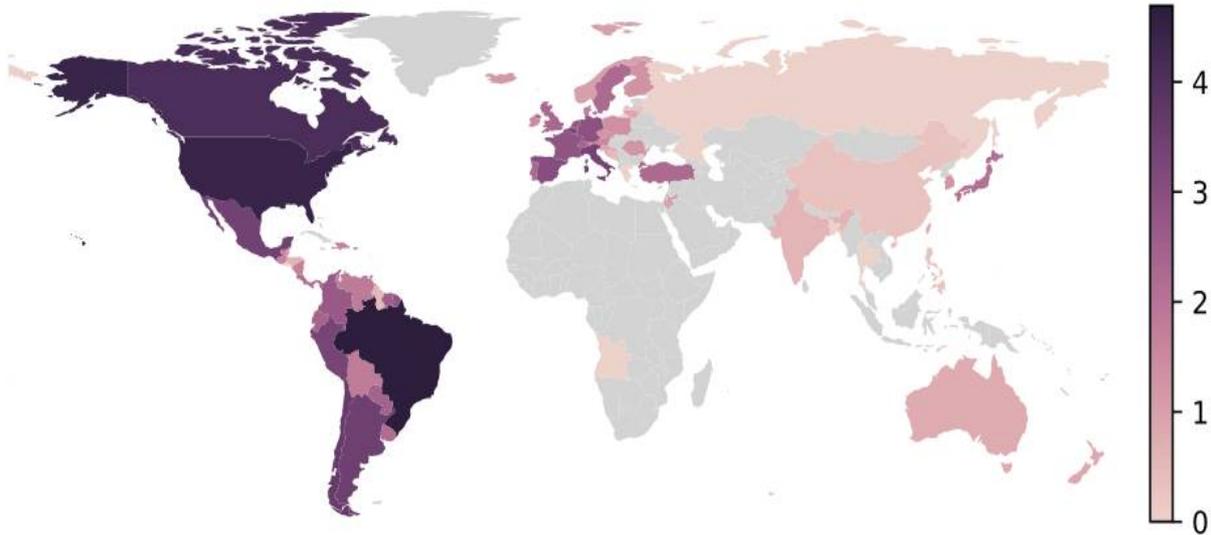


Figure 38: Carte montrant le nombre de séquences enregistrées du variant P.1 dans chaque pays, jusqu'au 31 mai 2022. Les pays avec plus de séquences sont affichés avec des couleurs plus foncées [320].

Comme pour le variant Bêta, l'OMS a signalé dans son rapport épidémiologique hebdomadaire du 22 février 2022, sur la COVID-19 l'absence de détection de nouvelle séquence Gamma au cours des 30 derniers jours [304].

3.2.5.2. Situation du Maroc :

Au Maroc, aucun cas du variant 501Y.V3 n'a été signalé au GISAID [256].

3.3. Physiopathologie :

Le variant P.1 partage certaines mutations acquises indépendamment avec B.1.1.7 (N501Y) et B.1.351 (N501Y, E484K et K417N/T), qui ont été associées à une augmentation de l'affinité de liaison à ACE2, une transmissibilité plus élevée ainsi qu'à l'échappement immunitaire.

Bien que le P.1 ne présente pas de délétions dans le NTD, il renferme des mutations ponctuelles pouvant lui conférer des propriétés fonctionnelles similaires. En outre, B.1.351 et P.1 présentent les mêmes mutations au niveau du RBD, mais présentent des incohérences dans leur sensibilité à la neutralisation aux plasmas de convalescents. Cela suggère que les mutations au niveau du NTD pourraient avoir un impact sur la sensibilité du SARS-CoV-2 à la neutralisation des anticorps [305]. En plus de la mutation L18F, qui est connu pour réduire la neutralisation par certains anticorps. Les substitutions T20N et P26S se produisent également dans le supersite NTD, sur des résidus présentant des scores d'accessibilité élevés aux anticorps, et T20N introduit un site de glycosylation potentiel qui pourrait entraîner un blindage de glycanes d'une partie du supersite [321].

3.4. Tableau clinique :

Selon les cliniciens, les signes cliniques liés à l'infection par P.1 sont les mêmes que ceux observés chez les personnes infectées par d'autres variants [322]. En revanche, ce variant a mis le système de santé de Manaus en situation critique, entraînant plus de cas qui nécessitent une hospitalisation et de cas graves. En effet, le taux d'hospitalisation des cas diagnostiqués a été 2,6 fois plus élevé et d'admission en USI 2,2 fois plus élevé [323]. De plus, une étude épidémiologique observationnelle rétrospective qui a inclus 381 928 cas notifiés à l'État de Rio Grande do Sul, dont 230 986 cas de COVID-19 ont été confirmés lors de la première vague et 150 942 cas lors de la deuxième vague (causé par le variant P.1), cependant le nombre de cas graves était de 11 951 et 13 128, respectivement [317].

3.5. Evolution et pronostic :

Bien que l'âge avancé et la présence de comorbidités soient des facteurs de mauvais pronostic, les cliniciens ont constaté lors de la vague liée au P.1 une augmentation de la proportion de cas graves et de décès parmi les groupes d'âge plus jeunes et les patients sans conditions de risque préexistantes. Une étude épidémiologique observationnelle rétrospective a signalé que la proportion de personnes de moins de 60 ans parmi les cas ayant évolué vers le décès est passée de 18% (670 décès) en novembre et décembre, (première vague : avant la propagation du P.1) à 28% (1370 décès) en février (deuxième vague : variant P.1 dominant). De plus, une proportion plus élevée de patients sans conditions à risque préexistantes a

également été observée parmi ceux qui ont évolué vers un décès dû à la COVID-19 lors de la deuxième vague (22 %, 1 077 décès) que lors de la première (13 %, 489 décès). Ainsi, le taux de létalité a augmenté globalement et dans différents groupes d'âge, chez les deux sexes. Cette augmentation s'est produite avec la plus grande intensité dans la population entre 20 et 59 ans et chez les patients sans antécédents de maladie. D'autre part, les femmes de 20 à 39 ans, sans conditions de risque préexistantes, avaient un risque de décès 5,65 fois plus élevé en février (IC à 95 % = 2,9 - 11,03 ; $p < 0,0001$) et dans la tranche d'âge des 40 et 59 ans, ce risque était 7,7 fois plus élevé (IC à 95 % = 5,01-11,83 ; $p < 0,0001$), par rapport à novembre-décembre. De ce fait, ce variant entraîne des résultats plus graves et plus létaux que les souches précédentes. De plus, ce variant a été capable d'augmenter la sévérité dans des groupes spécifiques qui étaient auparavant plus préservés (femmes, jeunes et patients sans conditions de risque préexistantes) [317].

3.6. Diagnostic :

3.6.1. Séquençage :

3.6.1.1. Séquençage du génome entier : méthode de référence pour identifier les nouveaux variants du SARS-CoV-2/

Tel que le variant Alpha, de nombreux protocoles permettent le séquençage du génome entier du variant P.1, y compris le protocole ARTIC V3 [281].

3.6.1.2. Séquençage de Sanger ou séquençage partiel de nouvelle génération basé sur des amplicons :

Même protocole pour tous les variants. Tel que le variant B.1.351, le P.1 présente aussi des profils de mutation rapportés variables, il est donc recommandé d'utiliser l'ensemble minimum : K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y et V1176F [281,312].

3.6.2. Tests de dépistage et de diagnostic du VOC connu :

3.6.2.1. Test RT-PCR multiplex :

De même que le variant Bêta, de nombreux tests commerciaux ont été capables de détecter le variant P.1 [283,324].

3.6.2.2. Tests de dépistage des polymorphismes mononucléotidiques :

Même protocole pour tous les variants. Pour le P.1, les mutations cibles qui permettent de différencier ce variant sont : E484K, D614G, K417T, N501Y et T20N [312].

3.6.2.3. Tests rapides d'antigéniques :

Tel que le variant Bêta, les résultats d'une analyse de laboratoire in vitro visant à obtenir des données de performance analytique montrent que les tests antigéniques rapides étaient capables de détecter le variant P.1 [325].

3.7. Traitement :

Anticorps monoclonaux et plasma convalescent :

Les variants P.1 et B.1.351 ont en commun un triplet pratiquement identique (E484K, K417N/T et N501Y). Ces mutations sont associées à l'évasion immunitaire. Ainsi, le P.1 est également résistant à la neutralisation par la plupart des AcM qui ciblent le NTD, et à plusieurs AcM dirigé contre le motif de liaison au récepteur sur le RBD (y compris le **bamlanivimab**, **bamlanivimab-etesevimab** et le **casirivimab**). Cependant, les combinaisons **casirivimab-imdevimabet** et **tixagevimab-cilgavimab** ainsi que le **sotrovimab** ont prouvée leur efficacité contre le variant Gamma [284].

En revanche, la perte d'activité neutralisante du plasma convalescent contre P.1 est inférieure à celle observée avec le B.1.351. Dans une étude utilisant une souche qui a un seul changement S247R en S par rapport à la souche Wuhan comme comparaison, la neutralisation de P.1 par le plasma de convalescent a montré une réduction de 3,1 fois de la capacité neutralisante du sérum immun, similaire à B.1.1.7 (2,9 fois), mais moins sévère que B.1.351, qui avait une réduction moyenne de 13,3 fois de la neutralisation par le plasma de convalescent [326].

3.8. Vaccination :

Tel que le variant Bêta la présence des mutations N501Y, E484K et K417T permettrait au virus de résister à la neutralisation par les anticorps générés par les vaccins. Ainsi, les vaccins Pfizer-BioNTech et Moderna avaient une réduction minimale à modérée de

la neutralisation (6,7 fois pour BNT162b2 ; 4,5 fois pour l'ARNm-1273) [327]. Selon une étude réalisée par Danuta M Skowronski et ses collègues, une dose unique du vaccin Pfizer ou Moderna a pu conférer une efficacité vaccinale de 61 % contre le variant 501Y.V3 chez les personnes âgées de ≥ 70 ans de la Colombie-Britannique à ≥ 21 jours après la vaccination [328]. De plus, une étude publiée par le New England Journal of Medicine a révélé que le vaccin BNT162b2, était efficace pour neutraliser à la fois le P.1 et le B.1.1.7 à des niveaux aussi élevés [329].

Par ailleurs, Matt D.T. Hitchings et ses collaborateurs ont mené une étude cas-témoins à test négatif, pour estimer l'efficacité du vaccin ChAdOx1 chez les adultes âgés de 60 ans ou plus, lors d'une épidémie associée au variant Gamma dans l'État de São Paulo, au Brésil. Les résultats révèlent qu'à partir de 28 jours après la première dose, l'efficacité ajustée d'une dose unique de ChAdOx1 était de 33,4 % (26,4 - 39,7) contre la COVID-19 symptomatique, de 55,1 % (46,6 - 62,2) contre l'hospitalisation et de 61,8 % (48,9 - 71,4) contre le décès. À partir de 14 jours après la deuxième dose, l'efficacité ajustée du calendrier à deux doses était de 77,9 % (69,2 - 84,2) contre les formes symptomatiques, de 87,6 % (78,2 - 92,9) contre l'hospitalisation, et 93,6 % (81,9 - 97,7) contre le décès [330].

4. Variant Delta (sous lignée B.1.617.2/AY)

La lignée Pango B.1.617.2, qui est le variant Delta selon l'étiquette de l'OMS est un descendant du B.1.617. Le 24 mars 2021, le ministère indien de la santé a signalé la détection d'un nouveau variant du SARS-CoV-2 (B.1.617.2) à partir d'échantillons de décembre 2020, tandis que le B.1.617 a été détecté pour la première fois dans le Maharashtra, en Inde, en octobre 2020. Le 4 avril 2021, l'OMS lui a attribué la classification VOI, et le 11 mai 2021, sa classification a été modifiée en VOC. Il est également connu sous le nom clade G/478K.V1 GISAID et clades 21A, 21I, 21 J Nextstrain [245–247].

4.1. Caractère virologique :

Le variant Delta se compose de 41 sous-lignées différentes partageant des mutations T19R, del157/158, T478K, E156G et D950N supplémentaires dans la protéine Spike et I82T dans la protéine M par rapport à B.1. B.1.617.2 est la souche de référence de Delta, la

première à être signalée et largement la plus répandue [331]. Par rapport à la souche détectée à Wuhan, le variant B.1.617.2 présente au moins 21 mutations caractéristiques dont 9 sont localisées sur la protéine S: D614G, D950N, L452R, T19R, T478K, P681R, del157/158 et E156G et G142D. Le G142D ne se trouve que dans certains B.1.617.2 [246]. Le schéma ci-dessous (figure 39) illustre les mutations caractéristiques (présentes dans plus de 75% des séquences de la lignée) détectées dans le variant préoccupant B.1.617.2.

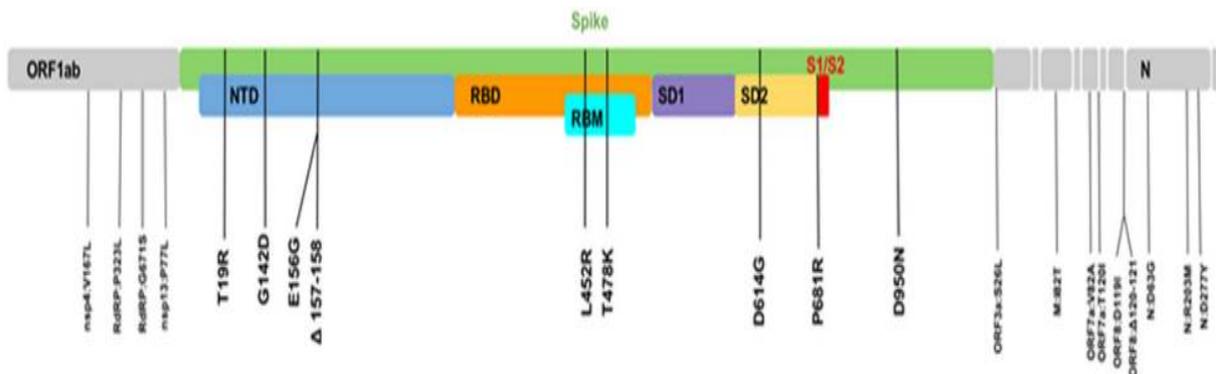


Figure 39: Mutations caractéristiques du variant préoccupant B.1.617.2 du SARS-CoV-2 [247].

AY.2 héberge en outre V70F (unique parmi les lignées Delta), A222V (partagé avec AY.9, AY.10, AY.11, AY.19 et AY.24) et K417N (comme pour AY.1) ; K356N et V1228L ont également été rarement signalées. AY.3 héberge en plus E156G. AY.3.1 n'héberge jamais T95I ni A222V, et héberge F157C et R158G à des fréquences d'environ 10% (figure 40) [331].

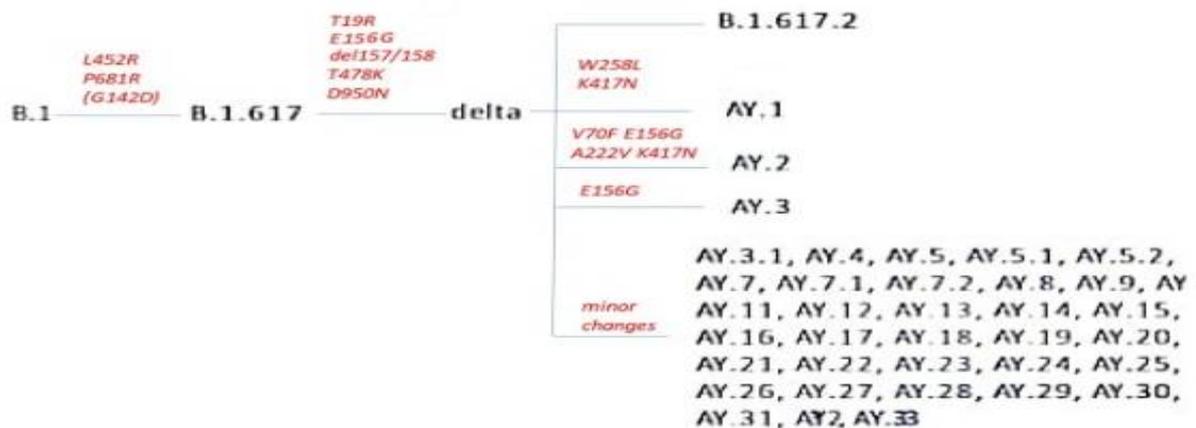


Figure 40: Représentation linéaire simplifiée des sous-classes du VOC Delta déclarées par l'OMS [331].

4.2. Caractères épidémiologiques :

4.2.1. Transmissibilité et contagiosité :

La transmissibilité du variant Delta est supérieure à celle du variant Alpha avec un taux de reproduction 1,4 à 1,6 fois plus élevé. L'analyse des données mondiales (disponibles au 3 juin 2021) téléchargées dans la base de données GISAID (1 722 652 séquences de SARS-CoV-2) a signalé une augmentation statistiquement significative du taux de reproduction effectif moyen de B.1.617.2 à 97 % (IC à 95 % : 76-117), par rapport aux variants non considérés comme des variants préoccupants ou d'intérêt. De plus, la croissance rapide observée de B.1.617.2 suggère un net avantage concurrentiel par rapport à B.1.1.7, B.1.351 et P.1, avec des augmentations estimées du taux de reproduction effectif de 55 % (IC à 95 % : 43-68), 60 % (IC à 95 % : 48-73) et 34 % (IC à 95 % : 26-43) respectivement [293]. Ainsi, sur la base de données portant sur des cas importés et des cas locaux de B.1.617.2, entre février et avril 2021, au Royaume-Uni, une étude de modélisation a estimé que le taux de reproduction du B.1.617.2 était de 1,64 (IC 95 % : 1,61-1,67) [332].

Par ailleurs, pour évaluer les risques de domination et de propagation rapide du variant Delta avant les Jeux olympiques de Tokyo, Japon, juillet 2021, K.Ito et ses collaborateurs ont réalisé une analyse en se basant sur les séquences de SARS-CoV-2 soumises par le Japon, à la base de données GISAID, jusqu'au 13 juin 2021 et ont exploité un modèle fondé sur l'équation de renouvellement dans le but d'exposer l'évolution adaptative entre plusieurs variants. L'étude a rapporté que par rapport au variant Alpha, le variant Delta présente une plus grande transmissibilité. Les R_t des variants Alpha et Delta par rapport aux autres souches circulant au Japon ont été estimés à 1,44 (1,34–1,58) et 1,95 (1,70– 2.30), respectivement. De ce fait, le variant Delta possède une transmissibilité presque 1,4 fois plus élevée que le variant Alpha [333].

De plus, la détection de charge virale plus élevée que les variants préexistants pourraient expliquer en partie la transmissibilité accrue du variant Delta. Dans une étude, 16 185 des prélèvements nasopharyngés qui ont été testés positifs pour le SARS-CoV-2, de décembre 2020 à juillet 2021, aux Pays-Bas ont été inclus afin d'examiner la variation des charge virale d'un variant à l'autre. Les résultats indiquent que les échantillons d'individus infectés par le variant Delta hébergent des charges de SARS-CoV-2 environ 4 fois plus élevées que les individus infectés par le variant Alpha [334].

4.2.2. Facteurs favorisants :

Le variant Delta est devenu prédominant à la mi-2021, probablement propulsé par une transmissibilité accrue, ainsi que d'autres facteurs intrinsèques favorables. Par ailleurs, tel que le variant Gamma, les conditions environnementales ont un impact sur le succès d'un agent pathogène. La densité de population, le climat et les facteurs liés à l'hôte tels que l'immunosuppression peuvent affecter l'infection, la transmission et la pression sélective pour l'émergence de mutations. Par conséquent, les populations à haute densité avec un accès limité aux soins de santé comme l'Inde où le variant B.1.617.2 a été trouvé, peuvent être à risque que des variants apparaissent et se développent [295].

4.2.3. Durée d'incubation :

Dans une étude cas-témoins, Rebecca G et ses collègues ont recrutés les cas infectés par le SARS-CoV-2, détectés depuis janvier 2021 jusqu'au 13 août 2021. Après ajustement pour l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la densité de population, les antécédents d'infection par le SARS-CoV-2 et le statut vaccinal, la période d'incubation était plus courte pour Delta (moyenne (ET) = 4,3 (2,4) jours ; médiane (IQR) = 4 (3-5)), par rapport aux infections non-Delta (moyenne (ET) = 5,0 (2,4) jours ; médiane (IQR) = 5 (3-7)) [298].

4.2.4. Estimation de la mortalité :

L'équipe de Fisman et coll. a utilisé les données sur les cas de COVID-19 en Ontario, pour évaluer la virulence des variants préoccupants. Les résultats indiquent que par rapport aux variants renfermant la mutation N501Y, le variant Delta présente un risque de mortalité de 1,51 (IC à 95 % : 1,32- 1,73) fois plus élevé [335].

4.2.5. Répartition géographique :

4.2.5.1. Distribution mondiale

Le B.1.617.2 a été détecté pour la première fois en Inde, en décembre 2020. Il est resté rare dans le pays jusqu'au début du mois de mars 2021, où le nombre de cas dû à ce variant a commencé à augmenter, devenant le variant dominant parmi les séquences signalées à la mi-avril 2021. Le 03 et 09 mars 2021, ce variant a été séquencé pour la première fois aux États-

Unis et au Royaume-Uni respectivement. Au 10 mai 2021, en plus des 676 cas détecté au Royaume-Uni et 192 cas aux Etats-Unis, ce variant a été également signalé en Inde (290), à Singapour (91), en Australie (58), en Allemagne (31), au Japon (20), au Danemark (18), à Bahreïn (13), en Belgique (12), en France (12), en Irlande (12), en Suisse (10), Nouvelle-Zélande (9), Italie (5), Pologne (5), Chine (4), Espagne (3), Suède (3), Indonésie (2), Pays-Bas (2), Aruba (1), Autriche (1), Canada (1), Grèce (1), Hong Kong (1), Luxembourg (1), Norvège (1), Roumanie (1), Slovénie (1) et Corée du Sud (1). Au Royaume-Uni, l'incidence du B.1.617.2 était demeurée minime depuis sa première détection jusqu'au début d'avril, où le pays a connu une augmentation rapide de la proportion de ce variant, associée à des voyages en Inde et à une transmission communautaire ultérieure. En effet, le pourcentage des prélèvements qui ont été testés positifs pour le SARS-CoV-2 dont le séquençage a révélé la présence de la sous-lignée B.1.617.2 est passé de 1% à 26 % du début avril au début mai 2021. En mi-mai 2021, ce pourcentage a continué son haussement pour atteindre 58 % [336].

Au 21 juin 2021, des cas du variant Delta ont été identifiés dans 23 pays de l'Union Européen. Parmi ceux-ci, la proportion des testés positifs pour la sous-lignée B.1.617.2 au cours des semaines 21-22, 2021 a passé de 0,0 à 66,2%. Parmi les 12 pays qui ont séquençé au moins 10 % de leurs isolats ou au moins 500 échantillons au cours des semaines 21-22, la proportion médiane du variant Delta détectés était de 2,4 % (0,0-18,5 %), ce qui représente une augmentation par rapport aux 0,0 % (0,0-11,7 %) observés au cours des semaines 20-21. Au Luxembourg, la proportion de ce variant a doublé, passant de 15,4 % à la 21^{ème} semaine à 30,9% au cours de la 22^{ème} semaine [337].

En date du 18 juin 2021, la lignée AY.1 a été détectée dans trois pays de l'Union Européen (France, Pologne et Portugal), tandis que la lignée AY.2 a été signalée dans un pays (Portugal), selon les données du GISAID [337].

Dans son rapport épidémiologique hebdomadaire du 28 septembre 2021, l'OMS a signalé des cas du variant Delta dans 187 pays [338]. La figure 41 illustre la date de la première détection de séquence dans chaque pays contenant le variant B.1.617.2, selon les données épidémiologiques mondiales du 31 mai 2022.

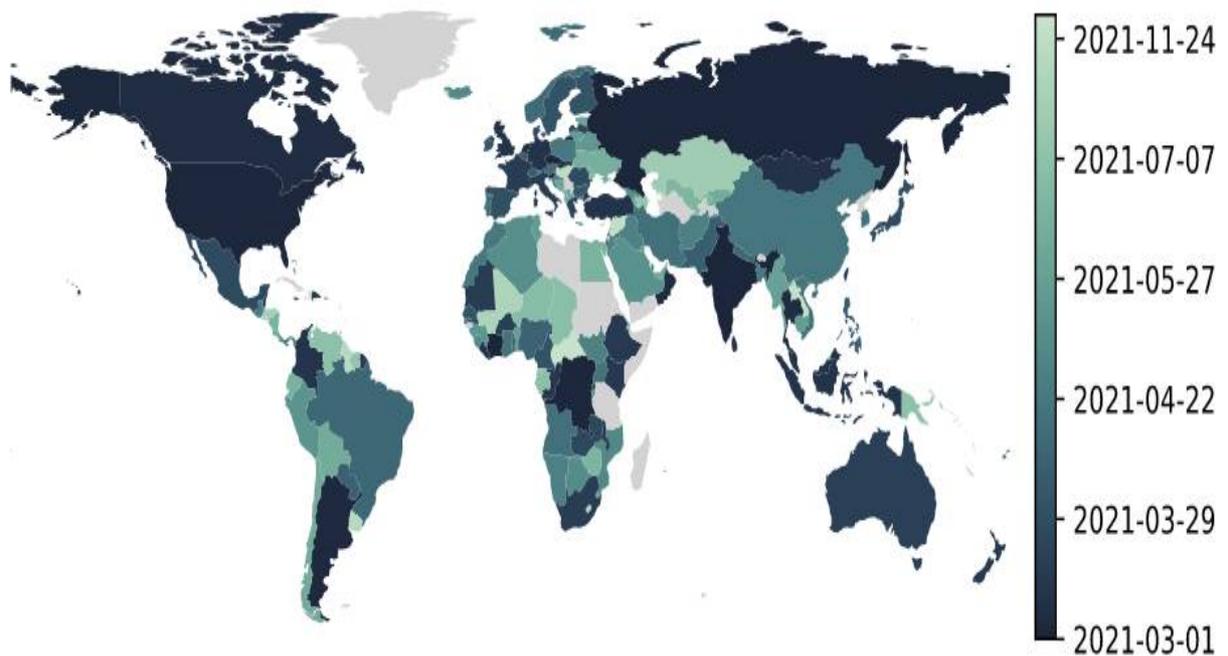


Figure 41: Carte schématique montrant la date de la première détection de séquence dans chaque pays contenant le variant B.1.617.2, jusqu’au 31 mai 2022. Les pays les plus sombres ont des dates de premier échantillon plus anciennes [339].

Selon les données épidémiologiques mondiales du 30 mai 2022, le variant Delta a été séquencé 4 449 633 fois, dans 205 pays. La majorité des séquences ont été signalé aux États-Unis d'Amérique (1 448 289), au Royaume-Uni (1 143 247), en Allemagne (202 028), et au Danemark (158 290) [339]. De plus, il représentait plus de 98 % des nouveaux cas de la COVID-19 aux États-Unis vers fin août 2021 [340]. La figure ci-dessous illustre le nombre de séquences enregistrées du variant B.1.351 dans chaque pays, jusqu’au 31 mai 2022.

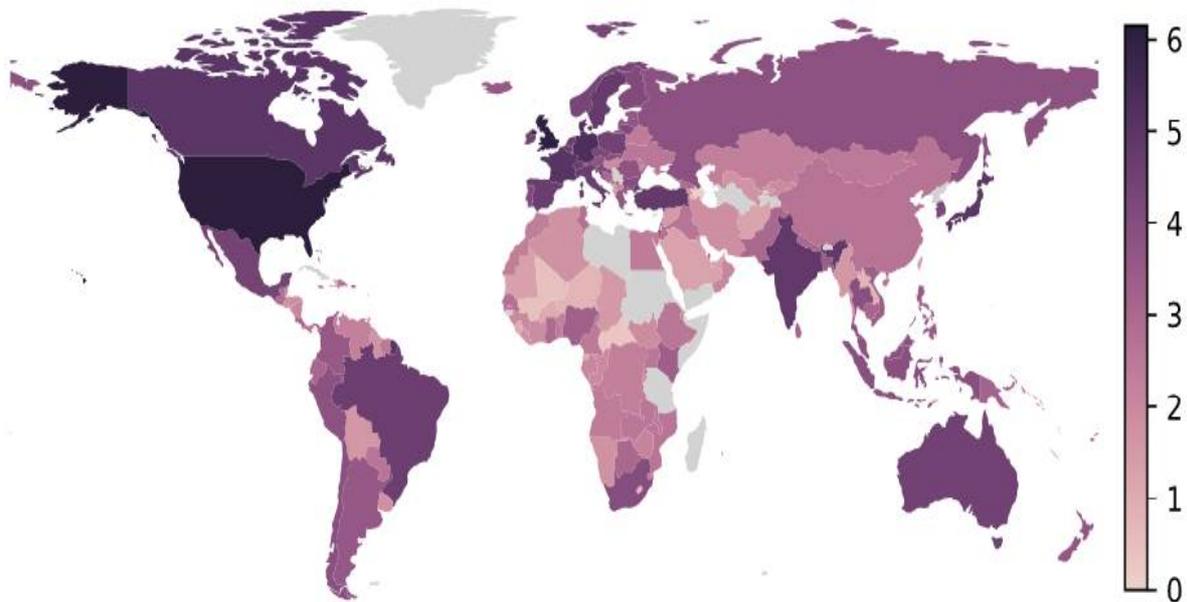


Figure 42: Carte montrant le nombre de séquences enregistrées du variant B.1.617.2 dans chaque pays, jusqu’au 31 mai 2022. Les pays avec plus de séquences sont affichés avec des couleurs plus foncées [339].

Selon son rapport épidémiologique hebdomadaire du 22 février 2022 sur la COVID-19, l’OMS a signalé que parmi les 495 016 séquences téléchargées dans GISAID avec des échantillons collectés du 20 janvier au 20 février, 3 841 (0,8%) étaient Delta [304].

4.2.5.2. Situation du Maroc :

Au Maroc, le ministère de la santé a signalé la détection de deux premiers cas du variant Delta, le lundi 3 mai 2021, à Casablanca. Il s’agit d’un étranger résidant au Maroc et l’un de ses contacts [341]. Au cours des deux dernières semaines du mois de juin 2021, le Maroc a enregistré une hausse (61%) du nombre de cas infectés au niveau de toutes les régions du Royaume [342]. Le tableau ci-dessous illustre en nombre et en pourcentage cette transition.

Tableau XIV: Augmentation du nombre de nouveaux cas au Maroc entre la 26^{ème} et la 27^{ème} semaine, 2021 [342].

Régions	Nombre de cas au cours de la 26 ^{ème} semaine, 2021	Nombre de cas au cours de la 27 ^{ème} semaine, 2021	Pourcentage d'augmentation (%)
Guelmim - Oued Noun	13	47	261,50%
Souss -Massa	241	483	100,40%
Beni Mellal - Khénifra	22	41	86,40%
Rabat - Salé - Kénitra	449	784	74,60%
Drâa - Tafilalet	37	63	70,30%
Marrakech - Safi	387	653	68,70%
Casablanca - Settat	1362	2173	59,50%
Dakhla - Oued Ed-Dahab	48	67	39,60%
L'Oriental	35	50	38,60%
Laâyoune - Saguia al Hamra	122	151	23,80%
Fès - Meknès	101	124	22,80%
Tanger - Tétouan - Al Hoceima	207	238	15%

De plus, le taux de reproduction a passé de 1,06 à 1,3 entre le 06 juin et 04 juillet. Ainsi, au cours de la même période, le nombre de cas grave nécessitant l'admission en unité de soins intensifs a passé de 207 à 236 cas (augmentation de 12%). Cette hausse été le début de la deuxième vague due au variant Delta [342]

Dans son bilan Bimensuel du 3 août 2021, le ministère de la Santé a révélé l'entrée du Maroc dans la phase de transmission communautaire, depuis 5 à 6 semaines. Cette conclusion est basée sur l'ensemble des indicateurs épidémiologiques au cours cette période [343]. Au cours de la 32^{ème} semaine, 2021, le Royaume atteint le pic de cette vague avec plus de 66 565 nouveaux cas positifs suivi d'une diminution progressifs [344], pour atteindre 1251 nouveaux cas au cours de la 45^{ème} semaine, avec diminution du taux de reproduction à 0,87, signalant la fin de cette vague [345]. La soumission la plus récente de séquence Delta détecté au Maroc à la base de données GISAIID, date du 09 mai 2022 [256].

4.3. Physiopathologie :

Les mutations préoccupantes du gène de la protéine de pointe du variant Delta sont L452R, P681R et D614G :

Le variant Delta présente aussi la mutation D614G. Cette mutation confère au SARS-CoV-2 une infectiosité accrue et une efficacité de transmission plus élevée. Il a également été démontré que le D614G renforce l'efficacité du clivage en remplaçant la diversité conformationnelle des pointes. De plus, D614G étaient associés à des charges virales plus élevées [246].

D'autres part, le B.1.617.2 et B.1.1.7 ont en commun une mutation à la position P618 (P618R/H). Cette mutation provoque une légère augmentation du clivage S1/S2 et stimule la transmissibilité du virus [346].

Par ailleurs, des études ont montré que la mutation L452R augmente l'infectiosité en stabilisant l'interaction entre la glycoprotéine S et l'ACE2. En effet, la mutation L452R entraîne une augmentation considérable de l'énergie libre au niveau du complexe de liaison entre la RBD et l'ACE2, ce qui se traduit par une fixation plus forte des cellules au virus et une plus grande infectiosité [347]. Une autre étude montre également que la mutation L452R pourrait échapper à l'immunité cellulaire limitée de l'antigène leucocytaire humain (HLA)-24, augmenter l'infectiosité virale et éventuellement stimuler la réplication virale [246]. De plus, la mutation L452R, semble réduire la sensibilité à certains anticorps et sérums humains de convalescence [246]. Deng et ses collègues supposent que l'effet sur la liaison des anticorps neutralisants résulte de la mutation de L452 dans une poche hydrophobe, induisant des changements de conformation dans le RBD. Ils soupçonnent également que l'émergence de L452R pourrait être due à la pression de sélection immunitaire exercée par les populations exposées antérieurement, car ils ont observé une réduction de plus de 4 fois des titres d'anticorps neutralisants dans le plasma de convalescents. Par conséquent, des inquiétudes concernant les réinfections sont soulevées, ce qui a également été proposé par d'autres études [347]. De plus, la combinaison de L452R et de P618R contribue à une liaison accrue et au clivage ultérieur de la protéine de pointe, ce qui améliore la fusion membranaire et l'infection systémique, conduisant probablement à une transmission accrue [246].

Sans oublier l'impact de la mutation G142D, qui modifie la topographie de surface de NTD dans la région de liaison des anticorps, cette région (NTD) aussi important pour l'évasion immunitaire. Cette mutation est aussi associée à des charges virales plus élevées [348].

4.4. Tableau clinique :

Les symptômes de la COVID-19 causés par le variant Delta sont différents de ceux des symptômes traditionnels. Avec le variant Delta, les patients présentent des symptômes plus communément associés au rhume et à la grippe, comme un mal de tête, un mal de gorge, le nez qui coule et la fièvre [349]. Cristina M et ses collaborateurs ont réalisé une étude observationnelle longitudinale prospective, qui inclus 63 002 patients testés positifs pour le SARS-CoV-2 par PCR entre le 1er juin 2021 et le 17 janvier 2022, dont 33 785 cas ont été testés positifs lorsque Delta était dominant. Les symptômes les plus fréquemment signalés chez 4990 patients étaient l'écoulement nasal (4073 [81,6 %]), les maux de tête (3888 [77,9 %]), éternuements (3529 [70,7%]) et mal de gorge (3033 [60,8%]) [350]. D'autres études associent le variant Delta à d'autres symptômes, notamment les troubles auditifs, les maladies gastro-intestinales et les thromboses. Des médecins indiens ont constaté que les patients infectés par le variant Delta étaient plus susceptibles de souffrir de maux d'estomac, de nausées, de vomissements, de perte d'appétit, de troubles auditifs et de douleurs articulaires. Cependant, il n'existe que peu ou pas de preuves que les variants Bêta et Gamma puissent provoquer de tels symptômes cliniques anormaux. De plus, Ganesh Manudhane, un cardiologue de Mumbai, a constaté que certains patients infectés par le variant Delta présentaient une micro thrombose, qui pouvait même se transformer en gangrène dans les cas graves [310].

4.5. Evolution et pronostic :

Dans une population majoritairement non vacciné, le risque d'hospitalisation associé à l'infection par le variant Delta est 2,2 fois supérieure à celui due à l'infection par variant Alpha. Sur la base d'un couplage d'enregistrements de cas de variant Delta et Alpha confirmés par séquençage en Angleterre, testés entre le 29 mars 2021 et le 23 mai 2021, et avec des données d'hospitalisation jusqu'au 5 juin 2021, une analyse préliminaire de 43 338 cas

séquencés a été réalisée pour évaluer le risque d'hospitalisation et de recours aux soins d'urgence. Après ajustement pour les facteurs de confusion (âge, sexe, statut vaccinal, origine ethnique, zone de résidence, date d'échantillonnage, et notion de voyage international au cours des quatorze jours précédant la date d'échantillonnage), et en utilisant la régression à risque proportionnel de Cox stratifiée, les chercheurs ont signalé la présence d'un risque accru d'hospitalisation et de consultation aux urgences dans les quatorze jours suivant la date d'échantillonnage (HR 2,26, IC 95 % 1,32-3,89, p=0,003) et (HR 1,45, IC 95 % 1.08-1,95, p=0,015), respectivement pour les cas de variant Delta par rapport aux cas de variant Alpha [351].

Dans une analyse qui a inclus tous les individus testés positifs pour le SARS-CoV-2 (19 543), en Écosse, du 1er avril au 6 juin 2021, et en utilisant la régression à risque proportionnel de Cox, le service de santé publique a estimé que le risque d'hospitalisation chez les cas testés positifs pour le variant Delta était 1,85 fois (IC à 95 % 1,39–2,47) plus élevé par rapport à ceux testés positifs pour le variant Alpha. En résumé, ce variant en Écosse a été trouvé principalement dans les groupes plus jeunes, et associé à un risque d'hospitalisation approximativement doublé. Ce risque était particulièrement élevé chez les personnes présentant cinq comorbidités pertinentes ou plus [352].

4.6. Diagnostic

4.6.1. Séquençage :

4.6.1.1. Séquençage du génome entier : méthode de référence pour identifier les nouveaux variants du SARS-CoV-2

L'ensemble d'amorces et le protocole basé sur les amplicons du Réseau ARTIC sont l'un des protocoles de séquençage du SARS-CoV-2 les plus utilisés. Les amorces ARTIC V3 ont été le cheval de bataille du séquençage du SARS-CoV-2 pendant 15 mois, et ont été utilisées dans la production d'une grande partie des séquences de génomes qui ont été déposés dans le GISAID. Avec le temps et l'apparition de variants caractérisés par un grand nombre de mutations, notamment dans la protéine Spike, certaines de ces amorces ont cessé de fonctionner. Cela est plus susceptible de se produire lorsque la mutation est une délétion, mais

peut également être causé par des polymorphismes d'un seul nucléotide, avec pour résultat une amplification plus faible ou nulle pour l'amplicon affecté. Une mise à jour de l'ensemble d'amorces V3 a été publiée le 18 juin 2021 afin de remédier à la chute des amplicons observée pour le variant Delta. Ainsi, le réseau ARTIC a développé le protocole ARTIC V4 conçu autour de mutations définissant les lignées (B.1.1.7, B.1.351, B.1.429, B.1.525, B.1.617.1, B.1.617.2 et P.1). Les amorces ARTIC V4 ont montré une amélioration considérable de la récupération du génome du variant Delta [353].

4.6.1.2. Séquençage de Sanger ou séquençage partiel de nouvelle génération basé sur des amplicons

Dans une étude menée à Hiroshima, KO et ses collègues ont utilisé un ensemble d'amorces qui couvre la région de pointe de nt22903 à nt23532, pour identifier B.1.617.2. En plus, un jeu d'amorces conçu pour traduire la région de pointe de nt22713 à nt23115 permet la sous-classification de B.1.617.2 et les AY. Une double mutation de T22917G (référée à L452R) et C22995A (référée à T478K) pour déterminer le Delta. Ainsi, une classification supplémentaire entre le B.1.617.2 et les AY peut être effectuée en vérifiant à nt22813. Le variant Delta sans mutation à nt22813 est le B.1.617.2, mais c'est AY.1 ou AY.2 s'il y a une mutation de Guanine (G) à Thymine (T) à nt22813 (référé à K417N). En somme, pour le B.1.617.2, les mutations cibles qui permettent de différencier ce variant sont L452R, T478K et P681R [354].

4.6.2. Tests de dépistage et de diagnostic du VOC connu

4.6.2.1. RT-PCR multiplex

Les tests RT-PCR multiplex sont capables de détecter le variant Delta. Dans une étude rétrospective, la comparaison des performances diagnostiques du variant Delta de cinq tests RT-PCR en temps réel des variants du SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 Variants II Assay Allplex, UltraGene Assay SARS-CoV-2 452R & 484K & 484Q Mutations V1, COVID-19 Ultra Variant Catcher, SARS-CoV-2 Extended ELITE MGB et Simplexa SARS-CoV-2 Variants Direct), aux tests de séquençage du génome a montré que la précision globale de ces tests variait de 96,9 % à 100 %. La spécificité et la sensibilité étaient de 100 % et de 96 à 100 %, respectivement [324].

4.6.2.2. Tests de dépistage des polymorphismes mononucléotidiques

Pour le B.1.617.2, les mutations cibles qui permettent de différencier ce variant sont : D614G, L452R, P681R et T478K [312].

4.6.2.3. Tests rapides d'antigéniques :

Malgré de légères différences de sensibilité, les tests rapides d'antigènes restent, en principe, efficaces pour détecter les variants préoccupants, y compris le variant Delta. En effet, la performance des tests pour détecter le variant Delta était similaire à celle des autres variants pour la plupart des tests antigéniques rapides. Un seul test, le Sure Status COVID-19 Antigen Card Test (Premier Medical Corporation), a montré une sensibilité plus élevée pour les variants Alpha, Bêta et Gamma par rapport au variant Delta. À l'inverse, le test rapide Flowflex SARS-CoV-2 Antigen (ACON Laboratories) a montré une sensibilité plus élevée pour Delta par rapport aux autres kits des tests rapides d'antigène du Sars-CoV-2 [325].

4.7. Traitement :

Anticorps monoclonaux et plasma de convalescents :

L'apparition de nouveaux variants avec des mutations susceptibles de réduire la sensibilité à certains anticorps monoclonaux, suscite une réévaluation de l'efficacité des thérapies à base d'anticorps monoclonaux. Selon l'étude de Takashita et ses collègues. Le **bamlanivimab** a perdu son activité antivirale contre B.1.617.2. L'**étésivimab**, le **casirivimab** et l'**imdevimab** sont restés actifs contre le B.1.617.2. De plus, les combinaisons d'anticorps monoclonaux : **etesevimab** plus **bamlanivimab**, **imdevimab** plus **casirivimab** et **tixagevimab** plus **cilgavimab** ont également neutralisé le variants Delta [355].

Par ailleurs, la mutation L452R, réduit la sensibilité au plasma de convalescents. Des études sur la neutralisation ont révélé que les anticorps de patients infectés par le SARS-CoV-2 se lient aux pseudovirus porteurs de L452R de façon moins importante. Ainsi, ces pseudovirus ont échappé à la neutralisation par le plasma de convalescence [347]. En outre, d'autres études ont montré que les titres de neutralisation du B.1.617.2, été significativement diminués de 4 à 6 fois par rapport aux souches D614G et B.1.1.7, respectivement [356].

4.8. Vaccination :

Dans l'ensemble, les vaccins à ARNm (Pfizer-BioNTech et Moderna) et à vecteur viral (AstraZeneca) conservent leur efficacité contre les infections symptomatiques ($\geq 67\%$ après les 2 doses) et les hospitalisations ($\geq 75\%$ après les 2 doses) liées au variant Delta [357]. Le tableau ci-dessous rassemble les résultats des études, concernant l'efficacité des vaccins contre le variant Delta.

Tableau XV: Résumé des estimations sur l'efficacité des vaccins Anti-COVID-19 contre le variant Delta [357]

Issue	Vaccins à ARNm		Vaccin à vecteur viral	
	1 dose	2 doses	1 dose	2 doses
► Toutes les infections	30 %-66 % (Pfizer-BioNTech) 80 % (Moderna) ²	42-79 % (Pfizer-BioNTech) 76 %-86 % (Moderna)	18 % (AstraZeneca) ²	60 % (AstraZeneca) ²
► Les infections symptomatiques	36 %-56 % (Pfizer-BioNTech) 72 % (Moderna) ²	87 %-88 % (Pfizer-BioNTech)	30 %-67 % (AstraZeneca)	67 % (AstraZeneca) ²
► Les hospitalisations	78 %-94 % (Pfizer-BioNTech) 96 % (Moderna) ²	75 %-97 % (Pfizer-BioNTech) 81 %-100 % (Moderna)	71 %-88 % (AstraZeneca)	92 % (AstraZeneca) ²

Par ailleurs, une étude de cohorte réalisée par D Planas et ses collègues a montré que 8 semaines après un schéma vaccinal de deux doses du vaccin de Pfizer, 94% des plasmas étaient capable de neutralisé le variant Delta. Cependant, les chercheurs ont constatés une réduction de 3 du titre de neutralisation, par rapport à B.1.1.7. De plus, 85% des plasmas étaient toujours capables de neutralisé ce variant 16 semaines après l'administration des deux doses. La situation était différente avec le vaccin AstraZeneca, qui a induit des niveaux particulièrement faibles d'anticorps neutralisant le B.1.617.2 par rapport à B.1.1.7. En effet, seulement 8% des plasmas de personnes ayant reçu une dose du vaccin Astrazeneca ont

neutralisé le variant Delta. Néanmoins, les sérums de 13 personnes convalescentes ayant reçu une dose unique de vaccins (dont 9 vaccinés avec AstraZeneca, 9 avec Pfizer et 3 avec les vaccins Moderna) ont montré une augmentation de 130 fois du titre médian d'anticorps neutralisants contre B.1.1.7 et B.1.617.2 même 12 mois après l'infection. Ces résultats suggèrent fortement que la vaccination d'individus précédemment infectés sera très probablement protectrice contre un large éventail de souches virales en circulation, y compris B.1.617.2 [356]. En revanche, d'autres études ont signalé une diminution de la protection contre l'infection et les formes bénignes de la COVID-19 due au variant Delta, quelques mois après la réception de la deuxième dose de vaccin. Cette régression ne concernait pas les formes graves de la maladie [357].

En raison de la diminution de l'immunité induite par le vaccin au fil du temps, d'une possible évasion immunitaire accrue par les variants du SARS-CoV-2 ou d'une combinaison de ces facteurs et d'autres, le groupe consultatif stratégique d'experts sur la vaccination de l'OMS et le CDC recommandent que toutes les personnes âgées de ≥ 12 ans reçoivent une troisième dose (rappel) de vaccin à ARNm (BNT16b de Pfizer ou mRNA-1273 de Moderna) 4 à 6 mois après la réception de la deuxième dose du vaccin [358,359]. Des études récentes ont montré une meilleure efficacité d'une troisième dose dans la prévention de la COVID-19 associé aux infections par le variant Delta, même en cas d'utilisation d'un vaccin hétérologue pour la dose de rappel [360].

5. Variant Omicron (lignée B.1.1.529, les lignées descendantes et les formes recombinantes)

Le 11 novembre 2021, un nouveau variant du SARS-CoV-2 a été signalé en Afrique du Sud, chez un voyageur du Botswana. Baptisé Omicron selon l'étiquette de l'OMS, cette étiquette englobe la lignée Pango B.1.1.529, ses sous lignées BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 et les lignées descendantes. Elle comprend également les formes recombinantes circulantes BA.1/BA.2 telles que XE. Il est également connu sous le nom clade GR/484A GISAID et clades Nextstrain 21K, 21L, 21M, 22A, 22B, 22C. Le 24 novembre 2021, ce variant a été classé en VUM, et le 26 novembre, l'OMS a reclassé ce nouveau variant en VOC [245].

5.1. Caractère virologique :

Jusqu'au 30 mai 2022, 191 sous-lignées d'Omicron ont été détectées [361]. Selon les données phylogénétiques, le variant Omicron renferme plus de 50 mutations par rapport à la souche originale détectée à Wuhan, dont 26 à 34 mutations dans la protéine de pointe. Certaines mutations sont communes avec d'autres VOCs [362]. En décembre 2021, le réseau Pango a recommandé de diviser la classification originale de la lignée B.1.1.529 en 2 sous-lignées, BA.1 (le variant Omicron original) et BA.2. Ce changement serait dû aux différences dans les séquences nucléotidiques, où la sous-lignée BA.2 n'aurait pas les del69-70 et delY144 [247]. Le sous-variant BA.1 partage neuf mutations communes d'acides aminés (del69-70, delY144, K417N, T478K, N501Y, D614G, H655Y et P681H) dans la protéine de pointe avec la plupart des VOCs. Parmi ces mutations partagées, six mutations communes ont été trouvées dans le variant Alpha (del69-70, delY144, N501Y, D614G et P681H), à laquelle les mutations del69-70, delY144 et P681H sont exclusives ; trois mutations ont été trouvées dans le variant Bêta (K417N, N501Y et D614G), à laquelle la mutation K417N est exclusive ; trois mutations trouvées dans le variant Gamma (N501Y, D614G et H655Y), à laquelle la mutation H655Y est exclusive ; deux mutations trouvées dans le variant Delta (T478K et D614G), à laquelle la mutation T478K est exclusive. Les sept mutations d'Omicron exclusives aux quatre autres VOCs suggèrent une possible origine de recombinaison d'Omicron [363]. En plus des mutations partagées avec les VOCs, le gène de pointe du sous variant BA.1 renferme également les mutations : A67V, T95I, G142D, del143/145, N211I, del212/212, G339D, S371L, S373P, S375F, N440K, G446S, S477N, E484A, Q493R, G496S, Q498R, Y505H, T547K, N679K, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F [361,362].

D'autre part, en plus des six mutations communes aux VOC, le gène de pointe du sous variant BA.2 renferme également les mutations : T19I, L24S, del25/27, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, N440K, S477N, E484A, Q493R, Q498R, Y505H, N679K, N764K, D796Y, Q954H, N969K [361,362]. Le schéma ci-dessous (figure 43) illustre les mutations caractéristiques (présentes dans plus de 75% des séquences de lignée) détectées dans le variant préoccupant B.1.1.52/BA.1/BA.2.

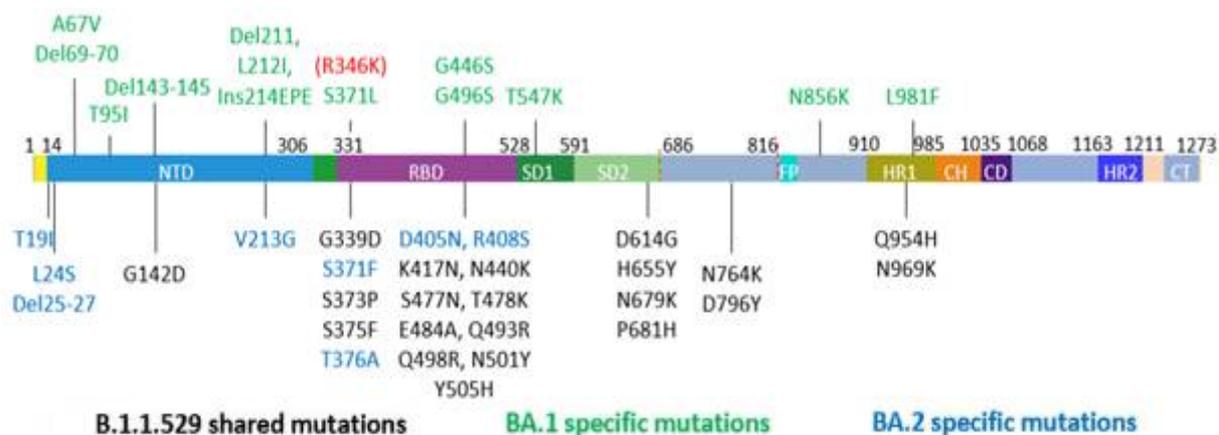


Figure 43: Mutations caractéristiques du variant préoccupant B.1.1.529/BA.1/BA.2 du SARS-CoV-2 [364].

5.2. Caractères épidémiologiques :

5.2.1. Transmissibilité et contagiosité :

Par rapport au variant Delta, le variant Omicron (BA.1) avait un R_t 4,2 fois plus élevé, et un temps de génération plus court (1,5 à 3,2 jours pour l'Omicron contre 2,5 à 4,0 jours pour le Delta). De plus, le temps de doublement des cas dû à ce variant se situait entre 2,0 et 3,3 jours.

En effet, l'analyse des données de surveillance du génome de la province de Gauteng en Afrique du Sud, enregistrées auprès de GISAID du 16 septembre au 30 novembre 2021 a estimé que par rapport au variant Delta, le R_t d'Omicron est 4,2 fois (IC à 95 % : 2,1 , 9,1) plus élevé. Alternativement, en estimant le taux de croissance des cas du 18 octobre au 30 novembre 2021, le variant Omicron était 3,3 fois (IC à 95 % : 2,0, 7,8) plus transmissible que le variant Delta [365]. En outre, en Afrique du Sud, l'analyse des données génomiques extraites du GISAID a montré une croissance exponentielle des cas d'Omicron au cours d'une période de quatre semaines (de la 45^{ème} à la 48^{ème} semaine de 2021) à Gauteng et (de la 46^{ème} à la 49^{ème} semaine) au KwaZulu-Natal. Pour ces provinces, les chercheurs sont parvenus à des estimations du temps de doublement de 3,3 jours (IC 95 % : 3,2-3,4 jours) et 2,7 jours (IC 95 % : 2,3-3,3 jours), respectivement. Par ailleurs, des temps de doublement similaires ou même plus courts ont été observés dans d'autres endroits : Australie (3,0 jours), État de New York (2,5 jours), Royaume-Uni (2,4 jours) et Danemark (2,0 jours) [366]. Par ailleurs,

en Angleterre, l'analyse des données génomiques du 23 novembre au 23 décembre 2021 (la principale période de transition entre le variant Delta dominant et le variant Omicron dominant), et en supposant une distribution de temps de génération pour Delta avec une moyenne de 2,5 à 4 jours (IC à 90 %) et un écart-type de 1,9 à 3 jours, les chercheurs ont estimé raccourcissement du temps de génération d'Omicron avec une moyenne de 1,5 à 3,2 jours et un écart-type de 1,3 à 4,6 jours. Ainsi, par rapport au variant Delta, l'Omicron présente un net avantage de transmission de 160% à 210% [367]. De plus, dans une étude menée au Danemark, portant sur les cas confirmés SARS-CoV-2, échantillonné du 22 novembre au 31 décembre 2021. Ito et ses collègues ont révélé que le taux de reproduction effectif (Rt) du sous-variant BA.2 était 1,3 à 1,4 fois plus élevé que celui du sous-variant BA.1. De plus, le temps de génération du BA.2 était 15 % plus court [368].

5.2.2. Facteurs favorisants :

En plus des facteurs intrinsèques qui ont favorisé l'émergence de l'Omicron. De nombreuses personnes immunodéprimées, dont le système immunitaire est affaibli et qui sont plus sensibles aux infections en raison d'un manque d'infrastructures de santé publique adéquates, de faibles taux de vaccination et d'autres facteurs, facilitent l'émergence et la diffusion de nouveau variant. L'un des scientifiques de l'OMS a déclaré qu'en tardant à prendre des mesures pour remédier à la disparité en matière de vaccination, nous donnons plus de temps au virus pour évoluer d'une manière que les scientifiques ne sont peut-être pas en mesure d'anticiper ou de contrôler. Il est donc nécessaire d'adopter des mesures sociales et de santé publique de manière ciblée et cohérente pour éradiquer cette pandémie [369].

5.2.3. Durée d'incubation :

La période d'incubation du variant Omicron est plus courte que celle du variant Delta. Un événement de super propagation où 21 personnes parmi 33 travailleurs de la santé ont été infectés par le variant Omicron après avoir assisté à un rassemblement privé dans les îles Féroé, en début décembre 2021, même si tous les participants infectés avaient été vaccinés trois fois et avaient récemment subi un test négatif. En supposant que l'exposition au SARS-CoV-2 a eu lieu le soir du rassemblement, la période d'incubation était plus courte pour Omicron, allant de 2 à 6 jours, avec une moyenne de (IC à 95 %) = 3,24 (2,87- 3,60) jours [370].

5.2.4. Estimation de la mortalité :

Comparativement à Delta, Omicron étaient associés à un risque de décès jusqu'à 79 % plus faible. En effet, une étude de cohorte de Lewnard et al. portant sur 88 576 cas confirmés de la COVID-19 dans un établissement de santé du 30 novembre 2021 au 1er janvier 2022, à l'État de Californie, aux États-Unis (dont 52 297 cas dus au variant Omicron et 16 982 cas dus au variant Delta) a signalé la diminution du risque de décès lié à l'infection à Omicron de 79 % comparativement à celui des cas de Delta [371].

5.2.5. Répartition géographique :

5.2.5.1. Distribution mondiale

Le variant B.1.1.529 du SARS-CoV-2 a été détectée pour la première fois dans des échantillons collectés le 11 novembre 2021, au Botswana, puis dans des échantillons collectés à partir du 14 novembre, en Afrique du Sud. Un cas a été détecté à Hong Kong avec des antécédents de voyage en Afrique du Sud, avec comme date de prélèvement, le 18 novembre 2021. Le nombre de pays signalant les cas d'Omicron a continué son augmentation à l'échelle mondiale, avec un total de 352 cas confirmés signalés par 27 pays au 1er décembre 2021. Selon les données disponibles jusqu'au 1er décembre 2021, 70 cas confirmés du variant Omicron ont été signalés par les pays de l'Union européenne (UE) et de l'Espace économique européen (EEE). Les cas ont été signalés par 13 pays de l'UE/EEE : Pays-Bas (16), Portugal (14), Allemagne (10), Italie (9), Danemark (4), Norvège (4), Autriche (3), Suède (3), Belgique (2), Espagne (2), France (1), Irlande (1), et République tchèque (1). La majorité des cas confirmés ont des antécédents de voyage dans des pays d'Afrique australe, et certains ont pris des vols de correspondance vers d'autres destinations entre l'Afrique et l'Europe. En dehors de l'UE/EEE, 282 cas confirmés ont été signalés dans 14 pays et territoires hors de l'UE/EEE (Afrique du Sud, Arabie saoudite, Australie, Botswana, Brésil, Canada, Ghana, Région administrative spéciale de Hong Kong, Japon, Nigeria, Corée du Sud, Suisse et Royaume-Uni) [372].

Alors que la plupart des cas Omicron identifiés en novembre 2021 étaient liés à des voyages, une transmission communautaire avec des clusters associés a été signalée en décembre 2021 dans plusieurs pays . Selon le rapport épidémiologique du 21 décembre 2021

de l'OMS, le variant Omicron a été confirmé dans 106 pays. Ainsi, sur 1 051 598 séquences, 1 009 253 (96%) étaient Delta, 16 988 (1,6 %) étaient Omicron, 176 (<0,1 %) étaient Gamma, 53 (<0,1%) étaient Alpha, 16 (<0,1 %) étaient Bêta [373].

Au 11 janvier 2022, l'épidémiologie mondiale du SARS-CoV-2 s'est caractérisée par l'émergence du variant Omicron, la baisse de la prévalence du variant Delta et la très faible circulation des variants Alpha, Bêta et Gamma. Parmi les 357 206 séquences téléchargées dans GISAID avec des spécimens collectés du 11 décembre 2021 au 11 janvier 2022, 208 870 séquences (58,5 %) étaient Omicron, 147 887 (41,4 %) étaient Delta, 12 (<0,1 %) étaient Alpha, deux (<0,1 %) étaient Gamma, une (<0,1 %) était Bêta [374].

A partir de la première semaine de janvier 2022, Omicron représentait 90 % des séquences soumises ; dès la cinquième semaine, Omicron avait largement remplacé tous les autres variants et représente désormais plus de 99 % des séquences soumises au GISAID. Parmi les principales lignées Omicron, BA.1 a prédominé globalement, suivie de BA.1.1 et BA.2, BA.3 étant la moins fréquemment détectée. Les tendances hebdomadaires ont montré que la proportion relative de BA.2 a augmenté avec le temps, devenant la deuxième lignée la plus fréquemment détectée après BA.1.1 à la 6^{ème} semaine, et la lignée dominante dans 18 pays [304].

Selon le rapport épidémiologique hebdomadaire de l'OMS du 8 mars 2022, sur la COVID-19, parmi les 428 417 séquences téléchargées dans GISAID, avec une date de collecte des échantillons du 6 février au 6 mars 2022, 427 152 (99,7 %) étaient Omicron et 580 (0,1 %) étaient Delta. Parmi les lignées descendantes d'Omicron signalées au cours cette période, BA.1.1 été le sous-variant prédominant, représentant 187 058 séquences (41 %) ; BA.2 a représenté 156 014 séquences (34,2 %) ; BA.1 a représenté 112 655 séquences (24,7 %) ; et BA.3 a représenté 101 séquences (<1 %) [375].

Au 22 mars 2022, l'OMS a déclaré qu'au cours de la période allant du 20 février au 20 mars 2022, le sous-variant BA.2 est devenu le variant prédominant, avec 251 645 séquences (85,96%) rapportées. Au cours de la même période, 125 485 séquences BA.1.1 (8,98%), 54 724 séquences BA.1 (4,26%) et 70 séquences BA.3 (<0,1%) ont également été téléchargées dans GISAID. De plus, les tendances hebdomadaires ont également montré que la proportion

relative de BA.2 a augmenté régulièrement depuis la fin de 2021, devenant la lignée dominante à la septième semaine de 2022. Cette tendance est plus prononcée dans la région de l'Asie du Sud-Est, suivie par les régions de la Méditerranée orientale, de l'Afrique, du Pacifique occidental, de l'Europe et la Région des Amériques [376].

Suite à ces changements perpétuels, le monde a connu une nouvelle transition. Ainsi, au cours de la 18^{ème} semaine épidémiologique de 2022 (1er-7 mai), les proportions relatives de BA.2.X, BA.4 et BA.5 étaient respectivement de 94 %, 0,8 % et 1 %. Parmi les lignées descendantes du sous-variant BA.2, BA.2.12.1 représentait 17 %. La figure 44 illustre le nombre de séquences Omicron soumis au GISAID par rapport aux autres variants circulant, selon les données disponibles jusqu'au 23 mai 2022, tandis que la figure 45 montre la proportion de chaque sous-lignées d'Omicron et ses descendants [377].

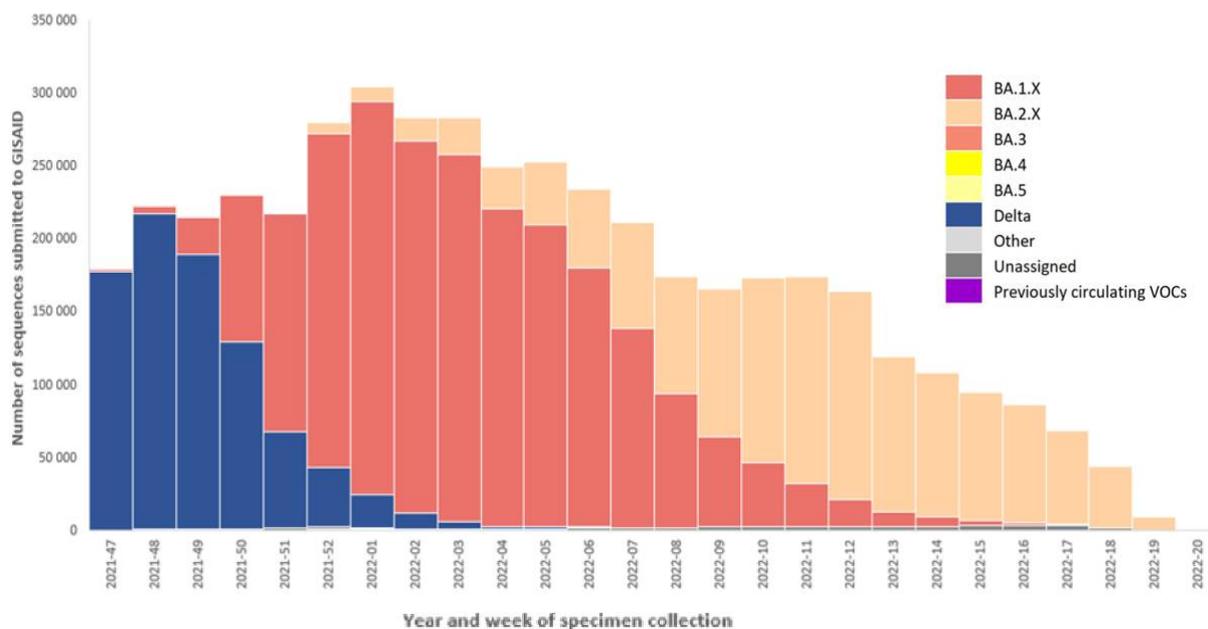


Figure 44: Nombre de séquences Omicron par sous-lignée par rapport aux autres variants circulant, au 23 mai 2022 [377].

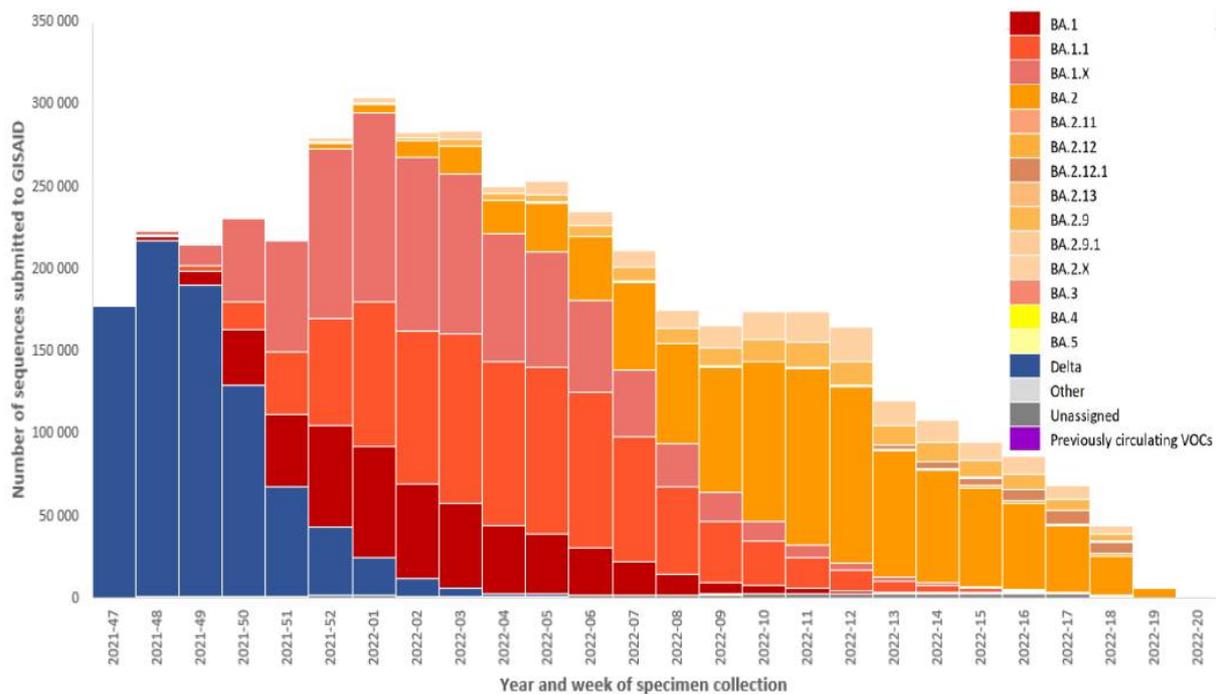


Figure 45: Nombre de séquences Omicron par sous-variants Omicron et lignées descendantes du sous-variant BA.2, au 23 mai 2022 [377].

Au niveau mondial, le nombre de nouveaux cas hebdomadaires a poursuivi la tendance à la baisse observée depuis un pic en janvier 2022. Du 16 au 22 mai 2022, plus de 3,7 millions de cas ont été signalés, soit une diminution de 3 % par rapport à la semaine précédente. Le nombre de nouveaux décès hebdomadaires a continué également de baisser, avec plus de 9000 décès signalés, soit une diminution de 11% par rapport à la semaine précédente [377].

5.2.5.2. Situation du Maroc :

Au Maroc, le ministère de la santé a signalé la détection du premier cas du variant Omicron, le mercredi 15 décembre 2021, à Casablanca. Ainsi, au cours de la 51^{ème} 52^{ème} et 53^{ème} semaine de 2021, le Maroc a enregistré une hausse (50%, 150% et 122,5% respectivement) du nombre de cas infectés au niveau national. Cette augmentation a confirmé le début de la 3^{ème} vague et l'entrée du Maroc dans la phase de transmission communautaire due à la co-circulation des variants Delta et Omicron. De plus, le taux de reproduction a passé de 1,04 à 1,39 entre le 07 décembre 2021 et 02 janvier 2022 [378]. Ensuite, dans son bilan Bimensuel du premier février 2022, le ministère de la Santé a signalé qu'au cours de cette

troisième vague, le variant Omicron (BA.1) est devenu prédominant avec 98% des cas contre 2% pour le Delta. Par ailleurs, après une période de hausse de 5 semaines (du 13 décembre 2021 au 16 janvier 2022), le Royaume atteint le pic de cette vague avec plus de 46 569 nouveaux cas positifs au cours de 6^{ème} semaine suivi d'une diminution progressive à partir de la 7^{ème} semaine (24 au 30 janvier 2022) avec 32 982 nouveaux cas positifs (diminution de 33,7%) associée à une réduction du taux de reproduction (0,85). Cependant, le nombre de nouveaux cas graves nécessitant l'admission en unité de soins intensifs a passé de 730 à 867 cas (augmentation de 18,8%) pendant la 7^{ème} semaine de cette vague [379]. Suivi d'une diminution de 29% au cours des deux semaines suivantes. Concernant les décès, après un pic pendant la 7^{ème} et 8^{ème} semaine de cette vague (du 24 janvier au 6 février 2022), le nombre de mort a régressé de 18,6% (de 230 à 188 décès). Tenant compte de la diminution continue des indicateurs épidémiologiques nationaux depuis 24 janvier 2022, et après deux semaines consécutives de niveau vert, le ministère de la Santé et de la Protection sociale a annoncé la fin de cette vague, le premier mars 2022 [380].

5.3. Physiopathologie

En plus des mutations préoccupantes du gène de la protéine de pointe partagé avec les autres variants préoccupants (del69-70, delY144, K417N, T478K, N501Y, D614G, H655Y et P681H), Omicron présente également de nouvelles mutations capable de renforcer sa transmissibilité et son échappement à l'immunité.

L'analyse des données sur les mutations indique la possibilité d'une transmission accrue en échappant à la réponse immunitaire. La mutation N501Y augmente l'affinité de liaison avec le récepteur ACE2, qui est un facteur d'influence majeur de la transmission accrue, et en combinaison avec Q498R, l'affinité de liaison devient plus forte, et le variant Omicron accède facilement à l'hôte. De plus, le risque de réinfection des patients précédemment infectés par le Sars-CoV-2 avec l'Omicron est très évident, indiquant une transmissibilité plus élevée. Les mutations H655Y et N679K d'Omicron sont présents près du site de clivage de la furine. Ils peuvent augmenter le clivage de la protéine pointe, rendant le virus plus contagieux. D'autre part, P681H peut multiplier la transmissibilité en augmentant le clivage de la protéine de pointe [381].

En outre, une étude computationnelle a prédit que le variant Omicron avait une affinité accrue pour l'ACE2 par rapport à d'autres variants du SARS-CoV-2, tel que Delta. En effet, de nombreuses mutations dans le RBD de l'Omicron, telles que Q493R, N501Y, S371L, S373P, S375F, Q498R et T478K sont responsables de cette affinité plus élevée pour l'ACE2. Par exemple, E484 était en liaison ionique avec K31 dans la souche de référence, mais le variant Omicron (E484A) a perdu cette interaction ionique ; au lieu de cela, A484 a formé deux interactions hydrophobes avec les résidus L79 et M82 de ACE2. L'effet le plus drastique sur les interactions a eu lieu à cause de la mutation Q498R. Une liaison hydrogène était présente entre le Q498 du RBD de référence et le résidu Q42 de ACE2 ; cependant, la mutation Q489R a altéré cette liaison. Elle a entraîné la formation de plusieurs nouvelles liaisons hydrogène entre les résidus des chaînes principales et des chaînes latérales, ainsi que des interactions ioniques avec les résidus E208 et D216 de hACE2. De ce fait, il est évident que les mutations ont augmenté l'affinité de liaison entre le domaine de liaison au récepteur et ACE2, ce qui est un facteur clé dans la transmissibilité et la pathogenèse du SARS-CoV-2 [382].

D'autre part, par rapport aux mutations altérant les propriétés d'antigénicité, il y avait relativement peu de mutations susceptibles d'affecter l'immunogénicité, les propriétés pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires des épitopes des lymphocytes B (le S375F a réduit l'immunogénicité de 25%, mais T547K n'a pas eu d'effet sur les épitopes respectifs. Tandis que, S375F a augmenté l'activité pro-inflammatoire de 3 % et le T547K l'a diminué de 4 %. Dans le cas du S375F, les propriétés anti-inflammatoires de l'épitope seraient augmentées de 10 %, alors que le T547K était prédit comme n'ayant aucun effet) [382].

En ce qui concerne les épitopes pour les cellules T CD4+, la majorité des mutations étaient censées augmenter l'antigénicité des épitopes, tandis que peu d'entre elles étaient supposées avoir un impact négatif. Cependant, l'augmentation de l'antigénicité a souvent eu l'effet négatif de diminuer l'immunogénicité, les propriétés anti-inflammatoires et pro-inflammatoires des épitopes. À titre d'exemple, la mutation S371L a augmenté l'antigénicité de l'épitope YSVLYNSASFSTFKC de 69 % tout en diminuant l'immunogénicité et le potentiel anti-inflammatoire de l'épitope de 74 % et 7 % respectivement, par rapport à la protéine de pointe de référence. Bien que les mutations S371L, S373P et S375F se soient déjà

avérées provoquer une évasion immunitaire, les chercheurs prévoyait qu'elles réduiraient l'immunogénicité de 117 % [382]. Cependant, contrairement aux épitopes des cellules B, l'immunogénicité de plusieurs épitopes des cellules T CD4 devait être fortement augmentée par les mutations, mais aucun niveau élevé de fluctuation n'a été observé dans les propriétés inflammatoires. Par exemple, T547K et G339D ont tous deux augmenté l'immunogénicité de leurs épitopes respectifs de 165% et 127%, mais le potentiel pro-inflammatoire a diminué de seulement 2% et 3% tandis que le potentiel anti-inflammatoire a diminué de 4% et 7% respectivement. De plus, la mutation pro-inflammatoire la plus importante pour tous les épitopes était D796Y, entraînant une augmentation de seulement 6 % de l'épitope PIKDFGGFNFSQILP par rapport à la souche de référence, tandis que N764K augmentait le potentiel anti-inflammatoire maximal de 4 % dans l'épitope LLLQYGSFCTQLNRA. À la lumière de cela, les chercheurs supposent que la combinaison d'une immunogénicité et d'une antigénicité plus élevées, ainsi que des potentiels inflammatoires plus faibles des épitopes expliquent la gravité plus faible de la maladie [382].

5.4. Tableau clinique :

Les symptômes qui caractérisent une infection à Omicron diffèrent modérément de ceux du variant Delta, avec apparemment une moindre atteinte des voies respiratoires inférieures. Les deux symptômes qui étaient systématiquement plus fréquents chez les cas Omicron que chez les cas Delta (quel que soit le statut vaccinal) étaient le mal de gorge et la voix rauque. Une étude publiée par « The Lancet » en avril 2022, portant sur 63 002 cas qui ont été testés positifs pour le SARS-CoV-2 entre le 1er juin 2021 et le 17 janvier 2022, a signalé que la perte d'odorat était moins fréquente chez les participants infectés pendant la période de dominance du variant Omicron que pendant l'éclosion du Delta (16,7 % contre 52,7 %, rapport de cotes [OR] 0,17 ; IC à 95 % 0,16–0,19, $p < 0,001$). En revanche, le mal de gorge était plus fréquent pendant la prédominance d'Omicron qu'au cours de la prédominance du Delta (70,5 % contre 60,8 %, 1,55 ; 1,43–1,69, $p < 0,001$). De même, l'analyse des données de Santé Publique France publiées en janvier 2022, a rapporté des symptômes similaires chez des cas français [350,383]. Le tableau ci-dessous résume les symptômes les plus fréquents.

Tableau XVI: les symptômes les plus fréquents d'Omicron (selon Santé Publique France et l'étude anglaise) [350,383].

Symptômes les plus fréquents (Santé Publique France)	Symptômes les plus fréquents (The Lancet)
<ul style="list-style-type: none"> • fatigue • toux • fièvre • céphalées • myalgies • mal de gorge • écoulement nasal 	<ul style="list-style-type: none"> • nez qui coule • maux de tête • maux de gorge • éternuements • toux persistante et voix rauque

D'autre part, d'après l'analyse des données de Santé Publique France, la durée moyenne des signes cliniques est de 4 jours chez les cas infectés par Omicron. De même, dans l'étude anglaise, les chercheurs ont constaté que la durée médiane des signes aigus était plus longue pour Delta (8,0 jours) que pour Omicron (5,0 jours). En plus, une troisième dose de vaccin était associée à une grande réduction de la durée des symptômes (**3 jours**) [350,383].

5.5. Evolution et pronostic :

Comparativement aux cas d'infections par le variant Delta, ceux dus au variant Omicron étaient associés à une diminution du risque d'hospitalisation, à une réduction de la durée médiane de séjour hospitalier et à une régression du risque d'admission aux soins intensifs. Selon une étude de cohorte rétrospective menée aux États-Unis, portant sur 881 473 patients ayant contracté une première infection par le SARS-CoV-2 entre le 1er septembre 2021 et le 16 janvier 2022, dont 147 964 patients infectés lorsque Omicron prédominait (cohorte Omicron), 633 581 lorsque Delta prédominait (cohorte Delta). Les résultats de cette étude ont révélé que pendant la période de prédominance d'Omicron, le taux d'infection était le plus élevé chez les enfants de moins de 5 ans et chez les patients de peau noire et hispaniques. Après appariement des scores de propension pour les données démographiques, les déterminants socio-économiques de la santé, les comorbidités et les médicaments, les risques de résultats cliniques graves dans la cohorte Omicron étaient significativement plus faibles que dans la cohorte Delta, avec une réduction de 30 % pour les visites aux urgences, une

réduction de 42 % pour les hospitalisations, une réduction de 53 % pour les admissions en USI et une réduction de 75 % pour l'utilisation de la ventilation mécanique. Même après l'appariement, la cohorte Omicron avait plus de comorbidités que la cohorte Delta. De plus, une réduction similaire de la gravité de la maladie a été observée pour tous les groupes d'âge. Il y avait des disparités raciales, ethniques et de genres importants dans les résultats cliniques graves concernant la cohorte Omicron. Les patients de peau noire et hispaniques avaient plus de visites aux urgences et d'admissions aux soins intensifs que les patients de peau blanche et non hispaniques. De plus, les femmes avaient moins d'hospitalisations et d'admissions aux soins intensifs que les hommes [384].

5.6. Diagnostic paraclinique :

5.6.1. Séquençage :

5.6.1.1. Séquençage du génome entier : méthode de référence pour identifier les nouveaux variants du SARS-CoV-2

La détection des variants par séquençage du génome entier est entravée par les variations du génome viral qui réduisent l'efficacité de liaison des amorces. Parfois, certains amplicons de tests spécifiques ne parviennent pas à détecter certains VOC en circulation, en raison d'incompatibilités des modèles d'amorces. Cela peut conduire à des appels manqués au niveau des résidus de la protéine de pointe. Le variant Omicron présente un très grand nombre de mutations, notamment dans la protéine Spike. Certaines de ces mutations sont partagées avec des variants préexistants, mais beaucoup d'entre elles sont nouvelles ou ont été observées à faible fréquence. Le jeu d'amorces l'ARTIC V4 a été conçu autour des mutations définissant les lignées B.1.1.7, B.1.351, B.1.429, B.1.525, B.1.617.1, B.1.617.2 et P.1. Une analyse *in silico* a montré que l'amplicon 76 du protocole ARTIC V4 pouvait échouer pour le variant Omicron, en raison d'incompatibilités entre les amorces et les modèles, ce qui entraîne des appels manqués au niveau des résidus 417, 440 et 446 de la protéine de pointe. De même les amplicons 79 et 90 entraînent également des abondants. Ainsi, les développeurs ont proposé de mettre à jour la V4 à la V4.1 en utilisant un patch composé de 11 nouvelles amorces. Au cours de cette mise à jour, les mutations définissant la lignée de B.1.1.529 et AY.4.2 ont été ajoutées au fichier d'entrée utilisé pour concevoir la V4. Ce programme a permis de réparer avec succès le schéma V4 d'Omicron sans avoir à le reconcevoir complètement [385].

5.6.1.2. Séquençage de Sanger ou séquençage partiel de nouvelle génération basé sur des amplicons

Un ensemble d'amorces qui couvre la région de pointe de nt22903 à nt23532 est utilisée pour identifier B.1.1.529. La souche est définie comme un variant B.1.1.529, si les diverses mutations du gène S ont été trouvées, ayant littéralement les mutations K417N, T478K, E484A et N501Y dans les séquences Sanger [354]. Selon une étude menée par M Bloemen et al le séquençage Sanger des mutations importantes du gène S, présentes dans un amplicon de 733 pb qui implique la région RBD permet une identification fiable des différents variants préoccupants. Cette amplification permet la détection des mutations du gène S entre AA360 et AA588. Pour l'Omicron les mutations répertoriées sont : S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H et T547K. La méthode de séquençage de Sanger a été validée en comparant ses résultats à ceux du séquençage du génome entier, réalisé en parallèle pour 147 échantillons sélectionnés avec différents variants [386].

5.6.2. Tests de dépistage et de diagnostic du VOC connu

5.6.2.1. Tests RT-PCR et échec de la cible du gène S

Comme pour le variant Alpha, le variant Omicron génère un résultat négatif ou un résultat positif nettement plus faible pour le gène S dans les tests RT-PCR. La délétion 69-70 du gène S est traduite en un signal plus faible ou échec complet de la cible du gène S (SGTF). Cet échec se produit dans certain test tel que le TaqPath de ThermoFisher. En effet, les variants Alpha ainsi que la plus part des variants d'Omicron présentent un signal positif dans les tests ciblent les mutations caractéristiques les gènes nsp6 (ORF1) et nucléocapside, mais pas dans les RT-PCR ciblant le gène S [387]. Cependant, l'échec de la cible du gène S n'est pas exclusif aux B.1.1.7 et B.1.1.529. De plus, la sous-lignée BA.2 ne renferme pas la délétion qui en est responsable. Par conséquent, en cas de prédominance du variant préoccupant et que des résultats de laboratoire rapides sont nécessaires, ou que la capacité de séquençage est limitée, utilisation du SGTF est préférable à condition d'identifier au moins 10 % des échantillons par séquençage. Cependant, en cas de faible prévalence, la caractérisation des prélèvements par séquençage est fortement recommandée. De plus, pendant la co-circulation d'autres variants non préoccupant avec la même délétion, le séquençage de tous les SGTF est nécessaire [388].

5.6.2.2. RT-PCR multiplex

Selon l'étude précédemment d'écrite de D P Vanessa et al, les cinq tests RT-PCR multiplex évaluer peuvent être utilisés pour supposer la présence d'Omicron (B.1.1.529) via la sonde à N501Y, K417N et E484. De plus, l'utilisation du SARS-CoV-2 Variants II Assay—Allplex pour K417N et du COVID-19 Ultra Variant Catcher, SARS-CoV-2 Extended ELITE MGB ou Simplexa SARS-CoV-2 Variants Direct pour les mutations N501Y et E484 permet discriminer le variant Omicron du variant Delta (utile au cours de leur co-circulation)[324].

5.6.2.3. Tests rapides d'antigènes :

Dans l' ensemble, les chercheurs ont constaté une grande hétérogénéité entre les tests rapides de détection d'antigènes pour la détection d'Omicron. L'analyse de la sensibilité de détection d'Omicron par rapport au Delta par sept tests ((1) Panbio COVID-19 Ag Rapid test device (Abbott); 2) Standard Q COVID-19 Ag (SD Biosensor/Roche); 3) Sure Status (Premier Medical Corporation); 4) 2019-nCoV Antigen test (Wondfo); 5) Beijing Tigsun Diagnostics Co. Ltd (Tigsun); 6) Onsite COVID-19 Ag Rapid Test (CTK Biotech) and 7) ACON biotech (Flowflex)) a révélé une sensibilité significativement plus faible pour quatre tests (Panbio, Standard Q, Sure Status et Onsite) tandis que les trois tests restant ont montré des performances comparables. De plus, la sensibilité de détection variait entre 22,2 % et 88,9 % pour Omicron et 52,9 % à 91,2 % pour Delta, confirmant la grande variabilité de sensibilité entre les différents tests [389]. Cependant, selon des études récentes, les performances des tests antigéniques rapides (test BD Veritor At-Home COVID-19, Quidel QuickVue At-Home OTC COVID-19 Test et Abbott BinaxNOW COVID-19 Auto-test d'antigène) ne sont pas inférieures chez les individus infectés par Omicron par rapport au variant Delta[390,391].

5.7. Traitement :

Anticorps monoclonaux et plasma de convalescents :

Plusieurs AcM, dont le **bamlanivimab**, le **casirivimab**, l'**imdevimab** et l'**étésevimab** ont été éludés par Omicron. Parmi les anticorps approuvés, le **sotrovimab** a pu maintenir sa fonction contre le BA.1. Cependant, par rapport au Delta, la sensibilité du sotrovimab a connu une diminution de 15 à 50 fois face au BA.2. Le sotrovimab est un AcM de classe 3 qui cible un épitope RBD en dehors du RBM hautement muté, et c'est probablement le mécanisme de

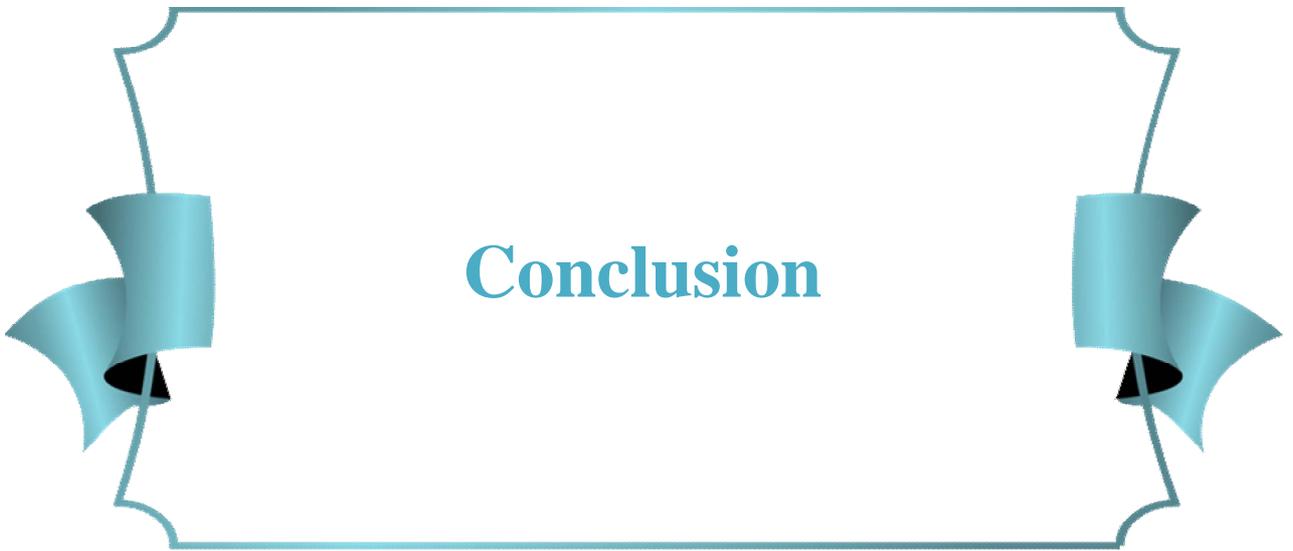
sa capacité à maintenir l'activité antivirale contre l'Omicron. Peu d'autres AcM, tels que le **tixagevimab** et **cilgavimab** étaient partiellement actifs contre Omicron. La combinaison étevévimab/bamlanivimab et l'association casirivimab-imdevimab ont perdu leur capacité inhibitrice contre l'Omicron. En revanche, l'association tixagevimab–cilgavimab a inhibé l'Omicron. Cette découverte montre qu'aucune thérapie par anticorps monoclonaux approuvée ou autorisée ne pourrait couvrir de manière adéquate toutes les sous-lignées du variant Omicron [355]. Par ailleurs, une perte marquée et significative de l'activité neutralisante sérique contre BA.1 et BA.2 par rapport à D614G a été rapportée, avec des titres neutralisants tombant en dessous de la limite de détection [364].

5.8. Vaccination :

Dans l'ensemble, deux doses des vaccins à ARNm (Pfizer-BioNTech et Moderna) confèrent une faible protection (inférieure à 55%) contre toutes infections liées à Omicron, et qui déclinait rapidement (moins de 25%, 3 mois après la deuxième dose) par rapport à Delta. Une dose troisième dose (vaccins à ARNm) rehaussait l'efficacité vaccinale (50 % à 70 %). Relativement au vaccin à vecteur viral, à partir de 15 semaines après deux doses de ChAdOx1, ce vaccin ne présentait aucune protection contre Omicron, mais l'administration d'une troisième dose (vaccins à ARNm) ré-augmentait l'efficacité vaccinale de 64,2 % (36,8 %-79,4%) [392].

De même, la prévention des infections symptomatiques dus à l'infection par Omicron est limitée (inférieure à 75%) après deux doses des vaccins. Cependant, l'administration d'une troisième dose offrait une protection jusqu'à 82% [392].

Concernant la prévention des hospitalisations dus à l'infection par Omicron, le schéma vaccinal en deux doses offre une efficacité élevée et qui persiste même après 6 mois (50% à 75%). L'administration d'une troisième dose rehaussait la protection jusqu'à 99 %. La vaccination diminue également le risque d'évolution vers une forme grave de la COVID-19 [392].



Depuis son émergence à Wuhan en Chine, en fin 2019, le SARS-CoV-2 s'est rapidement propagé dans plusieurs pays. Suite à l'augmentation du nombre de cas dus à la transmission interhumaine et à la dissémination mondiale, l'OMS a déclaré que l'infection par le nouveau coronavirus était devenue pandémique. L'évolution de la compréhension de cet agent virale a été parsemée d'autant de controverses et de mystères que la maladie qu'il provoque. Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN non segmenté de polarité positif, regroupé avec le SARS-CoV et les coronavirus liés au SARS trouvés chez les chauves-souris dans le genre *Bêtacoronavirus*, en raison des similitudes partagés. En tant que nouveau bêta-coronavirus, le SARS-CoV-2 présente une similitude de séquence génomique de 79 % à 50% avec le SARS-CoV et le MERS-CoV. Sa transmission se fait essentiellement par voie aérienne, par gouttelettes respiratoires contaminées de particules virales émises au cours de l'éternuement, la toux ou la parole, ou de manière indirecte en touchant des surfaces contaminées puis en touchant le visage, les yeux ou la bouche. Le tableau clinique de la COVID-19 est extrêmement variable et dépend de plusieurs facteurs, allant de la forme asymptomatique à la forme critique. Pour faire face à cette pandémie, de nombreux efforts ont été déployé (renforcement des systèmes de santé ; développement des techniques de diagnostic, de nouvelles thérapies et de vaccins efficaces pour combattre la maladie ; ainsi que la détermination et l'application des mesures de préventions). Cependant, en raison de la faible fidélité de répllication des virus à ARN et la forte pression immunologique exercée par l'hôte humaine, le SARS-CoV-2 a accumulé des mutations pour déjouer le système immunitaire. Ces mutations pourraient entraîner des modifications de la virulence virale, de l'infectiosité et de la transmissibilité. Ainsi, le monde a connu de nombreuses vagues de transmission, liée essentiellement à l'éclosion des cinq variants : Alpha, Bêta, Gamma, Delta et Omicron, désigné par l'OMS comme variants préoccupants. Par conséquent, il est impératif d'étudier le schéma et la fréquence des mutations survenues. De plus, l'analyse de l'impact ces mutations sur le risque de réinfection, le tableau clinique, le pronostic, ainsi que l'évaluation des performances des tests de dépistage et de diagnostics, des thérapies utilisées, des vaccins développés et des mesures de prévention est essentiel pour détecter les points faibles et y remédier.



Résumés

Résumé

Titre: Sars-CoV-2 et ses variants

Auteur: Imane EL KARTOUTI

Rapporteur: Professeur Mimoun ZOUHDI

Mot clés: COVID-19, SARS-COV-2, Variants, Variants préoccupants.

Suite à la découverte des cas de pneumonie virale atypique en décembre 2019, à Wuhan, en Chine, un *Bêtacoronavirus* nommé SARS-CoV-2 a été identifié comme agent causal. En raison de la transmission interhumaine, le SARS-CoV-2 s'est rapidement propagé au niveau mondial, en causant des millions d'infections et de décès. Ainsi, l'OMS a déclaré que l'infection par ce coronavirus est devenue pandémique. Malgré que les coronavirus renferment des mécanismes intrinsèques de correction des erreurs qui diminuent leur mutabilité, de nombreuses mutations ont favorisé l'adaptation du SARS-CoV-2 à ses hôtes. Par conséquent, plusieurs lignées de ce virus ont émergé, provoquant la divergence d'un vaste sous-ensemble de variants appelés « variants préoccupants ». Le SARS-CoV-2 avec la mutation D614G au niveau du gène de la protéine de pointe, a donnée naissance à la lignée mère B.1, qui était à l'origine de nombreux variants en accumulant d'autres mutations, dont les VOCs : Alpha, Bêta, Gamma, Delta et Omicron. Ces variants ont provoqué de nombreuses vagues successives à l'échelle planétaire. L'émergence de nouveaux variants suscite des inquiétudes, nécessitant ainsi de nouvelles investigations pour déterminer les causes des changements évolutifs au fil du temps et le retentissement sur l'épidémiologie, l'antigénicité, l'échappement aux anticorps neutralisants générés au cours d'une infection antérieure, les signes cliniques, les performances des tests de diagnostic, la vaccination, l'efficacité des traitements développés et des mesures de préventions.

Dans ce travail, nous allons traiter le sujet intitulé « SARS-CoV-2 et ses variants », en étalant des informations actualisées à propos du SARS-CoV-2 et ses variants préoccupants, de point de vue épidémiologique, physiopathologique, clinique, ainsi que les données concernant le pronostic, les outils de diagnostic, l'efficacité des traitements et de la vaccination.

Summary

Title : Sars-CoV-2 and its variants

Author : Imane EL KARTOUTI

Supervisor : Professor Mimoun ZOUHDI

Keywords : COVID-19, SARS-COV-2, Variants, Variant of Concern.

Following the discovery of an atypical viral pneumonia cases in December 2019, in Wuhan, China, a *Betacoronavirus* named SARS-CoV-2 has been identified as the infectious agent causing the disease. Due to human-to-human transmission, SARS-CoV-2 has spread rapidly worldwide, causing millions of infections and deaths. Thus, the WHO has declared that infection due to this coronavirus has become pandemic. Although coronaviruses contain intrinsic error correction mechanisms that reduce their mutability, many mutations have favoured the Sars-CoV-2's adaptation to its hosts. As a result, several lineages of this virus have emerged, resulting in the divergence of a large subset of variants called "variants of concern". This has led to a natural selection of various mutations in the Spike protein with different functional implications, some of which are still unknown. SARS-CoV-2 with the D614G mutation in the spike protein gene, gave rise to the B.1 parent line, which was the source of many variants by accumulating other mutations, including the VOCs: Alpha, Bêta, Gamma, Delta and Omicron. These variants have caused many successive infection waves all over the world. The emergence of new variants is a cause for concern, requiring further investigation to determine the causes of evolutionary changes over time and the impact on epidemiology, antigenicity, escape from neutralising antibodies generated during previous infection, clinical signs, performance of diagnostic tests, vaccination, effectiveness of developed treatments and preventive measures.

In this work, we will approach the topic of "SARS-CoV-2 and its variants", providing updated information about SARS-CoV-2 and its variants of concern, from an epidemiological, pathophysiological and clinical point of view, as well as data on prognosis, diagnostic tools, treatment and vaccination effectiveness.

ملخص

العنوان: فيروس كورونا ومتحوراته

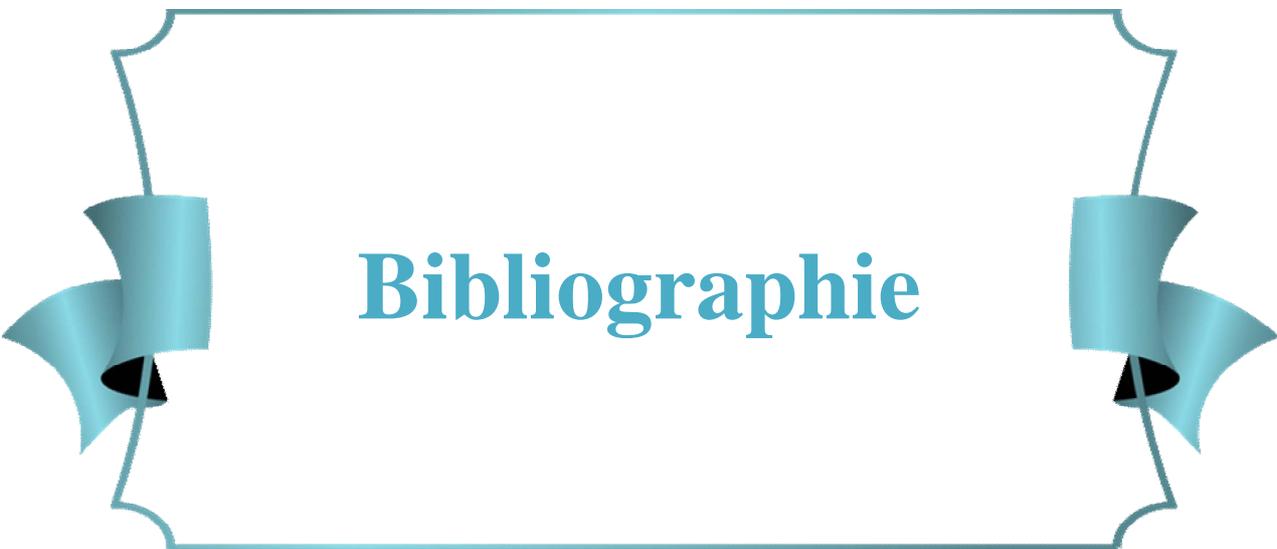
المؤلف: إيمان الكرطوطي

المشرف: الأستاذ ميمون زوهدي

الكلمات الأساسية: كوفيد-19، فيروس كورونا، المتحورات، المتحورات المثيرة للقلق

بعد اكتشاف حالات الالتهاب الرئوي الفيروسي غير النمطي في ديسمبر 2019، في ووهان، الصين، تم تحديد فيروس بيتاكورونا المسمى Sars-CoV-2 كعامل مسبب لهذا المرض. إثر انتقال العدوى من إنسان إلى آخر، انتشر فيروس Sars-CoV-2 بسرعة على مستوى العالم، مما تسبب في حدوث ملايين العدوى والوفيات. لهذا، أعلنت منظمة الصحة العالمية أن الإصابة بهذا الفيروس التاجي أصبحت وباءً. على الرغم من أن الفيروسات التاجية تحتوي على آليات جوهريّة لتصحيح الأخطاء، التي تقلل من قابليتها لتشكيل طفرات، إلا أن العديد من الطفرات ساعدت على تكيف Sars-CoV-2 مع مضيفيه. نتيجة لذلك، ظهرت سلالات متعددة من هذا الفيروس، مما تسبب في تباعد مجموعة فرعية كبيرة من المتغيرات المعروفة باسم "المتغيرات المثيرة للقلق" وقد أدى ذلك إلى الانتقاء الطبيعي لطفرات البروتين التاجي المتعددة مع تداعيات وظيفية مختلفة، التي لا يزال بعضها غير واضح. تسبب Sars-CoV-2 الذي يمتلك الطفرة D614G على مستوى جين البروتين الشوكي، في ظهور السلالة الأم B.1 والتي كانت مصدرًا للعديد من المتحورات من خلال تراكم طفرات أخرى، بما في ذلك المتحورات المثيرة للقلق: ألفا، بيتا، غاما، دلتا وأوميكرون. تسببت هذه المتحورات في العديد من الموجات المتتالية على نطاق عالمي. يثير ظهور متغيرات جديدة مخاوف، مما يتطلب مزيدًا من الأبحاث لتحديد أسباب التغيرات التطورية بمرور الوقت وتأثيرها على الحالة الوبائية، قابلية اكتساب المناعة، الهروب من الأجسام المضادة المحيطة التي تم تطويرها أثناء الإصابات السابقة، العلامات السريرية، أداء الاختبارات التشخيصية والتطعيم، وكذا فعالية العلاجات المطورة والتدابير الوقائية.

في هذا العمل، سنعالج موضوع بعنوان "فيروس كورونا ومتحوراته"، باستعمال معلومات محينة حول هذا الفيروس ومتغيراته المثيرة للقلق، من وجهة نظر وبائية، فسيولوجية وسريرية، وكذلك من خلال البيانات المتعلقة بالتكهنات، أدوات التشخيص، وفعالية العلاجات والتطعيم.



Bibliographie

- [1] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 févr 2020;382(8):727-33.
- [2] Appellation de la maladie à coronavirus (COVID-19) et du virus qui la cause [Internet]. [cité 19 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
- [3] Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. [COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease]. *Rev Med Interne*. juin 2020;41(6):375-89.
- [4] Chronologie de l'action de l'OMS face à la COVID-19 [Internet]. [cité 19 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/29-06-2020-covid-timeline>
- [5] Haut-Commissariat au Plan, Système des Nations Unies au Maroc et Banque mondiale. NOTE STRATEGIQUE- IMPACT SOCIAL & ECONOMIQUE DE LA CRISE DU COVID-19 AU MAROC [Internet]. Disponible sur: https://www.hcp.ma/Note-strategique-Impact-social-et-economique-de-la-crise-du-Covid-19-au-Maroc_a2582.html
- [6] Innovation A for C. Living Evidence - SARS-CoV-2 variants [Internet]. Agency for Clinical Innovation. Agency for Clinical Innovation (ACI); 2022 [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: <https://aci.health.nsw.gov.au/covid-19/critical-intelligence-unit/sars-cov-2-variants>
- [7] Cavanagh D. Coronavirus avian infectious bronchitis virus. *Vet Res*. mars 2007;38(2):281-97.
- [8] Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*. juin 2016;24(6):490-502.
- [9] Astrid Vabret - Meriadeg Ar Gouilh. Coronavirus [Internet]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/04/CHAPITRE38_CORONAVIRUS_TVM2019.pdf
- [10] Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *The Lancet*. sept 2015;386(9997):995-1007.
- [11] Hussein HA, Hassan RYA, Chino M, Febbraio F. Point-of-Care Diagnostics of COVID-19: From Current Work to Future Perspectives. *Sensors*. 31 juill 2020;20(15):4289.

- [12] Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* mars 2021;19(3):141-54.
- [13] Ku Z, Ye X, Salazar GT, Zhang N, An Z. Antibody therapies for the treatment of COVID-19. *Antib Ther.* 30 avr 2020;3(2):101-8.
- [14] Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J Biomol Struct Dyn.* juin 2021;39(9):3409-18.
- [15] Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 27 mars 2020;12(4):E372.
- [16] Helmy YA, Fawzy M, Elaswad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med.* 24 avr 2020;9(4):E1225.
- [17] Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathog Basel Switz.* 4 mars 2020;9(3):E186.
- [18] Liu S, Xiao G, Chen Y, He Y, Niu J, Escalante CR, et al. Interaction between heptad repeat 1 and 2 regions in spike protein of SARS-associated coronavirus: implications for virus fusogenic mechanism and identification of fusion inhibitors. *Lancet Lond Engl.* 20 mars 2004;363(9413):938-47.
- [19] Heilingloh CS, Aufderhorst UW, Schipper L, Dittmer U, Witzke O, Yang D, et al. Susceptibility of SARS-CoV-2 to UV irradiation. *Am J Infect Control.* oct 2020;48(10):1273-5.
- [20] Patel M, Chaubey AK, Pittman CU, Mlsna T, Mohan D. Coronavirus (SARS-CoV-2) in the environment: Occurrence, persistence, analysis in aquatic systems and possible management. *Sci Total Environ.* 15 avr 2021;765:142698.
- [21] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 16 avr 2020;382(16):1564-7.
- [22] Stout AE, André NM, Jaimes JA, Millet JK, Whittaker GR. Coronaviruses in cats and other companion animals: Where does SARS-CoV-2/COVID-19 fit? *Vet Microbiol.* août 2020;247:108777.

- [23] Shors, Teri Department of Biology and Microbiology, University of Wisconsin, Oshkosh, Wisconsin. Coronavirus [Internet]. McGraw-Hill Education; [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <http://accessscience.com/content/163220>
- [24] Jones DL, Baluja MQ, Graham DW, Corbishley A, McDonald JE, Malham SK, et al. Shedding of SARS-CoV-2 in feces and urine and its potential role in person-to-person transmission and the environment-based spread of COVID-19. *Sci Total Environ.* déc 2020;749:141364.
- [25] Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 12 mai 2020;323(18):1843-4.
- [26] Chen L, Liu M, Zhang Z, Qiao K, Huang T, Chen M, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol.* juin 2020;104(6):748-51.
- [27] Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 1 mai 2020;138(5):575-8.
- [28] Bwire GM, Majigo MV, Njiro BJ, Mawazo A. Detection profile of SARS-CoV-2 using RT-PCR in different types of clinical specimens: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* févr 2021;93(2):719-25.
- [29] Sun J, Zhu A, Li H, Zheng K, Zhuang Z, Chen Z, et al. Isolation of infectious SARS-CoV-2 from urine of a COVID-19 patient. *Emerg Microbes Infect.* déc 2020;9(1):991-3.
- [30] Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal–fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* déc 2020;25(1):39.
- [31] Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA.* 12 mai 2020;323(18):1846-8.
- [32] Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA* [Internet]. 26 mars 2020 [cité 2 oct 2021]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763854>

- [33] Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 14 juill 2020;11(1):3572.
- [34] Guo L, Zhao S, Li W, Wang Y, Li L, Jiang S, et al. Absence of SARS-CoV-2 in semen of a COVID-19 patient cohort. *Andrology.* janv 2021;9(1):42-7.
- [35] Sharun K, Tiwari R, Dhama K. SARS-CoV-2 in semen: Potential for sexual transmission in COVID-19. *Int J Surg Lond Engl.* déc 2020;84:156-8.
- [36] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 17 mars 2020;323(11):1061-9.
- [37] Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Holzmann T, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection.* avr 2021;49(2):233-9.
- [38] Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 13 mars 2020;27(2):taaa021.
- [39] Plaçais L, Richier Q. [COVID-19: Clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the heart of the pandemic]. *Rev Med Interne.* mai 2020;41(5):308-18.
- [40] OMS. Estimation de la mortalité due à la COVID-19.
- [41] Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* juin 2020;20(6):669-77.
- [42] Response EWG for NE, Prevention CC for DC and. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol.* 10 févr 2020;41(02):145-51.
- [43] Sun J, He WT, Wang L, Lai A, Ji X, Zhai X, et al. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends Mol Med.* mai 2020;26(5):483-95.
- [44] OMS. Situation par région, pays, territoire et zone.

- [45] WHO. Tableau de bord de l'OMS sur le coronavirus (COVID-19) [Internet]. Disponible sur: <https://covid19.who.int>
- [46] Morocco COVID - Coronavirus Statistics - Worldometer [Internet]. Disponible sur: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/morocco/>
- [47] Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* juill 2020;26(7):1017-32.
- [48] Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* mai 2020;26(5):681-7.
- [49] Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res.* mai 2020;30(5):367-9.
- [50] Mercadier JJ. Une seconde enzyme de conversion de l'angiotensine juste pour le cœur ? *médecine/sciences.* févr 2003;19(2):141-3.
- [51] Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 28 mai 2020;581(7809):465-9.
- [52] Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* juin 2004;203(2):631-7.
- [53] Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 28 mai 2020;181(5):1036-1045.e9.
- [54] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* févr 2020;395(10223):497-506.
- [55] Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Péré H, et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS);* 2020 avr [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.19.20068015>

- [56] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 28 mars 2020;395(10229):1054-62.
- [57] Morris G, Bortolasci CC, Puri BK, Olive L, Marx W, O'Neil A, et al. The pathophysiology of SARS-CoV-2: A suggested model and therapeutic approach. *Life Sci*. 1 oct 2020;258:118166.
- [58] Cizmecioglu A, Akay Cizmecioglu H, Goktepe MH, Emsen A, Korkmaz C, Esenkaya Tasbent F, et al. Apoptosis-induced T-cell lymphopenia is related to COVID-19 severity. *J Med Virol*. mai 2021;93(5):2867-74.
- [59] Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 19 nov 2020;71(16):2027-34.
- [60] Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 28 juill 2020;71(15):778-85.
- [61] Grzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C, Huon C, Guivel-Benhassine F, et al. SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 avr [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.21.20068858>
- [62] Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 28 avr 2020;323(16):1582-9.
- [63] Ju B, Zhang Q, Ge J, Wang R, Sun J, Ge X, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*. 6 août 2020;584(7819):115-9.
- [64] Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 23 avr 2020;382(17):1653-9.
- [65] Elsevier. ACE2, IEC/ARAI et infections à COVID-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/ace2,-iecaraii-et-infections-a-covid-19>

- [66] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 avr 2020;382(18):1708-20.
- [67] Haut Conseil de la santé publique. Rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19 [Internet]. Disponible sur: [file:///C:/Users/Hp/Downloads/hcspr20200723_corsarcovactdelapriencha%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Hp/Downloads/hcspr20200723_corsarcovactdelapriencha%20(2).pdf)
- [68] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. août 2020;277(8):2251-61.
- [69] Marie Baeck, Caroline Peeters, Marie Cuvelier, Laetitia Fameree, Evelyne Harkemanne, Fanny Ickx, Margaux Mairlot, Marine Matthews, Nina Nielens, Laura Nobile, Romane Thirion et Anne Herman, Marie Baeck. Manifestations cutanées associées au COVID-19.
- [70] Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, Ting A, Hodges J, McFarlane A, et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. août 2020;55(4):e125-9.
- [71] Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet Lond Engl*. 23 mai 2020;395(10237):1610.
- [72] L'OMS. Prise en charge clinique de la COVID-19, orientations provisoires 27 mai 2020 [Internet]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332437/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-fre.pdf>
- [73] Mizuiri S, Ohashi Y. ACE and ACE2 in kidney disease. *World J Nephrol*. 6 févr 2015;4(1):74-82.
- [74] Farkash EA, Wilson AM, Jentzen JM. Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2. *J Am Soc Nephrol JASN*. août 2020;31(8):1683-7.
- [75] Johann Morelle, Arnaud Devresse, Nathalie Demoulin, Valentine Gillion, Eric Goffin, Nada Kanaan, Laura Labriola, Michel Jadoul. COVID-19, rein et maladies rénales.
- [76] Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. mai 2020;97(5):829-38.

- [77] Bougossa R, Marrakchi W, Marmouch H, Kooli I, Aouam A, Toumi A, et al. L'insuffisance surrénalienne aiguë: une complication à ne pas méconnaître de la Covid-19. *Ann Endocrinol.* oct 2021;82(5):438-9.
- [78] Caron P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management. *Ann Endocrinol.* oct 2020;81(5):507-10.
- [79] Innocent Murhula Kashongwe1, Francois BL, Hippolyte Nani Tuma Situakibanza, Jean-Robert Rissassy Makulo1, Ernest Kiswaya Sumaili1, Jean-Marie Ntumba Kayembe. Clinical characteristics of coronavirus infection disease (COVID-19).
- [80] Perrin P, Gautier-Vargas G, Bassand X, Keller N, Bedo D, Collongues N, et al. Complications neurologiques du COVID-19 chez les patients atteints de maladie rénale. *Néphrologie Thérapeutique.* sept 2020;16(5):328.
- [81] Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 1 juin 2020;77(6):683.
- [82] Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology.* août 2020;296(2):E119-20.
- [83] Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* mai 2020;94:55-8.
- [84] Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report [Internet]. *Neurology*; 2020 mars [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.16.20035105>
- [85] Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* mai 2020;19(5):383-4.
- [86] Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 14 mai 2020;382(20):e60.
- [87] Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun.* juill 2020;87:115-9.

- [88] Cédric Hermans, Catherine Lambert. COVID-19 : une maladie thrombotique ?
- [89] Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D a. MPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* juill 2020;191:145-7.
- [90] Lai CC, Wang CY, Hsueh PR. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* août 2020;53(4):505-12.
- [91] Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* août 2020;81(2):266-75.
- [92] Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA.* 26 mai 2020;323(20):2085-6.
- [93] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* mai 2020;8(5):475-81.
- [94] Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *Lazzeri C, éditeur. PLOS ONE.* 17 nov 2020;15(11):e0241955.
- [95] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 7 avr 2020;323(13):1239.
- [96] Killerby ME, Link-Gelles R, Haight SC, Schrodt CA, England L, Gomes DJ, et al. Characteristics Associated with Hospitalization Among Patients with COVID-19 — Metropolitan Atlanta, Georgia, March–April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 26 juin 2020;69(25):790-4.
- [97] Mackey K, Ayers CK, Kondo KK, Saha S, Advani SM, Young S, et al. Racial and Ethnic Disparities in COVID-19-Related Infections, Hospitalizations, and Deaths : A Systematic Review. *Ann Intern Med.* mars 2021;174(3):362-73.

- [98] Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. août 2020;584(7821):430-6.
- [99] Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID -19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. janv 2021;31(1):1-10.
- [100] Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. mai 2020;55(5):2000547.
- [101] Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 22 mai 2020;369:m1966.
- [102] Miyashita H, Mikami T, Chopra N, Yamada T, Chernyavsky S, Rizk D, et al. Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York City. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. août 2020;31(8):1088-9.
- [103] Vousden N, Bunch K, Morris E, Simpson N, Gale C, O'Brien P, et al. The incidence, characteristics and outcomes of pregnant women hospitalized with symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection in the UK from March to September 2020: A national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). Farrar D, éditeur. *PLOS ONE*. 5 mai 2021;16(5):e0251123.
- [104] Liu Y, Pan Y, Yin Y, Chen W, Li X. Association of dyslipidemia with the severity and mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Virol J*. déc 2021;18(1):157.
- [105] The Severe Covid-19 GWAS Group. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 15 oct 2020;383(16):1522-34.
- [106] Anderson JL, May HT, Knight S, Bair TL, Muhlestein JB, Knowlton KU, et al. Association of Sociodemographic Factors and Blood Group Type With Risk of COVID-19 in a US Population. *JAMA Netw Open*. 5 avr 2021;4(4):e217429.
- [107] Lee SW, Ha EK, Yeniova AÖ, Moon SY, Kim SY, Koh HY, et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut*. janv 2021;70(1):76-84.

- [108] Zippi M, Fiorino S, Budriesi R, Micucci M, Corazza I, Pica R, et al. Paradoxical relationship between proton pump inhibitors and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases*. 26 avr 2021;9(12):2763-77.
- [109] Gupta RK, Harrison EM, Ho A, Docherty AB, Knight SR, van Smeden M, et al. Development and validation of the ISARIC 4C Deterioration model for adults hospitalised with COVID-19: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. avr 2021;9(4):349-59.
- [110] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 1 juill 2020;180(7):934.
- [111] Eurofins biomnis. Protocole Réalisation du prélèvement COVID-19 (SARS-2) [Internet]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/renseignements/KCOVID19P-COVID-19-SARS-CoV-2.pdf>
- [112] Jamai Amir I, Lebar Z, yahyaoui G, Mahmoud M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio*. juill 2020;31(619-620):15-20.
- [113] la SFM. Fiche : Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect de COVID-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/02/Fiche-nCOV-NL-14022020.pdf>
- [114] la SFM. Fiche de gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé de la COVID-19 Version 6 [Internet]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/09/Fiche-COVID-19_V6.0.pdf
- [115] institut pasteur d'Algérie. Modalités de prélèvements, de conservation et d'acheminement des prélèvements pour le diagnostic virologique d'un cas suspect covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://pasteur.dz/images/coronavirus2019/MODALITES-DE-PRELEVEMENT-COVID-19.pdf>
- [116] Essentials of Real-Time PCR - MA [Internet]. [cité 19 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.thermofisher.com/ng/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/essentials-real-time-pcr.html>
- [117] Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano*. 28 avr 2020;14(4):3822-35.

- [118] Alsuliman T, Sulaiman R, Ismail S, Srour M, Alrstom A. COVID-19 paraclinical diagnostic tools: Updates and future trends. *Curr Res Transl Med.* août 2020;68(3):83-91.
- [119] Krüttgen A, Cornelissen CG, Dreher M, Hornef MW, Imöhl M, Kleines M. Comparison of the SARS-CoV-2 Rapid antigen test to the real star Sars-CoV-2 RT PCR kit. *J Virol Methods.* févr 2021;288:114024.
- [120] Diao B, Wen K, Zhang J, Chen J, Han C, Chen Y, et al. Accuracy of a nucleocapsid protein antigen rapid test in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* févr 2021;27(2):289.e1-289.e4.
- [121] Azzi L, Maurino V, Baj A, Dani M, d'Aiuto A, Fasano M, et al. Diagnostic Salivary Tests for SARS-CoV-2. *J Dent Res.* févr 2021;100(2):115-23.
- [122] Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerg Infect Dis.* juill 2020;26(7):1478-88.
- [123] diagnostique[1].html.
- [124] Edouard S, Colson P, Melenotte C, Di Pinto F, Thomas L, La Scola B, et al. Evaluating the serological status of COVID-19 patients using an indirect immunofluorescent assay, France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* févr 2021;40(2):361-71.
- [125] Payne S. *Methods to Study Viruses.* In: *Viruses* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 30 nov 2021]. p. 37-52. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128031094000040>
- [126] Szabó Z, Szabó T, Bodó K, Kemenesi G, Földes F, Kristóf K, et al. Comparison of virus neutralization activity and results of 10 different anti-SARS-CoV-2 serological tests in COVID-19 recovered plasma donors. *Pract Lab Med.* mai 2021;25:e00222.
- [127] Lai CKC, Lam W. Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun.* 29 janv 2021;538:226-30.
- [128] clinisciences. SARS-CoV-2 (Covid-19): Test Rapide IgG/IgM pour le diagnostic [Internet]. Disponible sur: <https://www.clinisciences.com/lire/newsletter-26/sars-cov-2-covid-19-test-rapide-2264.html>

- [129] Gallais F, Gantner P, Bruel T, Velay A, Planas D, Wendling MJ, et al. Anti-SARS-CoV-2 Antibodies Persist for up to 13 Months and Reduce Risk of Reinfection [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 mai [cité 30 nov 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.05.07.21256823>
- [130] Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 9 juin 2020;323(22):2249.
- [131] Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 1 juin 2020;295(3):200463.
- [132] OMS. Utilisation de l'imagerie thoracique en cas de COVID-19 GUIDE DE RECOMMANDATIONS RAPIDES 11 JUIN 2020 [Internet]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333794/WHO-2019-nCoV-Clinical-Radiology_imaging-2020.1-fre.pdf
- [133] l'INEAS. Les Guides de l'INEAS : Épidémie de la COVID-19 Recommandations pour l'imagerie Mise à jour octobre 2020 [Internet]. Disponible sur: https://www.ineas.tn/sites/default/files/imagerie_covid_ineas_oct_vf_2020.pdf
- [134] Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) imaging reporting and data system (COVID-RADS) and common lexicon: a proposal based on the imaging data of 37 studies. *Eur Radiol*. sept 2020;30(9):4930-42.
- [135] Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. août 2020;30(8):4381-9.
- [136] Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *Am J Roentgenol*. juill 2020;215(1):87-93.
- [137] Amin Mahsouli, Melissa Grillo, Nadia Amini, Souad Acid, Emmanuel Coche, Benoît Ghaye. Imagerie thoracique du COVID-19. mai 2020; Disponible sur: <https://www.louvainmedical.be/fr/article/imagerie-thoracique-du-covid-19>
- [138] Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 1 avr 2020;2(2):e200152.

- [139] Ng MY, Lee EYP, Yang J, Yang F, Li X, Wang H, et al. Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 1 févr 2020;2(1):e200034.
- [140] ElGohary R, Hisham A, Salama M, Selim YAY, Abdelwahab MS. A Deep Learning Solution Framework for Awareness, Diagnosing and Predicting COVID-19. In: Hassanien AE, Chang KC, Mincong T, éditeurs. *Advanced Machine Learning Technologies and Applications* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [cité 30 nov 2021]. p. 43-53. (Advances in Intelligent Systems and Computing; vol. 1339). Disponible sur: https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-69717-4_5
- [141] Pr O Lucidarme pour la Société Française de Radiologie - SFR. COVID-19: Mise au point sur la place de l'échographie thoracique [Internet]. Disponible sur: https://ebulletin.radiologie.fr/sites/ebulletin.radiologie.fr/files/medias/actualites/mop_cho_thoracique.pdf
- [142] COVID-19 - Soins aigus - Modalités de levée des mesures d'isolement pour les patients COVID-19 positifs | HPCi [Internet]. [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: https://www.hpci.ch/sites/chuv/files/Tableau_modalites-de-levee-des-mesures-d-isolement-covid-19.pdf
- [143] ANSM. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-et-complications-infectieuses-graves>
- [144] Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Recommandations SFAR / SFETD sur les AINS [Internet]. Disponible sur: <https://sfar.org/download/recommandations-sfar-sfetd-sur-les-ains/?wpdmdl=25767&refresh=5ec3a7c3705d51589880771>
- [145] Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 21 janv 2021;384(3):238-51.
- [146] L'OMS. Traitements contre la COVID-19 : orientations évolutives, 24 septembre 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/347607>
- [147] Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2 mai 2020;ciaa530.

- [148] Echeverría-Esnal D, Martín-Ontiyuelo C, Navarrete-Rouco ME, De-Antonio Cuscó M, Ferrández O, Horcajada JP, et al. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 1 févr 2021;19(2):147-63.
- [149] Popp M, Stegemann M, Riemer M, Metzendorf MI, Romero CS, Mikolajewska A, et al. Antibiotics for the treatment of COVID-19. Cochrane Haematology Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 22 oct 2021 [cité 30 nov 2021];2021(10). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD015025>
- [150] WHO. Paediatric emergency triage, assessment and treatment Care of critically ill children [Internet]. Disponible sur: World Health Organization. Pediatric emergency triage, assessment and treatment. Genève: WHO, 2016
- [151] Ottesen EA, Campbell W. Ivermectin in human medicine. *J Antimicrob Chemother.* 1994;34(2):195-203.
- [152] Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo).* sept 2020;73(9):593-602.
- [153] Formiga FR, Leblanc R, de Souza Rebouças J, Farias LP, de Oliveira RN, Pena L. Ivermectin: an award-winning drug with expected antiviral activity against COVID-19. *J Controlled Release.* janv 2021;329:758-61.
- [154] Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* juin 2020;178:104787.
- [155] Yan S, Ci X, Chen N, Chen C, Li X, Chu X, et al. Anti-inflammatory effects of ivermectin in mouse model of allergic asthma. *Inflamm Res.* juin 2011;60(6):589-96.
- [156] DiNicolantonio JJ, Barroso-Aranda J, McCarty MF. Anti-inflammatory activity of ivermectin in late-stage COVID-19 may reflect activation of systemic glycine receptors. *Open Heart.* avr 2021;8(1):e001655.
- [157] Cruciani M, Pati I, Masiello F, Malena M, Pupella S, De Angelis V. Ivermectin for Prophylaxis and Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics.* 8 sept 2021;11(9):1645.
- [158] L'OMS. Traitements contre la COVID-19 Orientations évolutives 6 juillet 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344271/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.2-fre.pdf>

- [159] Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 28 juill 2020;71(15):732-9.
- [160] Tan YW, Yam WK, Sun J, Chu JJH. An evaluation of Chloroquine as a broad-acting antiviral against Hand, Foot and Mouth Disease. *Antiviral Res.* janv 2018;149:143-9.
- [161] Keyaerts E, Li S, Vijgen L, Rysman E, Verbeeck J, Van Ranst M, et al. Antiviral Activity of Chloroquine against Human Coronavirus OC43 Infection in Newborn Mice. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2009;53(8):3416-21.
- [162] Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu KF, Wei Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res.* févr 2013;23(2):300-2.
- [163] Li C, Zhu X, Ji X, Quanquin N, Deng YQ, Tian M, et al. Chloroquine, a FDA-approved Drug, Prevents Zika Virus Infection and its Associated Congenital Microcephaly in Mice. *EBioMedicine.* oct 2017;24:189-94.
- [164] Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 30 juill 2020;m2980.
- [165] WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 11 févr 2021;384(6):497-511.
- [166] Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 juill [cité 30 nov 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.07.15.20151852>
- [167] L'OMS. Traitements contre la COVID- 19 ORIENTATIONS ÉVOLUTIVES 17 décembre 2020 [Internet]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340801/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2020.1-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [168] Nukoolkarn V, Lee VS, Malaisree M, Aruksakulwong O, Hannongbua S. Molecular dynamic simulations analysis of ritronavir and lopinavir as SARS-CoV 3CLpro inhibitors. *J Theor Biol.* oct 2008;254(4):861-7.

- [169] Liu X, Wang XJ. Potential inhibitors against 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically approved medicines. *J Genet Genomics*. févr 2020;47(2):119-21.
- [170] Chen F, Chan KH, Jiang Y, Kao RYT, Lu HT, Fan KW, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol*. sept 2004;31(1):69-75.
- [171] Choy KT, Wong AYL, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res*. juin 2020;178:104786.
- [172] Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 5 nov 2020;383(19):1827-37.
- [173] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 5 nov 2020;383(19):1813-26.
- [174] European Medicines Agency. L'EMA recommande d'étendre l'utilisation compassionnelle du remdesivir aux patients non sous ventilation mécanique [Internet]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-expanding-remdesivir-compassionate-use-patients-not-mechanical-ventilation>
- [175] L'OMS. Traitements contre la COVID-19 ORIENTATIONS ÉVOLUTIVES 20 novembre 2020 [Internet]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337400/WHO-2019-nCov-remdesivir-2020.1-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [176] Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(6):102329.
- [177] Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 16 déc 2021;NEJMoa2116044.
- [178] Mahase E. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ*. 8 nov 2021;n2713.
- [179] Bösmüller H, Traxler S, Bitzer M, Häberle H, Raiser W, Nann D, et al. The evolution of pulmonary pathology in fatal COVID-19 disease: an autopsy study with clinical correlation. *Virchows Arch*. sept 2020;477(3):349-57.

- [180] McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ Res.* 31 juill 2020;127(4):571-87.
- [181] Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis.* juill 2020;50(1):211-6.
- [182] Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* juin 2020;18(6):1421-4.
- [183] Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* mai 2020;18(5):1094-9.
- [184] Kamel AM, Sobhy M, Magdy N, Sabry N, Farid S. Anticoagulation outcomes in hospitalized Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Rev Med Virol [Internet].* mai 2021 [cité 30 nov 2021];31(3). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2180>
- [185] Khider L, Soudet S, Laneelle D, Constans J, Boge G, Bura-Riviere A, et al. Propositions de la Société Française de Médecine Vasculaire pour la prévention, le diagnostic et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse des patients avec COVID 19 non hospitalisés [Internet]. la Société Française de Médecine Vasculaire, éditeur. Disponible sur: <https://cprv.pagesperso-orange.fr/covid-19-mtev-sfmv-2020.pdf>
- [186] Vanassche T, Orlando C, Vandenbosch K, Gadisseur A, Hermans C, Jochmans K, et al. Belgian clinical guidance on anticoagulation management in hospitalised and ambulatory patients with COVID-19. *Acta Clin Belg.* 3 oct 2020;1-6.
- [187] Trimaille A, Bonnet G. COVID-19 and venous thromboembolism. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* déc 2020;69(6):370-5.
- [188] Sundararaj Stanleyraj J, Sethuraman N, Gupta R, Thiruvoth S, Gupta M, Ryo A. Treating COVID-19: are we missing out the window of opportunity? *J Antimicrob Chemother.* 19 janv 2021;76(2):283-5.
- [189] Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mars 2018;197(6):757-67.

- [190] L'OMS. Les corticostéroïdes pour le traitement de la COVID-19 Orientations évolutives 2 septembre 2020 [Internet]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334337/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [191] Haut Conseil de la santé publique AVIS relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19 25 novembre 2020 [Internet]. Disponible sur: file:///C:/Users/Hp/Downloads/hcspa20201125_coronsarscovrecomthrap.pdf
- [192] Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 19 mai 2020;117(20):10970-5.
- [193] Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021;11(1):316-29.
- [194] Actualité - Suspension des inclusions en France dans les essais clinique évaluant l'anakinra dans la prise en charge de la COVID-19 - ANSM [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/suspension-des-inclusions-en-france-dans-les-essais-clinique-evaluant-lanakinra-dans-la-prise-en-charge-de-la-covid-19>
- [195] Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, Gori A, Kyprianou M, Pickkers P, et al. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol*. oct 2021;3(10):e690-7.
- [196] Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 7 août 2020;369(6504):718-24.
- [197] Sullivan HC, Roback JD. Convalescent Plasma: Therapeutic Hope or Hopeless Strategy in the SARS-CoV-2 Pandemic. *Transfus Med Rev*. juill 2020;34(3):145-50.
- [198] Axfors C, Janiaud P, Schmitt AM, van't Hooft J, Smith ER, Haber NA, et al. Association between convalescent plasma treatment and mortality in COVID-19: a collaborative systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Infect Dis*. déc 2021;21(1):1170.
- [199] L'OMS. COVID-19 Prise en charge clinique Orientations évolutives 25 janvier 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>

- [200] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* mars 2017;43(3):304-77.
- [201] Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med.* févr 2020;46(S1):10-67.
- [202] Berger MM, Pantet O, Schneider A, Ben-Hamouda N. Micronutrient Deficiencies in Medical and Surgical Inpatients. *J Clin Med.* 28 juin 2019;8(7):931.
- [203] Carr A, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients.* 3 nov 2017;9(11):1211.
- [204] Gunville C, Mourani P, Ginde A. The Role of Vitamin D in Prevention and Treatment of Infection. *Inflamm Allergy-Drug Targets.* 1 juill 2013;12(4):239-45.
- [205] Schuetz P, Gregoriano C, Keller U. Supplementation of the population during the COVID-19 pandemic with vitamins and micronutrients – how much evidence is needed? *Swiss Med Wkly [Internet].* 19 mai 2021 [cité 30 nov 2021]; Disponible sur: <https://doi.emh.ch/smw.2021.20522>
- [206] Berger MM, Herter-Aeberli I, Zimmermann MB, Spieldenner J, Eggersdorfer M. Strengthening the immunity of the Swiss population with micronutrients: A narrative review and call for action. *Clin Nutr ESPEN.* juin 2021;43:39-48.
- [207] Zhang J, Rao X, Li Y, Zhu Y, Liu F, Guo G, et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care.* déc 2021;11(1):5.
- [208] Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 12 févr 2021;4(2):e210369.
- [209] Holford P, Carr AC, Zawari M, Vizcaychipi MP. Vitamin C Intervention for Critical COVID-19: A Pragmatic Review of the Current Level of Evidence. *Life.* 1 nov 2021;11(11):1166.
- [210] Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 15 févr 2017;i6583.

- [211] Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D₃ on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 16 mars 2021;325(11):1053.
- [212] National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Disponible sur: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
- [213] Coronavirus SARS-CoV-2 : Mesures barrières et de distanciation physique en population générale [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 avr [cité 1 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=806>
- [214] Lieux collectifs clos et Covid-19 : port de masque et adaptations possibles en milieu de travail [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 août [cité 1 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=919>
- [215] Ministère de la Santé, DIRECTION DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE ET DE LUTTE CONTRE LES MALADIES. LUTTE CONTRE LA PROPAGATION DE LA MALADIE COVID-19 PAR LA DESINFECTION DES LIEUX PUBLICS. 16 mars 2020;3.
- [216] Covid-19 : aération, ventilation et mesure du CO₂ dans les ERP [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2021 avr [cité 1 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1009>
- [217] Sharma A, Tiwari S, Deb MK, Marty JL. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): a global pandemic and treatment strategies. *Int J Antimicrob Agents*. août 2020;56(2):106054.
- [218] Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter LJ, et al. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Cent Sci*. 25 mars 2020;6(3):315-31.
- [219] WHO issues its first emergency use validation for a COVID-19 vaccine and emphasizes need for equitable global access [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/news/item/31-12-2020-who-issues-its-first-emergency-use-validation-for-a-covid-19-vaccine-and-emphasizes-need-for-equitable-global-access>

- [220] Je m'informe sur le vaccin | Portail de la campagne de vaccination contre le corona virus [Internet]. [cité 1 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.liqahcorona.ma/fr/page-je-minforme-sur-le-vaccin#209>
- [221] Campagne de vaccination contre le coronavirus au Maroc [Internet]. [cité 1 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.liqahcorona.ma/fr>
- [222] Opération de vaccination | Portail de la campagne de vaccination contre le corona virus [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.liqahcorona.ma/fr/operationdevaccination>
- [223] Mascellino MT, Di Timoteo F, De Angelis M, Oliva A. Overview of the Main Anti-SARS-CoV-2 Vaccines: Mechanism of Action, Efficacy and Safety. *Infect Drug Resist.* 31 août 2021;14:3459-76.
- [224] Shuja SH, Asad D, Parekh AS. Sinopharm! An Unavoidable Contender in the Struggle Against COVID [Letter]. *Infect Drug Resist.* 22 sept 2021;14:3899-900.
- [225] Ghasemiyeh P, Mohammadi-Samani S, Firouzabadi N, Dehshahri A, Vazin A. A focused review on technologies, mechanisms, safety, and efficacy of available COVID-19 vaccines. *Int Immunopharmacol.* nov 2021;100:108162.
- [226] Chung YH, Beiss V, Fiering SN, Steinmetz NF. COVID-19 Vaccine Frontrunners and Their Nanotechnology Design. *ACS Nano.* 9 oct 2020;acsnano.0c07197.
- [227] L'OMS autorise deux vaccins supplémentaires contre la COVID-19 pour une utilisation d'urgence et leur déploiement par l'intermédiaire du Mécanisme COVAX [Internet]. [cité 3 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/15-02-2021-who-lists-two-additional-covid-19-vaccines-for-emergency-use-and-covax-roll-out>
- [228] OMS. Vaccin Oxford/AstraZeneca contre la COVID-19: ce qu'il faut savoir [Internet]. [cité 3 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>
- [229] OMS. Vaccin anti-COVID-19 de Sinopharm: ce qu'il faut savoir [Internet]. [cité 3 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-sinopharm-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>
- [230] Événements indésirables | Portail de la campagne de vaccination contre le corona virus [Internet]. [cité 3 nov 2021]. Disponible sur: https://www.liqahcorona.ma/fr/evenements_indesirables

- [231] Le Maroc se dote d'une usine pour devenir le leader africain des vaccins. Le Monde.fr [Internet]. 10 févr 2022 [cité 2 mars 2022]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/afrique/article/2022/02/10/le-maroc-se-dote-d-une-usine-pour-devenir-le-leader-africain-des-vaccins_6113174_3212.html
- [232] Wertheim JO. A Glimpse Into the Origins of Genetic Diversity in the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Clin Infect Dis*. 28 juill 2020;71(15):721-2.
- [233] Shen Z, Xiao Y, Kang L, Ma W, Shi L, Zhang L, et al. Genomic Diversity of Severe Acute Respiratory Syndrome–Coronavirus 2 in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 28 juill 2020;71(15):713-20.
- [234] Yi H. 2019 Novel Coronavirus Is Undergoing Active Recombination. *Clin Infect Dis*. 28 juill 2020;71(15):884-7.
- [235] Sheikh JA, Singh J, Singh H, Jamal S, Khubaib Mohd, Kohli S, et al. Emerging genetic diversity among clinical isolates of SARS-CoV-2: Lessons for today. *Infect Genet Evol*. oct 2020;84:104330.
- [236] Singh D, Yi SV. On the origin and evolution of SARS-CoV-2. *Exp Mol Med*. avr 2021;53(4):537-47.
- [237] Nextstrain / ncov / gisaid / global [Internet]. [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: <https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global>
- [238] Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, Ehre C, Kuroda M, Dinnon KH, et al. SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo. *Science*. 18 déc 2020;370(6523):1464-8.
- [239] Khateeb J, Li Y, Zhang H. Emerging SARS-CoV-2 variants of concern and potential intervention approaches. *Crit Care*. 12 juill 2021;25(1):244.
- [240] Yang TJ, Yu PY, Chang YC, Hsu STD. D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein enhances viral fitness by desensitizing it to temperature-dependent denaturation. *J Biol Chem* [Internet]. 1 oct 2021 [cité 5 nov 2021];297(4). Disponible sur: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(21\)01041-3/abstract](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(21)01041-3/abstract)
- [241] SARS-CoV-2 clade naming strategy for 2022 [Internet]. [cité 26 juin 2022]. Disponible sur: <https://nextstrain.org/blog/2022-04-29-SARS-CoV-2-clade-naming-2022>

- [242] Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 20 août 2020;182(4):812-827.e19.
- [243] Chadha J, Khullar L, Mittal N. Facing the wrath of enigmatic mutations: a review on the emergence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 variants amid coronavirus disease-19 pandemic. *Environ Microbiol*. 8 août 2021;1462-2920.15687.
- [244] OMS. Suivi des variants du SARS-CoV-2 [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/health-promotion/tracking-SARS-CoV-2-variants>
- [245] World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/emergencies/what-we-do/tracking-SARS-CoV-2-variants>
- [246] Thyse AYK, Law JWF, Pusparajah P, Letchumanan V, Chan KG, Lee LH. Emerging SARS-CoV-2 Variants of Concern (VOCs): An Impending Global Crisis. *Biomedicines*. 23 sept 2021;9(10):1303.
- [247] Parra-Lucares A, Segura P, Rojas V, Pumarino C, Saint-Pierre G, Toro L. Emergence of SARS-CoV-2 Variants in the World: How Could This Happen? *Life*. févr 2022;12(2):194.
- [248] Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data | medRxiv [Internet]. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.30.20249034v2>
- [249] Golubchik T, Lythgoe KA, Hall M, Ferretti L, Fryer HR, MacIntyre-Cockett G, et al. Early analysis of a potential link between viral load and the N501Y mutation in the SARS-COV-2 spike protein [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 janv [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.12.20249080>
- [250] Courjon J, Contenti J, Demonchy E, Levraut J, Barbry P, Rios G, et al. COVID-19 patients age, comorbidity profiles and clinical presentation related to the SARS-CoV-2 UK-variant spread in the Southeast of France. *Sci Rep*. 16 sept 2021;11(1):18456.
- [251] Homma Y, Katsuta T, Oka H, Inoue K, Toyoshima C, Iwaki H, et al. The incubation period of the SARS-CoV-2 B1.1.7 variant is shorter than that of other strains. *J Infect*. 1 août 2021;83(2):e15-7.

- [252] Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ*. 10 mars 2021;372:n579.
- [253] Kraemer MUG, Hill V, Ruis C, Dellicour S, Bajaj S, McCrone JT, et al. Spatiotemporal invasion dynamics of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 emergence. *Science*. 20 août 2021;373(6557):889-95.
- [254] Public Health Ontario. What-we-know-variant-uk [Internet]. Disponible sur: <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/covid-wwksf/2020/12/what-we-know-uk-variant.pdf?la=fr>
- [255] Pango network. Tracking the international spread of SARS-CoV-2 lineages B.1.1.7 [Internet]. Disponible sur: https://cov-lineages.org/global_report_B.1.1.7.html
- [256] GISAID - hCov19 Variants [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.gisaid.org/hcov19-variants/>
- [257] Le Ministère de la Santé et de la Protection sociale. Actualités de la veille génomique au Maroc, le consortium national rapporte [Internet]. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.sante.gov.ma/Pages/Communiqués.aspx?IDCom=381>
- [258] Supasa P, Zhou D, Dejnirattisai W, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant by convalescent and vaccine sera. *Cell*. 15 avr 2021;184(8):2201-2211.e7.
- [259] Liu H, Zhang Q, Wei P, Chen Z, Aviszus K, Yang J, et al. The basis of a more contagious 501Y.V1 variant of SARS-CoV-2. *Cell Res*. juin 2021;31(6):720-2.
- [260] Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. mai 2020;581(7807):221-4.
- [261] Gobeil SMC, Janowska K, McDowell S, Mansouri K, Parks R, Stalls V, et al. Effect of natural mutations of SARS-CoV-2 on spike structure, conformation, and antigenicity. *Science*. 6 août 2021;373(6555):eabi6226.
- [262] Shahhosseini N, Babuadze G (Giorgi), Wong G, Kobinger GP. Mutation Signatures and In Silico Docking of Novel SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Microorganisms*. 26 avr 2021;9(5):926.
- [263] Kupferschmidt K. New mutations raise specter of ‘immune escape’. *Science*. 22 janv 2021;371(6527):329-30.

- [264] Winger A, Caspari T. The Spike of Concern—The Novel Variants of SARS-CoV-2. *Viruses*. 27 mai 2021;13(6):1002.
- [265] Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, Ellis D, Crawford KHD, Dingens AS, et al. Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. *Cell*. 3 sept 2020;182(5):1295-1310.e20.
- [266] Cherian S, Potdar V, Jadhav S, Yadav P, Gupta N, Das M, et al. SARS-CoV-2 Spike Mutations, L452R, T478K, E484Q and P681R, in the Second Wave of COVID-19 in Maharashtra, India. *Microorganisms*. 20 juill 2021;9(7):1542.
- [267] Davies NG, Jarvis CI, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, Keogh RH. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature*. mai 2021;593(7858):270-4.
- [268] Hoffmann M, Arora P, Groß R, Seidel A, Hörnich BF, Hahn AS, et al. SARS-CoV-2 variants B.1.351 and P.1 escape from neutralizing antibodies. *Cell*. avr 2021;184(9):2384-2393.e12.
- [269] Ostrov DA. Structural Consequences of Variation in SARS-CoV-2 B.1.1.7. *J Cell Immunol*. 2021;3(2):103-8.
- [270] Gobeil SMC, Janowska K, McDowell S, Mansouri K, Parks R, Manne K, et al. D614G Mutation Alters SARS-CoV-2 Spike Conformation and Enhances Protease Cleavage at the S1/S2 Junction. *Cell Rep [Internet]*. 12 janv 2021 [cité 27 juin 2022];34(2). Disponible sur: [https://www.cell.com/cell-reports/abstract/S2211-1247\(20\)31619-3](https://www.cell.com/cell-reports/abstract/S2211-1247(20)31619-3)
- [271] Voss WN, Hou YJ, Johnson NV, Delidakis G, Kim JE, Javanmardi K, et al. Prevalent, protective, and convergent IgG recognition of SARS-CoV-2 non-RBD spike epitopes. *Science*. 4 juin 2021;372(6546):1108-12.
- [272] Starr TN, Greaney AJ, Addetia A, Hannon WW, Choudhary MC, Dingens AS, et al. Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. *Science*. 19 févr 2021;371(6531):850-4.
- [273] Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature*. mai 2021;593(7857):130-5.
- [274] Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JC, et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *eLife*. 9:e61312.

- [275] Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, et al. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host Microbe*. 10 mars 2021;29(3):463-476.e6.
- [276] Graham MS, Sudre CH, May A, Antonelli M, Murray B, Varsavsky T, et al. Changes in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with the SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: an ecological study. *Lancet Public Health*. 1 mai 2021;6(5):e335-45.
- [277] Mahase E. Covid-19: Sore throat, fatigue, and myalgia are more common with new UK variant. *BMJ*. 29 janv 2021;372:n288.
- [278] Frampton D, Rampling T, Cross A, Bailey H, Heaney J, Byott M, et al. Genomic characteristics and clinical effect of the emergent SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage in London, UK: a whole-genome sequencing and hospital-based cohort study. *Lancet Infect Dis*. 1 sept 2021;21(9):1246-56.
- [279] Horby P, Huntley C, Nick D, Edmunds J, Ferguson N, Medley G, et al. NERVTAG_note_on_B.1.1.7_severity_for_SAGE_77__1.
- [280] Horby P, Bell I, Breuer J, Cevik M, Challen R, Davies N, et al. NERVTAG paper_update note on B.1.1.7 severity. :14.
- [281] ECDC, WHO. Methods-for-the-detection-and-identification-of-SARS-CoV-2-variants.
- [282] Quick J, Loman N. hCoV-2019/nCoV-2019 Version 3 Amplicon Set.
- [283] Fu JYL, Chong YM, Sam IC, Chan YF. SARS-CoV-2 multiplex RT-PCR to detect variants of concern (VOCs) in Malaysia, between January to May 2021. *J Virol Methods*. mars 2022;301:114462.
- [284] Hwang YC, Lu RM, Su SC, Chiang PY, Ko SH, Ke FY, et al. Monoclonal antibodies for COVID-19 therapy and SARS-CoV-2 detection. *J Biomed Sci*. 4 janv 2022;29(1):1.
- [285] Singh DD, Sharma A, Lee HJ, Yadav DK. SARS-CoV-2: Recent Variants and Clinical Efficacy of Antibody-Based Therapy. *Front Cell Infect Microbiol [Internet]*. 2022 [cité 29 juin 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2022.839170>

- [286] Shen X, Tang H, McDanal C, Wagh K, Fischer W, Theiler J, et al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral spike vaccines. *Cell Host Microbe*. 14 avr 2021;29(4):529-539.e3.
- [287] Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus B, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet*. 10 avr 2021;397(10282):1351-62.
- [288] Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Barnes CO, Finkin S, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature*. avr 2021;592(7855):616-22.
- [289] Institut national de santé publique du Québec. Synthèse sur les variants du SARS-CoV-2 sous surveillance rehaussée : transmission, virulence, détection et réponse immunitaire. :20.
- [290] Boehm E, Kronig I, Neher RA, Eckerle I, Vetter P, Kaiser L. Novel SARS-CoV-2 variants: the pandemics within the pandemic. *Clin Microbiol Infect*. 1 août 2021;27(8):1109-17.
- [291] Abdool Karim SS, de Oliveira T. New SARS-CoV-2 Variants — Clinical, Public Health, and Vaccine Implications. *N Engl J Med*. 13 mai 2021;384(19):1866-8.
- [292] Pearson CAB, W Russell T, Davies N, J Kucharski A. Estimates of severity and transmissibility of novel SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 in South Africa [Internet]. CMMID Repository. 2021 [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://cmmid.github.io/topics/covid19/sa-novel-variant.html>
- [293] Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, Jinnai Y, Konings F, Batra N, et al. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. *Eurosurveillance*. 17 juin 2021;26(24):2100509.
- [294] Fajnzylber J, Regan J, Coxen K, Corry H, Wong C, Rosenthal A, et al. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nat Commun*. 30 oct 2020;11(1):5493.
- [295] Jewell M. A Primer on Coronavirus, Variants, Mutation and Evolution | Applied Ecology | NC State University [Internet]. 2021 [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://cals.ncsu.edu/applied-ecology/news/a-primer-on-coronavirus-variants-mutation-and-evolution/>

- [296] Jeong GU, Yoon GY, Moon HW, Lee W, Hwang I, Kim H, et al. Comparison of Plaque Size, Thermal Stability, and Replication Rate among SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Viruses*. janv 2022;14(1):55.
- [297] The SARS-CoV-2 variant with lineage B.1.351 clusters investigation team. Linked transmission chains of imported SARS-CoV-2 variant B.1.351 across mainland France, January 2021. *Eurosurveillance*. 1 avr 2021;26(13):2100333.
- [298] Grant R, Charmet T, Schaeffer L, Galmiche S, Madec Y, Von Platen C, et al. Impact of SARS-CoV-2 Delta variant on incubation, transmission settings and vaccine effectiveness: Results from a nationwide case-control study in France. *Lancet Reg Health - Eur*. 1 févr 2022;13:100278.
- [299] Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, Yassine HM, Benslimane FM, Al Khatib HA, et al. Severity, Criticality, and Fatality of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Beta Variant. *Clin Infect Dis*. 17 oct 2021;ciab909.
- [300] Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa [Internet]. *Epidemiology*; 2020 déc [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.12.21.20248640>
- [301] ECDC. Risk of spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA - first update. 2021;29.
- [302] WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update, as of 31 January 2021, 10 am CET.
- [303] Pango network. Tracking the international spread of SARS-CoV-2 lineages B.1.351 [Internet]. Disponible sur: https://cov-lineages.org/global_report_B.1.351.html
- [304] COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 80, published 22 February 2022 [Internet]. Disponible sur: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20220222-weekly-epi-update_80.pdf?sfvrsn=31931200_3&download=true
- [305] Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell*. 29 avr 2021;184(9):2348-2361.e6.

- [306] Nelson G, Buzko O, Spilman P, Niazi K, Rabizadeh S, Soon-Shiong P. Molecular dynamic simulation reveals E484K mutation enhances spike RBD-ACE2 affinity and the combination of E484K, K417N and N501Y mutations (501Y.V2 variant) induces conformational change greater than N501Y mutant alone, potentially resulting in an escape mutant [Internet]. *Biophysics*; 2021 janv [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.13.426558>
- [307] Kim YJ, Jang US, Soh SM, Lee JY, Lee HR. The Impact on Infectivity and Neutralization Efficiency of SARS-CoV-2 Lineage B.1.351 Pseudovirus. *Viruses*. avr 2021;13(4):633.
- [308] Ghorbani M, Brooks BR, Klaua JB. Critical Sequence Hotspots for Binding of Novel Coronavirus to Angiotensin Converter Enzyme as Evaluated by Molecular Simulations. *J Phys Chem B*. 12 nov 2020;124(45):10034-47.
- [309] Villoutreix BO, Calvez V, Marcelin AG, Khatib AM. In Silico Investigation of the New UK (B.1.1.7) and South African (501Y.V2) SARS-CoV-2 Variants with a Focus at the ACE2–Spike RBD Interface. *Int J Mol Sci*. janv 2021;22(4):1695.
- [310] Han X, Ye Q. The variants of SARS-CoV-2 and the challenges of vaccines. *J Med Virol*. 2022;94(4):1366-72.
- [311] Peñarrubia L, Ruiz M, Porco R, Rao SN, Vella SA, Juanola-Falgarona M, et al. In response to: Multiple assays in a real-time RT-PCR severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) panel can mitigate the risk of loss of sensitivity by new genomic variants during the COVID-19 outbreak. *Int J Infect Dis*. 1 avr 2021;105:241-2.
- [312] Neopane P, Nypaver J, Shrestha R, Beqaj SS. SARS-CoV-2 Variants Detection Using TaqMan SARS-CoV-2 Mutation Panel Molecular Genotyping Assays. *Infect Drug Resist*. oct 2021;Volume 14:4471-9.
- [313] Jungnick S, Hobmaier B, Mautner L, Hoyos M, Haase M, Baiker A, et al. Detection of the new SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7 and B.1.351 in five SARS-CoV-2 rapid antigen tests (RATs), Germany, March 2021. *Eurosurveillance*. 22 avr 2021;26(16):2100413.
- [314] Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 [Internet]. *Immunology*; 2021 janv [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.25.428137>

- [315] Juno JA, Wheatley AK. Boosting immunity to COVID-19 vaccines. *Nat Med.* nov 2021;27(11):1874-5.
- [316] Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido D da S, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science.* 21 mai 2021;372(6544):815-21.
- [317] Freitas ARR, Lemos DRQ, Beckedorff OA, de Góes Cavalcanti LP, Siqueira AM, de Mello RCS, et al. The increase in the risk of severity and fatality rate of covid-19 in southern Brazil after the emergence of the Variant of Concern (VOC) SARS-CoV-2 P.1 was greater among young adults without pre-existing risk conditions [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 avr [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.04.13.21255281>
- [318] Choi JY, Smith DM. SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Yonsei Med J.* 1 nov 2021;62(11):961-8.
- [319] WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Data as received by WHO from national authorities, as of 18 April 2021, 10 am CET.
- [320] Pango network. Tracking the international spread of SARS-CoV-2 lineages P.1 [Internet]. [cité 1 juill 2022]. Disponible sur: https://cov-lineages.org/global_report_P.1.html
- [321] Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol.* juill 2021;19(7):409-24.
- [322] Fujino T, Nomoto H, Kutsuna S, Ujiie M, Suzuki T, Sato R, et al. Novel SARS-CoV-2 Variant in Travelers from Brazil to Japan - Volume 27, Number 4—April 2021 - *Emerging Infectious Diseases journal - CDC.* [cité 1 juill 2022]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/4/21-0138_article
- [323] Funk T, Pharris A, Spiteri G, Bundle N, Melidou A, Carr M, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021. *Eurosurveillance.* 22 avr 2021;26(16):2100348.
- [324] De Pace V, Bruzzone B, Orsi A, Ricucci V, Domnich A, Guarona G, et al. Comparative Analysis of Five Multiplex RT-PCR Assays in the Screening of SARS-CoV-2 Variants. *Microorganisms.* févr 2022;10(2):306.

- [325] Bekliz M, Adea K, Essaidi-Laziosi M, Sacks JA, Escadafal C, Kaiser L, et al. SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid tests for the Delta variant. *Lancet Microbe*. 1 févr 2022;3(2):e90.
- [326] Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2. *Cell*. 27 mai 2021;184(11):2939-2954.e9.
- [327] Garcia-Beltran WF, Lam EC, Denis KSt, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 févr [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.02.14.21251704>
- [328] Skowronski DM, Setayeshgar S, Zou M, Prystajeky N, Tyson JR, Galanis E, et al. Single-dose mRNA Vaccine Effectiveness Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), Including Alpha and Gamma Variants: A Test-negative Design in Adults 70 Years and Older in British Columbia, Canada. *Clin Infect Dis*. 1 avr 2022;74(7):1158-65.
- [329] Liu Y, Liu J, Xia H, Zhang X, Fontes-Garfias CR, Swanson KA, et al. Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum. *N Engl J Med*. 15 avr 2021;384(15):1466-8.
- [330] Hitchings MDT, Ranzani OT, Dorion M, D'Agostini TL, de Paula RC, de Paula OFP, et al. Effectiveness of the ChAdOx1 vaccine in the elderly during SARS-CoV-2 Gamma variant transmission in Brazil [Internet]. *Epidemiology*; 2021 juill [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.07.19.21260802>
- [331] Baj A, Novazzi F, Drago Ferrante F, Genoni A, Tettamanzi E, Catanoso G, et al. Spike protein evolution in the SARS-CoV-2 Delta variant of concern: a case series from Northern Lombardy. *Emerg Microbes Infect*. 1 janv 2021;10(1):2010-5.
- [332] Kucharski A, Davies N, Eggo R, Funk S. Modelling importations and local transmission of B.1.617.2 in the UK [Internet]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/988203/S1240_CMMID_COVID-19_Working_Group_Modelling_importations_and_local_transmission_of_B.1.617.2_in_the_UK__13_May_2021.pdf
- [333] Ito K, Piantham C, Nishiura H. Predicted dominance of variant Delta of SARS-CoV-2 before Tokyo Olympic Games, Japan, July 2021. *Eurosurveillance*. 8 juill 2021;26(27):2100570.

- [334] von Wintersdorff C, Dingemans J, Alphen L van, Wolffs P, Veer B van der, Hoebe C, et al. Infections caused by the Delta variant (B.1.617.2) of SARS-CoV-2 are associated with increased viral loads compared to infections with the Alpha variant (B.1.1.7) or non-Variants of Concern. [Internet]. In Review; 2021 août [cité 19 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-777577/v1>
- [335] Fisman DN, Tuite AR. Progressive Increase in Virulence of Novel SARS-CoV-2 Variants in Ontario, Canada [Internet]. Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2021 juill [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.07.05.21260050>
- [336] ECDC. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.617 variants in India and situation in the EU/EEA. 11 mai 2021;12.
- [337] ECDC. Implications-for-the-EU-EEA-on-the-spread-of-SARS-CoV-2-Delta-VOC-23-June-2021_2. :17.
- [338] WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 59, published 28 September 2021.
- [339] Tracking the international spread of SARS-CoV-2 lineages B.1.617.2 [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: https://cov-lineages.org/global_report_B.1.617.2.html
- [340] CDC. COVID Data Tracker [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>
- [341] Deux cas du variant indien du Covid-19 enregistrés à Casablanca (ministère) [Internet]. MAP Express. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.mapexpress.ma/actualite/societe-et-regions/covid-19-cas-du-variant-indien-du-covid-19-enregistres-casablanca-ministere/>
- [342] Présentation du bilan bimensuel de la Covid-19, 06 juillet 2021 [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.maphoto.ma/fr/Societe-et-regions/Presentation-du-bilan-bimensuel-de-la-covid-192/Presentation-du-bilan-bimensuel-de-la-covid-19>
- [343] Bilan bimensuel de la situation épidémiologique du covid-19 au Maroc, 03 août 2021 [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.maphoto.ma/en/Societe-et-regions/Bilan-bimensuel-de-la-situation-epidemiologique-du-covid-19-au-maroc6>
- [344] Bilan bimensuel de la situation épidémiologique du covid-19 au Maroc, 17 août 2021 [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.maphoto.ma/fr/Societe-et-regions/Bilan-bimensuel-de-la-situation-epidemiologique-du-covid-19-au-maroc7>

- [345] Bilan bimensuel de la situation épidémiologique du covid-19 au Maroc, 09 novembre 2021 [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.mapphoto.ma/fr/Societe-et-regions/Bilan-bimensuel-de-la-situation-epidemiologique-du-covid-19-au-maroc12>
- [346] Public Health England. Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_9_England, 22 April 2021.
- [347] Deng X, Garcia-Knight MA, Khalid MM, Servellita V, Wang C, Morris MK, et al. Transmission, infectivity, and neutralization of a spike L452R SARS-CoV-2 variant. *Cell*. 24 juin 2021;184(13):3426-3437.e8.
- [348] Shen L, Triche TJ, Bard JD, Biegel JA, Judkins AR, Gai X. Spike Protein NTD mutation G142D in SARS-CoV-2 Delta VOC lineages is associated with frequent back mutations, increased viral loads, and immune evasion [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 sept [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.09.12.21263475>
- [349] Mahase E. Covid-19: GPs urge government to clear up confusion over symptoms. *BMJ*. 28 juin 2021;373:n1654.
- [350] Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and Delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *The Lancet*. 23 avr 2022;399(10335):1618-24.
- [351] Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing 15. 11 juin 2021;77.
- [352] Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *The Lancet*. 26 juin 2021;397(10293):2461-2.
- [353] Artic Network. SARS-CoV-2 version 4 scheme release - Laboratory [Internet]. ARTIC Real-time Genomic Surveillance. 2021 [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://community.artic.network/t/sars-cov-2-version-4-scheme-release/312>
- [354] Ko K, Takahashi K, Nagashima S, E B, Ouoba S, Hussain MRA, et al. Mass Screening of SARS-CoV-2 Variants using Sanger Sequencing Strategy in Hiroshima, Japan. *Sci Rep*. 14 févr 2022;12(1):2419.

- [355] Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant. *N Engl J Med*. 10 mars 2022;386(10):995-8.
- [356] Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of infectious SARS-CoV-2 variant B.1.617.2 to monoclonal antibodies and sera from convalescent and vaccinated individuals [Internet]. *Microbiology*; 2021 mai [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.05.26.445838>
- [357] Institut national de santé publique du Québec. Revue de la littérature scientifique sur le variant Delta : transmission, virulence et efficacité vaccinale. :18.
- [358] OMS. Recommandations provisoires pour l'utilisation du vaccin anti-COVID-19 Pfizer-BioNTech, BNT162b2, en vertu du protocole OMS d'autorisation d'utilisation d'urgence.
- [359] Thompson MG. Effectiveness of a Third Dose of mRNA Vaccines Against COVID-19–Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance — VISION Network, 10 States, August 2021–January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2022 [cité 3 juill 2022];71. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7104e3.htm>
- [360] Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *The Lancet*. 4 déc 2021;398(10316):2093-100.
- [361] outbreak.info [Internet]. outbreak.info. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://outbreak.info/>
- [362] CoVariants: Shared Mutations [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://covariants.org/shared-mutations>
- [363] Ou J, Lan W, Wu X, Zhao T, Duan B, Yang P, et al. Tracking SARS-CoV-2 Omicron diverse spike gene mutations identifies multiple inter-variant recombination events. *Signal Transduct Target Ther*. 26 avr 2022;7(1):1-9.
- [364] Iketani S, Liu L, Guo Y, Liu L, Chan JFW, Huang Y, et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature*. avr 2022;604(7906):553-6.

- [365] Nishiura H, Ito K, Anzai A, Kobayashi T, Piantham C, Rodríguez-Morales AJ. Relative Reproduction Number of SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) Compared with Delta Variant in South Africa. *J Clin Med*. janv 2022;11(1):30.
- [366] Grabowski F, Kochańczyk M, Lipniacki T. The Spread of SARS-CoV-2 Variant Omicron with a Doubling Time of 2.0–3.3 Days Can Be Explained by Immune Evasion. *Viruses*. févr 2022;14(2):294.
- [367] Abbott S, Sherratt K, Gerstung M, Funk S. Estimation of the test to test distribution as a proxy for generation interval distribution for the Omicron variant in England [Internet]. *Epidemiology*; 2022 janv [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.01.08.22268920>
- [368] Ito K, Piantham C, Nishiura H. Estimating relative generation times and relative reproduction numbers of Omicron BA.1 and BA.2 with respect to Delta in Denmark [Internet]. *Epidemiology*; 2022 mars [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.03.02.22271767>
- [369] Dhawan M, Priyanka, Choudhary OP. Omicron SARS-CoV-2 variant: Reasons of emergence and lessons learnt. *Int J Surg*. 1 janv 2022;97:106198.
- [370] Helmsdal G, Hansen OK, Møller LF, Christiansen DH, Petersen MS, Kristiansen MF. Omicron outbreak at a private gathering in the Faroe Islands, infecting 21 of 33 triple-vaccinated healthcare workers [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 déc [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.12.22.21268021>
- [371] Lewnard JA, Hong VX, Patel MM, Kahn R, Lipsitch M, Tartof SY. Clinical outcomes associated with Omicron (B.1.1.529) variant and BA.1/BA.1.1 or BA.2 subvariant infection in southern California [Internet]. *Epidemiology*; 2022 janv [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.01.11.22269045>
- [372] Threat Assessment Brief: Implications of the further emergence and spread of the SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant of concern (Omicron) for the EU/EEA - first update.
- [373] WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 71, published 21 December 2021.
- [374] WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 74, published 11 January 2022.

- [375] WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 82, published 8 March 2022.
- [376] WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 84, published 22 March 2022.
- [377] WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 93, published 25 May 2022.
- [378] Bilan bimensuel de la situation épidémiologique du covid-19, 04 janvier 2022 [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.mapphoto.ma/fr/Societe-et-regions/Bilan-bimensuel-de-la-situation-epidemiologique-du-covid-194/Bilan-bimensuel-de-la-situation-epidemiologique-du-covid-193>
- [379] Bilan bimensuel de la situation épidémiologique du covid-19, 01 février 2022 [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.mapphoto.ma/fr/Societe-et-regions/Bilan-bimensuel-de-la-situation-epidemiologique-du-covid-196>
- [380] Bilan bimensuel de la situation épidémiologique du covid-19, 01 mars 2022 [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.mapphoto.ma/fr/Societe-et-regions/Bilan-bimensuel-de-la-situation-epidemiologique-du-covid-198/Bilan-bimensuel-de-la-situation-epidemiologique-du-covid-193>
- [381] Araf Y, Akter F, Tang Y dong, Fatemi R, Parvez MdSA, Zheng C, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol.* 2022;94(5):1825-32.
- [382] Shishir TA, Jannat T, Naser IB. An in-silico study of the mutation-associated effects on the spike protein of SARS-CoV-2, Omicron variant. *PLOS ONE.* 21 avr 2022;17(4):e0266844.
- [383] Santé publique France, CNR. Analyse de risque sur les variants émergents du SARS-CoV-2. 18 mai 2022;14.
- [384] Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. COVID infection rates, clinical outcomes, and racial/ethnic and gender disparities before and after Omicron emerged in the US [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS);* 2022 févr [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.02.21.22271300>

- [385] Sam-W. SARS-CoV-2 V4.1 update for Omicron variant - Laboratory [Internet]. ARTIC Real-time Genomic Surveillance. 2021 [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://community.artic.network/t/sars-cov-2-v4-1-update-for-omicron-variant/342>
- [386] Bloemen M, Rector A, Swinnen J, Ranst MV, Maes P, Vanmechelen B, et al. Fast detection of SARS-CoV-2 variants including Omicron using one-step RT-PCR and Sanger sequencing. *J Virol Methods*. 1 juin 2022;304:114512.
- [387] Erster O, Beth-Din A, Asraf H, Levy V, Kabat A, Mannasse B, et al. SPECIFIC DETECTION OF SARS-COV-2 B.1.1.529 (OMICRON) VARIANT BY FOUR RT-qPCR DIFFERENTIAL ASSAYS [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 déc [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.12.07.21267293>
- [388] ECDC, WHO. Methods for the detection and characterisation of SARS-CoV-2 variants - first update - 20 Dec 2021. Tech Rep. :13.
- [389] Bekliz M, Perez-Rodriguez F, Puhach O, Adea K, Melancia SM, Baggio S, et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid tests for Omicron variant [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 déc [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.12.18.21268018>
- [390] Drain PK, Bemer M, Morton JF, Dalmat R, Abdille H, Thomas K, et al. Accuracy of Rapid Antigen Testing across SARS-CoV-2 Variants [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2022 mars [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.03.21.22272279>
- [391] Soni A, Herbert C, Filippaios A, Broach J, Colubri A, Fahey N, et al. Comparison of Rapid Antigen Tests' Performance between Delta (B.1.61.7; AY.X) and Omicron (B.1.1.529; BA1) Variants of SARS-CoV-2: Secondary Analysis from a Serial Home Self-Testing Study [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2022 févr [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.02.27.22271090>
- [392] Institut national de santé publique du Québec. Le variant Omicron du SRAS-CoV-2 REVUE DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE. :40.



Serment de Galien



Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*

- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -



قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.
- "والله على ما أقول شهيد"



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 99

سنة : 2022

فيروس كورونا ومتحوراته

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيدة إيمان الكرطوطي

المزودة في 27 مارس 1996 بمكناس

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : كوفيد - 19؛ فيروس كورونا؛ المتحورات؛ المتحورات المثيرة للقلق

أعضاء لجنة التحكيم :

رئيس	السيد أحمد كاوي أستاذ في طب الأطفال
مشرف	السيد ميمون زوهدي أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيد ياسين سخسوخ أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
عضوة	السيدة مريمة الشادلي أستاذة في علم الأحياء الدقيقة
عضوة	السيدة سعيدة طلال أستاذة في الكيمياء الحيوية