

Année : 2021

Thèse N° : 165

PLACE DU LABORATOIRE DANS LE DIAGNOSTIC DE L'INFECTION PAR SARS- COV2

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Mme Souad KERROUMI

Née le 18 décembre 1995 A ERFOUD-ERRACHIDIA

De l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire- Rabat

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

MOTS CLÉS : Covid-19, Sars-CoV-2, RT-PCR, Tests rapides, Séquençage Génomique

MEMBRES DU JURY :

Monsieur Mimoun ZOUHDI
Professeur de Microbiologie
Monsieur Yassine SEKHSOKH
Professeur de Microbiologie
Monsieur Ahmed GAOUZI
Professeur de Pédiatrie
Madame Mariama CHADLI
Professeur de Microbiologie

Président
Rapporteur
Juge
Juge



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"ربِّهِ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ طَالِبًا تَرْضَاهُ
وَأُطِيعَ لِي فِي ذُرِّيَّتِي
إِنِّي تَوَكَّلْتُ عَلَىكَ وَ إِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ"
صدق الله العظيم





**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

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

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

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

** Enseignants Militaires*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - Clinique Royale
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale - Directeur du CHUIS
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie -Obstétrique
Pr. SENOU CI Karima	Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie Inspecteur du SSM
Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie - Orthopédie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

* *Enseignants Militaires*

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. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

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
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
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

* *Enseignants Militaires*

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 [Directeur HMI Mohammed V](#)

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

Neurologie [Doyen de la EM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

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

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE 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
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef*
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 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. SIAH Samir*
 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

* *Enseignants Militaires*

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

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

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK 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. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

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

* *Enseignants Militaires*

Neurologie
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 [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie

Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. AMHAJJI Larbi*

Pr. AOUFI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed*

Pr. BALOUCH Lhousaine*

Pr. BENZIANE Hamid*

Pr. BOUTIMZINE Nourdine

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*

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

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*

* *Enseignants Militaires*

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

Traumatologie-orthopédie

Parasitologie

Cardiologie

Médecine interne

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
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. DARBI Abdellatif*
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

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
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. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*

* *Enseignants Militaires*

Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

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

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERREGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

* *Enseignants Militaires*

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

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

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

JUIN 2017

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

MAL 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

* *Enseignants Militaires*

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
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie

Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

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

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 NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

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 Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

* *Enseignants Militaires*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie

Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.

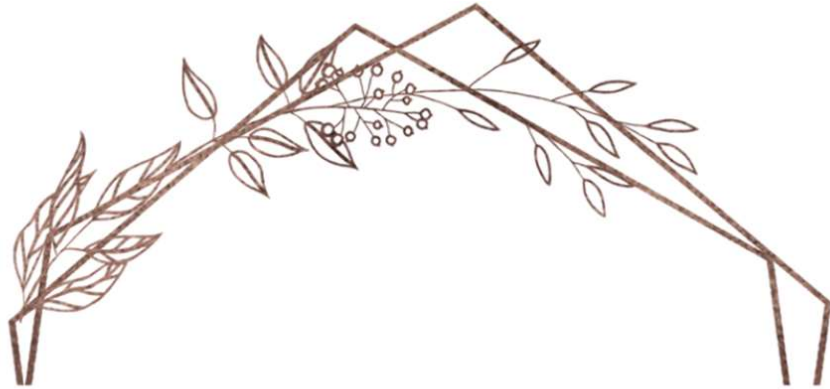
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr BENZID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI LallaChadia	Biochimie-chimie
Pr DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr RAMLI Youssef	Chimie
Pr SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

** Enseignants Militaires*

Mise à jour le 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR



DEDICACES



Je dédie cette thèse à...

*À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II*



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

*À
SA MAJESTÉ LE ROI MOHAMED VI
CHEF SUPRÊME ET CHEF D'ÉTAT-MAJOR GÉNÉRAL
DES FORCES ARMÉES ROYALES
ROI DU MAROC ET GARANT DE SON INTÉGRITÉ
TERRITORIALE*



Qu'Allah le glorifie et préserve son Royaume.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.

À

TOUTE LA FAMILLE ROYALE

À

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUARAK

Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration



À

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Mohammed ABBAR

Professeur d'Urologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération

À

*Monsieur le Médecin Général de Brigade El Mehdi ZBIR,
Professeur en Cardiologie Directeur de l'HMIMV –Rabat.*

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération*



À

*Monsieur le Médecin Général de Brigade
Abdelatif BOULAHYA
Professeur de Chirurgie Cardio-vasculaire Directeur de l'Hôpital
Militaire Avicenne de Marrakech*

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération*

À

Monsieur le Médecin Colonel Major Mohammed EL BAAJ
Professeur de Médecine Interne, Directeur de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération



À

Monsieur le Médecin Colonel Major AMEZIANE Taoufiq
Professeur de médecine interne
Directeur de l'E.R.S.S.M.

En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.

À

*Monsieur le Médecin Colonel Abderrahmane ELMATAR
Commandant du groupement formation et instruction ERSSM*

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

Je dédie cette Thèse

*Au bon Dieu ALLAH Tout puissant Qui m'a toujours orienté
dans le bon chemin et qui m'a aidé à réussir ce modeste travail.
Louanges et reconnaissances Pour votre miséricorde et clémence.
Au Prophète Mohamed (Paix et salut sur lui), Notre exemple bien-
aimé.*

A mon cher papa ABDELKRIM KERROUMI

Aucun mot ne peut décrire le merveilleux père que tu es. Tu m'as appris la loyauté, le courage, le sens de la responsabilité, l'amour et la confiance en soi face aux obstacles de la vie. Mes pas sont toujours orientés vers le succès et la joie par tes conseils. Durant toute ma vie, tu as été pour moi l'ami, le guide et le père exemplaire.

Aujourd'hui, J'espère réaliser un de tes espérances et être digne de ton nom, ta confiance, ton éducation et des hautes valeurs que tu m'as appris. Je te dédie ce modeste travail en désirant être une source de fierté pour toi et être à la hauteur de tes attentes. Que Dieu, tout puissant, te garde pour nous, te procure santé et longue vie pour que tu restes le flambeau éclairant mon chemin. Je t'aime cher Papa.

A ma chère maman ZHOR ELFAKIR

A ma source de bonheur, a la plus douce maman dans le monde, aucune dédicace ni aucun mot ne sauraient exprimer, tout l'amour et toute l'affection que je te porte, ni la profonde reconnaissance que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais arrêtée de donner pour mon instruction et mon éducation.

Maman chérie, tu représentes pour moi le symbole de générosité et de bonté. Ma vie est illuminée par ta présence à mes côtés. Ce travail n'aurait jamais pu être réalisé sans tes prières et tes encouragements continus, je te dédie ce modeste travail en témoignage de mon amour et ma profonde reconnaissance. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserve pour nous et t'accorder santé, longue vie et bonheur. Je t'aime chère Maman.

A ma très chère sœur HAJAR KERROUMI

Ta présence dans ma vie est un don de bon Dieu, tu es une source inépuisable de douceur et de motivation. Je te remercie pour ton soutien dans les moments les plus durs de ma vie, pour tes conseils corrects et tes encouragements, que nous liens restent éternels et que Dieu t'apporte bonheur et santé et t'aide à réaliser tous tes rêves.

A mon cher mari MOHAMED ELBOUBEKRI

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon sincère attachement et ma gratitude pour l'amour, la douceur et la galanterie dont tu m'as toujours entouré. Ton amour pour moi est un don de bon Dieu. Tu été toujours présent malgré les distances, tu m'as toujours aidé, compris et soutenu. Tu es et tu resteras toujours ma source de bonheur et de motivation. Je ne remercie jamais Dieu assez pour ton existence dans ma vie que je vois plus accalmie depuis que tu y es. En témoignage de mon amour fidèle, je te prie de trouver dans ce modeste travail l'expression de mon estime et mon profond attachement. Que notre union reste toujours solide et que Dieu nous procure bonheur et nous aide à exaucer tous nos rêves ensemble.

A mes chères frères ZAKARIA et MOHAMED AMINE KERROUMI

Ces phrases ne sauraient exprimer ce que vous êtes pour moi mes chers frères. Nos moments de joie et de taquineries me sont très cher. Vous êtes une source de motivation, bonheur et d'allégresse. Merci pour votre générosité et votre courtoisie. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et d'attachement que je porte pour vous mes amours. Je vous souhaite beaucoup de bonheur, de santé et de réussite. Que Dieu nous garde toujours ensemble.

*A la mémoire de mes grands-parents paternels LHAJ LMEKKI
KERROUMI et LHAJA MBARKA MOUSSI*

Le destin ne nous a pas laissé le temps pour partager ce moment ensemble et de vous exprimer l'estime et l'amour que je vous porte. Puisse Allah, tout puissant, vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis.

*A mes chers grands-parents maternels LHAJA KHADIJA ELFAKIR et
LHAJ MOHAMED ELFAKIR*

Aucune dédicace ne saurait exprimer ce que vous représentez pour moi, je vous remercie pour tout l'amour et la douceur que vous me portez depuis mon enfance, et j'espère que vos prières m'accompagne pour toujours. Puisse Allah vous protège et vous accorde santé et bonheur.

*A mes chers beaux-parents LHAJ MOHAMED ELBOUBEKRI et
LHAJA FATIMA FADIL*

Aucun langage ne peut exprimer le respect que j'ai éprouvé et continuer d'éprouver à votre égard, vous représentez pour moi le symbole de la générosité et du grand cœur. Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre petite famille. Je vous dédie ce modeste travail en reconnaissance de l'amour que vous me donnez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu vous garde et vous accorde santé et bonheur.

*A toute ma famille, oncles et tantes et leurs conjoint(e), cousins et cousines
maternels et paternels*

J'ai une chance inappréciable d'être née dans une famille si merveilleuse et si aimante. Je vous remercie toutes et tous pour votre soutien, amour et encouragement. Vous étiez toujours présents à mes côtés. Je vous en suis très reconnaissante. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon énorme amour et profond attachement. Que Dieu vous bénisse toutes et tous.

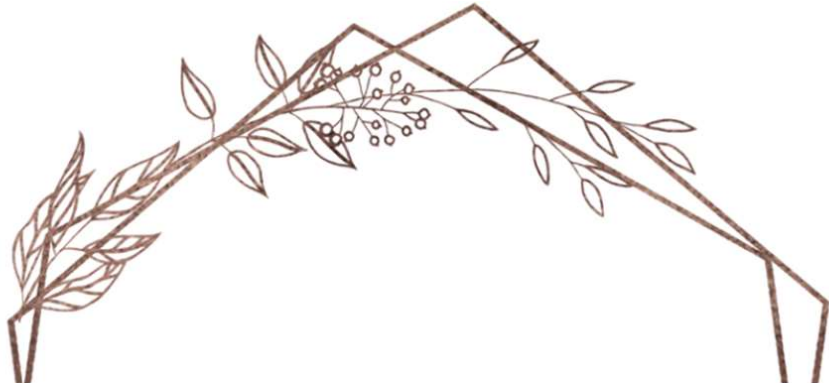
A mes chères amies OUIAM KICH et HASNA RAMI

A tous les bons moments qu'on a vécus ensemble, à tous nos éclats de rire, nos bêtises et nos disputes, tout est resté graver dans ma mémoire, témoin de notre forte amitié. Vous êtes vraiment des amies exceptionnelles qui me fait apprendre beaucoup de choses, et qui m'ont toujours soutenue et comprise. Avec toute mon affection et amour, je vous souhaite un avenir plein de réussite et de bonheur dans votre vie professionnelle et personnelle. J'espère que notre amitié soit éternelle.

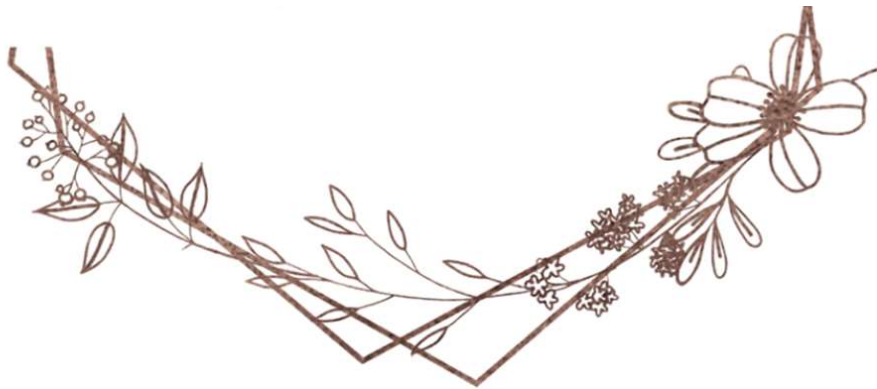
A mes chères amies : KARIMA MERRAS, RQIA BOULGSOA, HIBA MERRAS, FAYROUZ JAMAI, MERYEM ELMANSSOURI, KHADIJA ZEROUALI ELHAIKI.

En souvenir des bons moments que nous avons passés ensemble et aux unions solides qui nous rassemblent, un grand merci pour la gentillesse et l'amour que vous m'avez portés. Puisse Dieu, le tout puissant, vous procurer bonheur, santé et réussite.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai oublié de citer, que ce travail soit pour vous le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus distingués.



REMERCIEMENTS



*A NOTRE CHER MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MIMOUN ZOUHDI,
PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE*

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant la présidence du jury de ce travail et je vous remercie cher professeur de la spontanéité et l'amabilité avec lesquelles vous avez bien voulu guider ce modeste travail. Votre compétence professionnelle indiscutable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Veuillez accepter, cher professeur l'expression de ma haute considération, de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

*A NOTRE CHER MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR YASSINE SEKHSOKH,
PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE.*

Je vous remercie cher professeur pour la gentillesse avec laquelle vous m'avez accueillie et la confiance que vous m'avez accordée en acceptant de me confier ce travail pour lequel vous avez consacré une grande partie de votre temps précieux malgré les circonstances qu'on a vécu à cause de la pandémie. J'espère que ce travail est à la hauteur de vos attentes.

Permettez-moi cher professeur de vous exprimer ma profonde affection envers vos qualités humaines et compétences professionnelles qui font de vous un professeur aimé et respecté par toute une génération d'étudiants.

Veillez accepter cher professeur, l'assurance de mon profond respect et ma sincère gratitude.

*A NOTRE CHER MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AHMED GAOUZI,
PROFESSEUR DE PEDIATRIE*

*Permettez-moi de vous exprimer cher professeur ma profonde gratitude
pour la gentillesse avec laquelle vous m'avez accueilli et accepté
aimablement de juger ce travail. Veuillez trouver, chère professeur, dans ce
travail l'expression de mon estime et mon profond respect.*

*A NOTRE CHER MAITRE ET JUGE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR MARIAMA CHADLI.
PROFESSEUR AGREGÉ DE MICROBIOLOGIE*

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Je vous
témoigne cher professeur tout mon profond respect et mon admiration
devant vos compétences professionnelles et vos qualités humaines. Soyez
certaine, cher professeur de ma profonde gratitude et ma plus haute estime.*

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Coronavirus en microscopie électronique.....	15
Figure 2: Schéma montrant la structure du virus SARS-CoV2	17
Figure 3: Caractéristiques génomiques et moléculaires du virus SRAS-CoV-2.	19
Figure 4: Distribution génomique du syndrome respiratoire aigu sévère- Coronavirus-2 (SRAS-CoV-2) et SARS-CoV.....	21
Figure 5: cycle de multiplication du virus SARS-CoV2.	24
Figure 6: Influence de l'âge et du sexe sur le nombre d'hospitalisations à Wuhan	33
Figure 7: Cas de COVID-19 signalés par région de l'OMS et décès dans le monde, au mois Avril 2021	36
Figure 8: Mécanismes de la réaction immunitaire dans l'infection par le virus Sars- CoV2.....	40
Figure 9: Tomodensitométrie thoracique d'une pneumonie à SARS-CoV-2.© Service de radiologie et imagerie médicale, CHU Limoges.....	58
Figure 10: Coupe sagittale des voies aériennes supérieures illustrant les modalités de réalisation d'un prélèvement rhino-pharyngé avec un écouvillon.© S. Hantz ...	61
Figure 11: Cinétique des marqueurs diagnostiques en fonction du stade de l'infection.....	62
Figure 12: Principe de la RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction)	65
Figure 13: Stratégies de vaccination contre la COVID-19.	90

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des coronavirus responsables d'infections humains.....	5
Tableau II : Hôtes naturels et intermédiaires des coronavirus infectant l'homme. ...	5
Tableau III: Comorbidités associées à l'infection à SARS-CoV2 symptomatique	48
Tableau IV: Caractéristiques cliniques de l'infection à SARS-CoV2 symptomatique selon 3 études : Guan et al., Wu et al. et Zhou et al	51
Tableau V: Évolution des infections à SARS-CoV-2 symptomatiques selon les trois études de Guan et al., Wu et al. et Zhou et al.....	55
Tableau VI: Principaux avantages et inconvénients des méthodes de détection moléculaires du Sars-CoV-2.....	66
Tableau VII: Interprétation clinique des résultats des tests diagnostiques	75
Tableau VIII: Antibiothérapie de première intention des cas de Covid-19 suspects de surinfection bactérienne.....	79
Tableau X : comparaison de certains vaccins anti-Covid-19	9499

LISTE DES ABREVIATION

SARS : Severe Acute Respiratory Syndrome

MERS : Middle East Respiratory Syndrome

Covid 19 : Coronavirus infectious disease 2019

ARN : acide ribonucléique

HCoV: Human coronavirus

ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine

DPP4 : dipeptidylpeptidase 4

ORF : Open Reading Frames

Nsp : non structural protéines

TMPRSS2 : Transmembrane protease serine 2

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

ARA2 : inhibiteur du récepteur à l'angiotensine 2.

OMS : organisation mondiale de la santé

VOC : variants of concern

IMC : indice de masse corporelle

RT : taux de reproduction

IF : interféron

TNF : *facteur de nécrose tumorale*

PRRs : Pattern Recognition Receptors

ISG : interferon-stimulated genes

TACE : TNF α -converting enzyme

CPA : cellules présentatrices d'antigène

SDRA syndrome de détresse respiratoire aigu

IQR : intervalle inter quartile

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

RT-LAMP: reverse transcription loop-mediated isothermal amplification

TMA: transcription mediated amplification

TAT: turn-around-time

RdRp :RNA dependant RNA polymerase

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
I-Historique des coronavirus :.....	4
1-Coronavirus humains endémiques.....	5
2-Coronavirus émergents :.....	7
2.1-SARS-CoV :.....	7
2.2-MERS-CoV :.....	10
2.3-SARS-CoV-2 :	11
II-Rappels Virologiques :.....	14
1-Structure :.....	14
2-Génome :.....	18
3-Réplication :.....	22
4-Les nouveaux variants :.....	25
4.1- le variant britannique 501Y.V1 de la lignée B.1.1.7	27
4.2- le variant sud-africain 501Y.V2 de la lignée B.1.351	28
4.3- le variant brésilien 501Y.V3 de la lignée P.1 ou B.1.1.248.....	29
III-Épidémiologie	29
1-Réservoir.....	29
2-Modes de Transmission.....	30
2.1-Transmission par aerosols :	30
2.2-Transmission indirecte :	30
2.3-Transmission par les selles et autres liquides biologiques :.....	30
2.4-Transmission de la mère à l'enfant :	31

2.5-Transmission zoonotique :.....	31
3-Facteurs favorisants.....	32
4-Répartition géographique	32
4.1-A l'échelle internationale :	32
4.1.1-Amérique.....	33
4.1.2-Asie	34
4.1.3-Europe.....	35
4.1.4-Afrique	35
4.2-A l'échelle nationale :.....	37
IV-physiopathologie :.....	38
1-Réponse anti-virale immédiate :.....	39
1.1-Mécanismes de la réponse anti-virale immédiate.....	39
1.2-Évasion virale et échappement au système immunitaire	41
2-Réponse immunitaire amplifiée à la seconde phase de l'infection :	42
2.1-Hypersécrétion cytokinique :.....	42
2.2-Signature interféron :.....	43
2.3-Lymphopénie et exhaustion lymphocytaire	44
2.4-Réponse humorale :.....	45
V-Etude Clinique :	46
1-Durée d'incubation :.....	46
2- Facteurs de risque :.....	46
3-Formes symptomatiques :.....	49
4-Formes graves :.....	52
VI-Evolution et pronostic.....	53

VII-Etude paraclinique :	56
1-Éléments paracliniques (à l'exclusion du diagnostic virologique) :	56
2-Diagnostic virologique de l'infection à Sars-CoV2 :	59
2.1-Tests de diagnostic direct de l'infection à Sars-CoV-2	59
2.1.1-Tests d'amplification des acides nucléiques (Taan)	59
2.1.1.1-Prélèvements et transport :	60
2.1.1.2-Quand prélever ?.....	62
2.1.1.3- Quels tests utiliser ?	63
2.1.1.4-Limites de la stratégie diagnostique par Taan	67
2.1.1.5-Taan et contagiosité	67
2.1.2-Tests rapides de détection d'antigènes	68
2.1.3-Séquençage génomique :	68
2.1.3.1-Interet du séquançage génomique	68
2.1.3.2-Place du séquençage génomique au Maroc	70
2.2-Tests de diagnostic indirect de l'infection à Sars-CoV-2	71
2.2.1-Cinétique des anticorps.....	71
2.2.2-Principes de détection des immunoglobulines anti-Sars-CoV-2....	72
2.2.3-Indication des tests sérologiques.....	74
VIII-TRAITEMENT : moyens thérapeutiques	76
1-Oxygénothérapie :.....	76
2-Prévention des thromboses veineuses :.....	77
3-Place d'antibiothérapie :.....	77
4-Thérapeutique anti-infectieuse spécifique :	79
5-Thérapeutique anti-inflammatoire :	83

6-Plasma des convalescents	85
7-Protocole thérapeutique à l'échelle national :	85
IX-Prévention :	87
1-Prévention individuelle :	87
2-Prévention collective : vaccination	89
2.1-ARNm-1273 : vaccin Moderna	91
2.2-BNT162b2 : vaccin Pfizer-BioNTech.....	91
2.3-ChAdOx1-nCov19 : vaccin AstraZeneca/Oxford	92
2.4-JNJ-78436735: vaccin Janssen	93
3-Vaccination à l'échelle nationale :	95
CONCLUSION :	97
RESUME	99
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET WEBOGRAPHIE :	102

INTRODUCTION

Il a été signalé à Wuhan (Chine) en décembre 2019, plusieurs cas de pneumonie d'étiologie inconnue [1]. En janvier, un nouveau virus identifié comme le SARS-CoV2 s'est propagé à d'autres régions chinoises puis à d'autres pays, causant une pandémie mondiale [2,3]. Un taux de mortalité de 2% a été associé à ce nouveau virus (SARS-CoV2), probablement surestimée compte-tenu des doutes concernant le dénominateur [4]. 15% des cas confirmés se compliquent en formes sévères et la mortalité en réanimation est de l'ordre 60-70% [5, 6], notamment chez les sujets âgés et/ou avec comorbidités.

Le tableau clinique de cette maladie, appelée « *Coronavirus infectious disease 2019* » (COVID-19), varie de formes asymptomatiques ou de symptômes modérés de type pseudo-grippal à une pneumonie bilatérale sévère avec détresse respiratoire aiguë pouvant causer le décès. Par similitude avec les SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) et les MERS (Middle East Respiratory Syndrome), La transmission du virus SARS-CoV2 se fait essentiellement par l'inhalation directe de gouttelettes infectées émises lors de la toux, de la parole ou des éternuements, ou par l'intermédiaire des mains souillées par ces gouttelettes déposées sur des surfaces.

Ce nouveau virus appartient à la famille des *Coronaviridae* et possède un génome composé d'un ARN simple brin dont la réplication est assurée par une 3'-5' exoribonucléase codée dans le gène de la protéine non structurale 14 (nspl4-ExoN). Au début de la pandémie, la réplication du SARS-CoV2 étant considérée fidèle chez les autres coronavirus [7], mais il s'est avéré par la suite que cette réplication n'est pas constante avec une apparition rapide de nombreuses mutations, chose commune pour tous les virus à ARN. Le Sars-CoV2 se

caractérisée par une réplication rapide dans les premières 24 heures suivant l'infection avec un taux de reproduction relativement augmenté (environ 3) [8].

Une réponse immunitaire se met en place suite à l'infection par le SARS-CoV2. Plus de 90 % des patients guérissant naturellement, la maladie est donc immunisante pour la grande majorité des patients avec la production d'anticorps neutralisants et la mise en place d'une réponse cellulaire. La détection des anticorps par des tests sérologiques après la maladie témoigne du contact antérieur avec le virus et de cette immunisation, mais ces anticorps ne doivent pas être assimilés aux anticorps protecteurs que seuls les tests de neutralisation peuvent mettre en évidence. Les performances et les limites des tests diagnostiques doivent être maîtrisées, car ces derniers ne sont pas adaptés au diagnostic biologique de routine, afin d'aider à l'interprétation des résultats et la prise en charge clinique des patients infectés.

En septembre 2020, plus de 33 millions de cas de Covid-19 ont été déclarés, dont plus d'un million de décès (données du *Center for Systems Science and Engineering* de la *John Hopkins University*) [9]. La recherche scientifique mondiale a été mobilisée sur tous les fronts, en raison de la propagation rapide et fatale de la pandémie et dans un temps record, des avancées importantes ont été réalisées dans le domaine de la physiopathologie de la maladie, de la mise au point de traitements, de vaccins, et dans le développement de tests diagnostiques.

Depuis l'épidémie de grippe espagnole de 1918, la pandémie de COVID-19 représente la plus grande crise mondiale de santé publique. L'importance des essais cliniques lancés pour étudier les thérapies potentielles pour la COVID-19 soulignent à la fois le besoin et la capacité de produire des preuves de haute qualité, même en pleine pandémie. Aucune thérapie n'a été prouvée efficace et n'a été clairement déterminée à ce jour. La prise en charge du SARS-CoV2 se

base sur les essais thérapeutiques évaluées lors des épidémies antérieures de SARS-CoV en 2003 et de MERS-CoV en 2013. La mise en point d'un vaccin conférant une immunité protectrice constitue la stratégie la plus efficace à long terme pour la prévention de futures flambées de ce virus.

Ce travail a pour objectifs :

- Etudier l'historique des coronavirus ainsi que les aspects épidémiologiques, virologiques et cliniques de la pandémie Covid19.
- Décrire le rôle du laboratoire dans le diagnostic et la surveillance du SARS COV2.
- Rapporter les avancées thérapeutiques potentielles pour la Covid19 et les progrès réalisés en matière de vaccination dans le monde.

I-HISTORIQUE DES CORONAVIRUS :

Vu que les possibilités diagnostiques étaient très limitées, les Coronavirus responsables d'infections humaines sont restés longtemps très mal connus, jusqu'à l'arrivée des techniques de biologie moléculaire. Ces techniques qui ont rendu le diagnostic accessible en pratique courante ont montré que les infections à coronavirus étaient fréquemment responsables d'infections respiratoires le plus souvent bénignes [10]. Toutefois, à côté de ces infections à coronavirus endémiques, des coronavirus responsables de syndromes respiratoires sévères avec un taux de mortalité élevé, ont récemment émergé chez l'homme, à partir de réservoirs animaux [11]. La dernière émergence fin 2019 s'est développée sous forme pandémique (Covid-19), causant une crise sanitaire et économique sans précédent au niveau mondial et faisant des coronavirus un sujet d'actualité particulièrement important. Il existe plusieurs coronavirus infectant diverses espèces animales. La famille des Coronaviridae est subdivisée en quatre genres : Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus et Deltacoronavirus. Dans chaque groupe de ces genres, les virus sont regroupés en sous-genres, puis en espèces. Ainsi par exemple, le genre Betacoronavirus comprend quatre sous-genres : Embecovirus, Hibecovirus, Merbecovirus et Sarbecovirus. Les sept coronavirus, endémiques ou émergentes, responsables d'infections humaines se répartissent dans les genres Alphacoronavirus et Betacoronavirus (tableau I).

L'origine des coronavirus, y compris les coronavirus humains endémiques, est animale. Ces virus se sont diversifiés et ont pu se répandre chez d'autres espèces y compris l'homme à partir des chauves-souris ou de rongeurs [12] (tableau II).

Tableau I : Classification des coronavirus responsables d'infections humains [12]

Genres	Sous-genres	Espèces
Alphacoronavirus	Duvinacovirus Setracovirus	HCoV-229E HCoV-NL63
Betacoronavirus	Embecovirus Merbecovirus Sarbecovirus	HCoV-OC43 HCoV-HKU1 Mers-CoV Sars-CoV-1 Sars-CoV-2

Tableau II : Hôtes naturels et intermédiaires des coronavirus infectant l'homme.[12]

Coronavirus	Hôtes naturels	Hôtes intermédiaires
HCoV-NL63	Chauves-souris	?
HCoV-229E	Chauves-souris	Dromadaire
HCoV-OC43	Rongeurs	Bovins
HCoV-HKU1	Rongeurs	?
Sars-CoV-1	Chauves-souris	Civette palmiste masquée
Sars-CoV-2	Chauves-souris	Pangolin ?
Mers-CoV	Chauves-souris	Dromadaire

1-Coronavirus humains endémiques

Ce sont les quatre coronavirus humains (HCoV) : HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 et HCoV-HKU1, responsables d'infections respiratoires chez l'homme. Les HCoVs ont émergé à un certain moment à partir d'un réservoir animal bien qu'étant des virus humains, l'origine des virus étant des chauves-souris pour HCoV-229E et HCoV-NL63, ou des rongeurs pour HCoV-OC43 et

HCoV-HKU1, les hôtes intermédiaires présumés étant des camélidés pour HCoV-229E et des bovidés pour HCoV-OC43 [12] (tableau 2). HCoV-OC43 est génétiquement très proche du coronavirus bovin BCoV, ainsi que son émergence chez l'homme pourrait avoir eu lieu vers 1890 selon les analyses moléculaires, coïncidant avec une pandémie d'infections respiratoires documentée dans la population en 1889-1890 [13].

Les infections respiratoires causés par les coronavirus HCoVs surviennent sous forme de cas sporadiques ou de petites épidémies et elles sont le plus souvent bénignes. La transmission se fait essentiellement par gouttelettes (toux, éternuements) ou par l'intermédiaire des mains souillées par ces gouttelettes. L'incubation de ce type d'infections est courte (deux à trois jours), saisonnières (de l'automne au printemps) et touchant toutes les tranches d'âge avec des primo-infections survenant chez les enfants tandis que les réinfections symptomatiques pouvant survenir à tout âge [14]. Ces HCoVs sont retrouvés dans environ 10 % des prélèvements lors des infections respiratoires. Ils représentent, après les rhinovirus, la deuxième cause de rhumes mais ils sont également responsables d'infections respiratoires basses avec parfois une pneumopathie sévère chez les terrains particuliers : nourrissons, les sujets âgés ou immunodéprimés. HCoV-NL63 est plus spécifiquement responsable de laryngites obstructives (croup) [15].

Les coronavirus sont responsables d'entérites chez plusieurs espèces animales. Chez l'Homme, des particules virales évocatrices avaient été détectés dans les selles d'enfants atteints de gastroentérites et, plus récemment, les techniques de biologie moléculaire ont permis de détecter les HCoVs dans les selles d'enfants porteurs de virus au niveau rhino-pharyngé [16]. Dans des gastroentérites causées par les HCoVs, ces derniers sont souvent associés à d'autres virus de gastroentérites tels que les rotavirus ou les norovirus [17]. Ils ne

paraissent donc jouer qu'un rôle négligeable ou nul dans les gastroentérites infantiles. Les HCoV présentent un certain pouvoir neuroinvasif [18] même si cliniquement, ils ne soient pas associés à des atteintes neurologiques.

Le diagnostic virologique des infections à HCoVs repose actuellement sur la détection des virus par des techniques d'amplification génique. Ce sont essentiellement des tests multiplex qui sont utilisés [19].

2-Coronavirus émergents :

2.1-SARS-CoV :

Une épidémie d'atteinte respiratoire sévère est apparue en Chine au cours de l'année 2003. En novembre 2002, les premiers cas d'infections sont apparus dans la province de Guandong. En février 2003, un rapport adressé à l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) faisait état d'une flambée de pneumonie atypique ayant affecté 305 personnes dont 30 % des cas étaient du personnel soignant et entraîné cinq cas de décès dans cette province. La maladie a été ensuite identifiée à Hong Kong où un médecin contaminé en Chine a été à l'origine d'une épidémie à partir d'un hôtel [20]. La maladie s'est propagée ensuite rapidement par l'intermédiaire des transports aériens. Hong Kong Hanoï, Singapour et Toronto représentent les principales zones de diffusion secondaire, avec une augmentation rapide du nombre de cas, en particulier chez les professionnels de santé et leurs proches. Dans ces zones, le SARS s'est d'abord enraciné en milieu hospitalier où le personnel s'est trouvé exposé sans aucune protection devant cette nouvelle maladie. Des transmissions secondaires ont été ensuite observées dans ces zones en dehors du milieu de la santé [21].

La recherche intensive réalisé au niveau international a permis l'indentification d'un nouveau virus dénommé SARS-CoV en mars 2003, qui

présente les caractéristiques morphologiques et génétiques des coronavirus [22,23]. Des recommandations concernant les mesures barrières à prendre pour limiter la propagation de l'épidémie (port de masques, distanciation sociale, détection rapide des cas, isolement ...) ont été rapidement émises par l'OMS et ont permis de stopper rapidement la transmission du virus [24]. Début juillet 2003, on n'observait plus de transmission du virus et l'OMS considérait que l'épidémie était endiguée. Au total, plus de 8 000 personnes ont été affectés lors de cette épidémie qui aura duré un semestre, répartis dans 32 pays essentiellement en Chine et Hong Kong, occasionnant environ 800 décès, avec un taux de létalité de l'ordre de 10 %.

Un réservoir animal du SARS-CoV a été activement recherché car ce virus n'ayant jamais été identifié auparavant chez l'Homme. Le virus a été retrouvé chez un animal vendu et consommé en Chine, c'est la civette palmiste à masque (*Paguma larvata*), et qui semble bien être à l'origine de l'épidémie humaine. Il s'est avéré par la suite que l'hôte naturel du virus était une chauve-souris [25]. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2) a été identifié comme le récepteur du virus chez l'homme, ce récepteur est présent sur l'épithélium respiratoire et se lie à la protéine Spike du SARS-CoV [26]. La transmission de ce virus est essentiellement assurée par l'intermédiaire des gouttelettes émis lors de la toux des personnes malades. La voie oro-fécale ne paraît pas jouer de rôle notable dans la transmission du virus même s'il est isolé dans les selles [27]. Le SARS-CoV ne présente qu'une contagiosité modérée selon les études épidémiologiques avec un taux de reproduction (R_0) à 2.1 indiquant que la majorité des personnes infectés ne soient pas transmetteurs de la maladie [21]. Cependant, certains individus, qualifiés de « super contaminateurs », ont été à l'origine de nombreux cas secondaires. À côté de cet effet de super contamination,

les contacts rapprochés non protégés lors des soins présentent un grand risque de transmission, à titre d'exemple les contacts avec les sécrétions respiratoires lors de manœuvres d'intubation qui ont été identifiés comme un risque majeur de contamination. Les mesures barrières y compris les précautions d'hygiène hospitalière sont donc très importantes pour limiter la propagation du virus en milieu hospitalier. La durée d'incubation du virus est de quatre à sept jours (extrêmes : deux à dix jours). Le tableau clinique est fait d'un accès fébrile (supérieur à 38°C) qui peut être associé à des frissons, des céphalées et des myalgies. Au début de la maladie, les signes respiratoires sont inconstants et modérés. Les manifestations digestives, essentiellement des diarrhées, sont observées chez environ un tiers des patients [28].

L'atteinte des voies respiratoires inférieures s'installe après trois à sept jours, le tableau respiratoire se fait essentiellement d'une dyspnée et/ou une toux qui peuvent s'accompagner d'une hypoxémie dans le cadre d'un syndrome de détresse respiratoire aigüe qui justifie le recours à l'intubation et la ventilation assistée dans 10 à 20 % des cas. Les anomalies radiologiques apparaissent souvent pendant la phase d'état et se traduisent par des infiltrations focales précoces évoluant vers des infiltrations interstitielles diffuses, bilatérales, avec de classiques aspects en verre dépoli [29].

Il a été décrit que l'évolution de l'atteinte respiratoire était corrélée à la diminution de la charge virale et à une augmentation de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines [30]. L'aggravation des symptômes respiratoire et de la détresse respiratoire a été secondaire à cet orage cytokinique à l'origine d'une intense inflammation. Le taux de mortalité est variable selon les études, il est globalement d'environ 10 %. Le risque de décès est augmenté par certaines comorbidités (diabète, pathologies respiratoires ou cardio-vasculaires

chroniques). La mise en évidence du virus par RT-PCR sur prélèvement rhinopharyngé permet le diagnostic de certitude. Il peut être recherché dans les aspirations endotrachéales chez les malades intubés. La charge virale est habituellement faible au début de la maladie, elle augmente ensuite pour devenir maximale vers le 12-14^{ème} jour d'évolution. En cas de suspicion, le diagnostic ne doit pas faire écarter par une première recherche négative. La sérologie joue également un rôle important dans le diagnostic du sras dont détection d'anticorps anti-SARS-CoV par Elisa est habituellement positive trois semaines après le début de la maladie. La recherche d'IgM spécifiques peut se positiver vers le dixième jour après le début de la maladie.

Le traitement est essentiellement symptomatique, reposant sur l'oxygénothérapie, la corticothérapie étant envisagée en fonction du risque de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Un traitement antibiotique était généralement administré devant la suspicion d'une surinfection bactérienne. Les essais cliniques portant sur des molécules à visée antivirale ont été commencé mais la durée limitée de l'épidémie n'a pas permis de définir leur intérêt.

2.2-MERS-CoV :

Un nouveau coronavirus dénommé Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (Mers-CoV) a été identifié en juin 2012 chez un homme décédait de pneumonie en Arabie Saoudite [31]. Au mois d'avril 2012, de nombreux cas de pneumonies sévères étaient survenu en Jordanie et la responsabilité du MERS-CoV a pu être établie a posteriori. Le virus a circulé dans la péninsule arabique avec des cas importés dans plusieurs pays. En mai 2015, une épidémie hospitalière a affecté 16 hôpitaux et 186 patients en Corée du Sud à partir d'un sujet revenant du Moyen Orient [32]. Depuis 2012 et jusqu'en mars 2020, plus de 2 500 cas d'infections à MERS-CoV dont 866 décès ont été notifiées à l'OMS.

Des coronavirus génétiquement très proches du MERS-CoV ont été identifiés chez des chauves-souris qui représentent le réservoir de virus [33]. Les humains se contaminent au contact des dromadaires (chameaux d'Arabie) qui sont des hôtes intermédiaires et on estime que la transmission de la chauve-souris au dromadaire est intervenue il y a plus de trente-cinq ans [34]. Dans la péninsule arabique, le virus est endémique chez les dromadaires qui sont le plus souvent infectés de manière asymptomatique.

La transmission interhumaine du virus est rare (R_0 inférieur à 1). La DPP4 représente le récepteur du MERS-CoV, ce dernier peut infecter diverses lignées cellulaires humaines essentiellement les cellules épithéliales des voies respiratoires inférieures causant une atteinte respiratoire plus grave que dans le SARS. Le recours à une ventilation mécanique des patients infectés est fréquent, avec un taux de mortalité trois fois plus élevée que celle liée au SARS. Une atteinte intestinale, hépatique et rénale est également observée dans le MERS [35].

2.3-SARS-CoV-2 :

En décembre 2019, plusieurs cas de pneumonies inconnues ont été observés dans la ville de Wuhan en Chine. Au début janvier 2020, un nouveau coronavirus a été identifié comme SARS-CoV2 [36] et la maladie, apparue en 2019, a été appelée COVID-19. L'épidémie s'est rapidement répandue hors de Chine causant une pandémie mondiale avec 30 millions de cas et 900 000 décès qui ont été déclarés neuf mois après le début de cette crise sanitaire dont l'Europe, les États-Unis, l'Amérique du Sud et le sous-continent indien ont été particulièrement touchés. Le virus SARS-CoV2 est plus contagieux que les SARS-CoV et que le MERS-CoV vu son émergence rapide et sa diffusion pandémique. Le R_0 initialement estimé entre 2,2 et 2,7 a été plus récemment estimé à 5,7 avec une fourchette de 3,8 à 8,9. Le temps de doublement du nombre de personnes infectées

était compris entre 2,2 et 3,2 jours au début de la pandémie avec un intervalle sériel, c'est-à-dire le temps séparant deux cas successifs, de sept à huit jours [37]. Le SARS-CoV2 est abondamment excrété par voie respiratoire par des sujets asymptomatiques, contrairement aux autres coronavirus émergents, ce qui favorise son importante transmission. Plusieurs espèces animales sont infectés par le SARS-CoV2 : lions et tigres dans un zoo, mais également les furets, les chats et les chiens [38. 39].

Le virus le plus proche du Sars-CoV-2, avec 96 % d'identité, est un virus de la chauve-souris *Rhinolophus affinis* mais il présente des différences au niveau du site de liaison au récepteur ACE2 sur la protéine S à l'origine d'une forte affinité de liaison par rapport au virus la chauve-souris et par rapport au SARS-CoV. Les caractéristiques du site de liaison au récepteur ACE2 sur la protéine S se retrouvent chez un coronavirus proche du SARS-CoV identifié chez le pangolin malais (*Manis javanica*) présent sur les marchés chinois [40 - 41]. Il n'a toutefois pas été clairement établi à ce jour de lien direct entre le coronavirus du pangolin et le SARS-CoV-2 et un autre hôte intermédiaire n'est pas à écarter.

La durée d'incubation du SARS-CoV2 est de l'ordre de cinq jours (extrêmes : deux à douze jours). Le virus se réplique activement avec une charge virale élevée au niveau rhino-pharyngé, avec une excrétion virale par les microgouttelettes respiratoires qui précède l'apparition des symptômes, ce qui explique les différences épidémiologiques avec le SARS-CoV et le MERS-CoV qui sont beaucoup moins facilement transmissibles d'individu à autre.

Les manifestations cliniques sont très variables, allant de la forme asymptomatique au syndrome respiratoire sévère mettant en jeu le pronostic vital. Les formes sévères et fatales s'observent chez les sujets âgés ou présentant une comorbidité (obésité, diabète, affections cardiovasculaires...), alors que les

formes asymptomatiques ou limitées à une atteinte des voies respiratoires hautes sont fréquentes chez l'enfant et les sujets jeunes [42]. Bien que le plus souvent inapparente ou bénigne chez le jeune enfant, l'infection par le SARS-CoV-2 peut être à l'origine d'un syndrome d'hyper inflammation similaire à la maladie de Kawasaki [43]. L'inflammation, résultant d'un orage cytokinique, est responsable des complications respiratoires qui surviennent environ une semaine après le début des signes cliniques. Cette forme grave nécessite souvent une hospitalisation prolongée en service de réanimation. Des signes digestifs, en particulier la diarrhée, sont observés dans environ 10 % des cas vu que le virus se réplique également au niveau intestinal [44]. D'où vient la possibilité de détection du virus dans les selles [45].

La perte du goût (agueusie) et de l'odorat (anosmie) étaient les manifestations les plus fréquentes, mais des manifestations neurologiques diverses telles que confusion, agitation, troubles de la vigilance, convulsions, encéphalopathie, ont été rapportées [46]. En fonction de la pyramide des âges et des comorbidités affectant la population, la morbidité et la mortalité de la COVID-19 sont très variables selon les pays. le taux de létalité de la Covid-19 est compris entre 2 et 3 % à l'échelon mondial et, en tenant compte des cas asymptomatiques, il pourrait être en fait globalement de l'ordre de 0,5 % à 1 %.

Le taux de décès liés à la Covid-19 chez les sujets âgés de plus de 80 ans est proche de 15% avec plus de 80 % des décès sont observés chez les sujets de plus de 65 ans, alors qu'il est de l'ordre 0 % chez les enfants [47]. Les hommes sont significativement plus touchés par les formes sévères et fatales de COVID-19 par rapport aux femmes. Le diagnostic est basé sur la détection du virus par RT-PCR par prélèvement rhinopharyngé. Les tests sérologiques permettent un diagnostic rétrospectif car ils se positivent deux à trois semaines après le début des signes

cliniques. Aucune molécule antivirale n'a à ce jour fait la preuve de son efficacité thérapeutique.

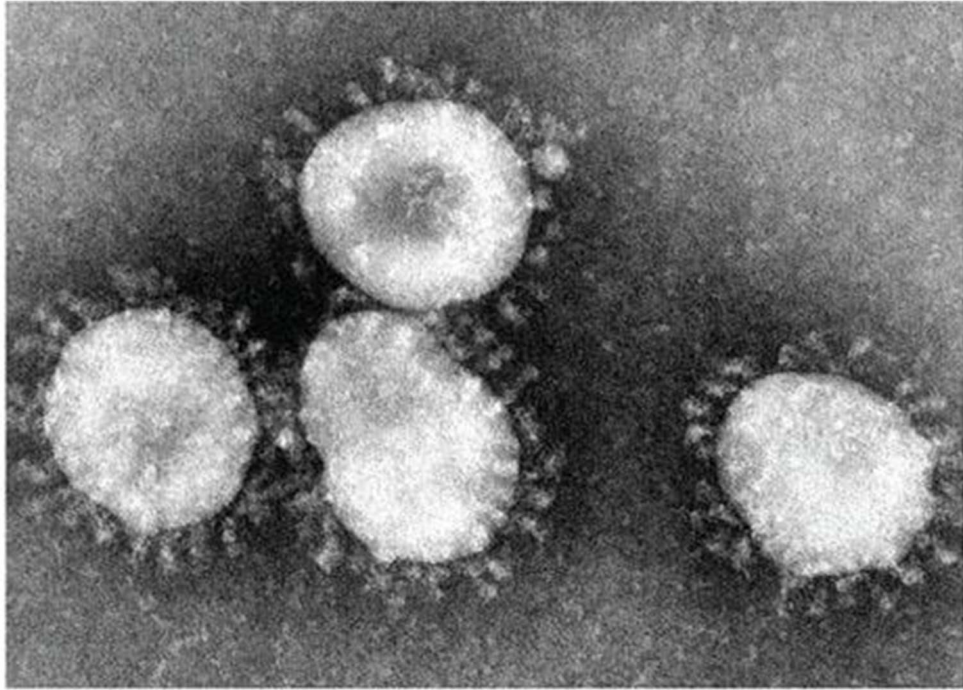
Points à retenir

- Les coronavirus humains (HCoV) endémiques (HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 et HCoV-HKU1) sont responsables d'infections respiratoires saisonnières fréquentes le plus souvent bénignes.
- Trois nouveaux coronavirus (Sars-CoV Mers-CoV et Sars-CoV-2) ont émergé dans la population humaine à partir d'un réservoir animal au cours des vingt dernières années.
- Les coronavirus émergents sont responsables d'infections respiratoires sévères avec une mortalité élevée.
- Le Sars-CoV-2, agent de la Covid-19 est responsable d'une pandémie majeure actuellement en cours d'évolution.

II-RAPPELS VIROLOGIQUES :

1-Structure :

C'est un virus sphérique, constitué de l'extérieur vers l'intérieur par la glycoprotéine Spike S, l'enveloppe E, la membrane M et la nucléocapside N et enveloppé de 60-220 nm. L'aspect en couronne du virus SARS-CoV2 en microscopie électronique est donné par la protéine S (figure1), d'où vient le nom corona. La nucléocapside N a un aspect icosaédrique à symétrie cubique, elle contient l'acide ribonucléique (ARN), une molécule de génome viral monocaténaire non segmenté de polarité positive (29 881 paires de bases), avec une taille de l'ordre de 30 kilobases, ce qui en fait le génome le plus grand chez les virus à ARN [48].



Source: Centers for Disease Control's Public Health Image Library.

Figure 1: Coronavirus en microscopie électronique.

La protéine S forme des spicules à la surface du virion, lui conférant son aspect caractéristique (en couronne) en microscopie électronique. C'est une glycoprotéine qui joue un rôle important dans le pouvoir infectieux du virus car elle se lie au récepteur cellulaire (ACE2), permettant la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire nécessaire à la pénétration du virus dans la cellule [49]. Sur l'enveloppe virale, cette protéine transmembranaire de type I est présente sous la forme d'un homotrimère. Chaque monomère se compose de 2 sous-unités, S1 et S2. La sous-unité S1 contient un domaine RBD (receptor binding domain) qui se fixe au récepteur ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) sur la membrane de la cellule hôte, et qui présente une cible déterminante de la réponse immunitaire, qu'elle soit naturelle ou induite par la vaccination. L'activation de la sous-unité S2 est assurée par la liaison entre S1 et

le récepteur ACE2, cette sous-unité S2 contient les éléments nécessaires à la fusion membranaire. Par conséquent, toute variation du gène codant pour la protéine Spike pourrait influencer l'efficacité des vaccins, l'immunité naturelle et les traitements à base d'anticorps (monoclonaux).

La protéine M est la plus nombreuse des protéines de structure. Elle joue un rôle essentiel dans la forme de l'enveloppe et dans l'assemblage des particules virales. Elle interagit avec toutes les autres protéines structurales et sa liaison avec la protéine N stabilise la nucléocapside [50].

La protéine E est présente en petites quantités par rapport aux autres protéines de structure, elle joue un rôle important dans la production et la maturation des particules virales [51].

La particule virale est constituée par une nucléocapside hélicoïdale formée par la **protéine N** liée à l'ARN génomique. Elle a une taille de l'ordre de 100 à 150 nm. La protéine N présente des interactions avec les protéines d'enveloppe. L'enveloppe est constituée par un double feuillet lipidique au sein duquel sont insérées les trois protéines d'enveloppe E, M et S (figure2).

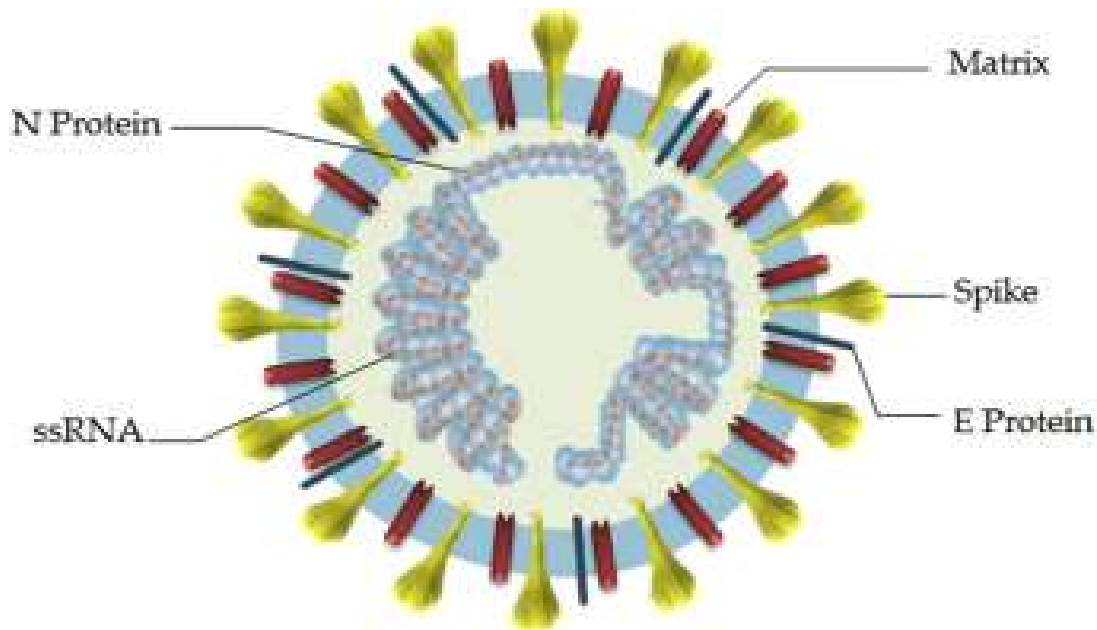


Figure 2: Schéma montrant la structure du virus SARS-CoV2

La surface est formée de larges projections par la protéine S. L'enveloppe est constituée par les protéines M et E. Une nucléocapside hélicoïdale est formée par la protéine N en interaction avec l'ARN.

La fragilité des coronavirus dans le milieu extérieur est expliquée par son caractère enveloppé, dont l'enveloppe virale indispensable au pouvoir infectieux, est facilement dégradée par la chaleur, les détergents, les solvants et la dessiccation. De ce fait, la transmission de l'infection se fait directement d'individu à individu par voie respiratoire ou par l'intermédiaire des surfaces contaminées par les gouttelettes respiratoires ou les mains souillées, le pouvoir infectieux du virus persiste pendant quelques heures. Il a été estimé que la demi-vie du Sars-CoV-2 sur des surfaces telles que l'inox ou le plastique, était de l'ordre de huit heures avec un pouvoir infectieux résiduel persistant jusqu'à 72 heures [52].

2-Génome :

La taille du génome entier du virus SARS-CoV2 Wuhan-Hu-1 (WHCV), une des souches du coronavirus isolé chez un travailleur atteint de pneumonie à COVID-19 dans le marché des fruits de mer de Wuhan, est de 29,9 kb, cependant le SARS-CoV possède un génome d'ARN de sens positif de 29,7 kb et 30,1 kb pour le MERS-CoV (Figure 3) [53]. Le génome des Coronavirus comporte un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF : Open Reading Frames). Le premier ORF (ORF1a/b), où se situent les deux tiers de l'ARN viral, traduit deux polyprotéines : pp1a et pp1b, et code pour 16 protéines non structurales (NSP), à titre d'exemple, l'ARN polymérase ARN-dépendante (Nsp12). Ces protéines non structurales sont impliquées dans le détournement de la machinerie cellulaire au bénéfice du virus ainsi que dans la fabrication et la maturation de l'ARN viral. Les protéines de structure (la protéine S, la protéine E, la protéine M et la protéine N) y compris des protéines accessoires sont codés par le génome restant, ces protéines accessoires influencent la réponse immunitaire de l'hôte [48].

Une ressemblance génomique et phylogénétique, particulièrement dans le gène de la protéine S et le site de liaison aux récepteurs (RBD), du Sars-CoV2 avec le virus Sars-CoV a été montré par l'étude de Wu *et al.*, [54], ce qui montre un pouvoir de transmission directe à l'Homme. La séquence génomique entière du SARS-CoV2 montre qu'il est plus semblable des coronavirus des chauves-souris similaires au SARS en comparaison aux génomes connus du SARS-CoV et du MERS-CoV. Une similitude entre la majorité des protéines génomiques codées du SARS-CoV-2 avec celles du virus SARS-CoV a été rapportée, avec la présence également de certaines différences. Il n'y a pas de changement d'acides aminés pour les protéines d'enveloppe, de matrice, les protéines NSP7, NSP13 et les protéines accessoires p6 et 8b, ainsi que la protéine de pointe et son RBD [55].

Une autre recherche a proposé que l'infectiosité et le mécanisme de différenciation du SARS-CoV-2 sont influencés par la mutation des protéines NSP2 et NSP3 [56] (figure4). Ce qui a mené à des études sur la différence de tropisme de l'hôte et de transmission entre le SARS-CoV et le SARS-CoV2 et sur les cibles thérapeutiques potentielles. Le génotype de différents patients atteints du COVID-19 a été analysé dans l'étude de Zhang *et al.* qui a rapporté des changements spontanés et rares du génome viral [57].

Deux souches de SARS-CoV2 ont été identifier par l'étude de Tang *et al.* : la souche L (environ 70 %) et la souche S (environ 30%) par l'analyse de 103 génomes de patients infectés par le Covid-19. La souche L est plus agressive et contagieuse [58]. Donc il faut surveiller de près le virus SARS-CoV2 pour contrôler la virulence et l'épidémie.

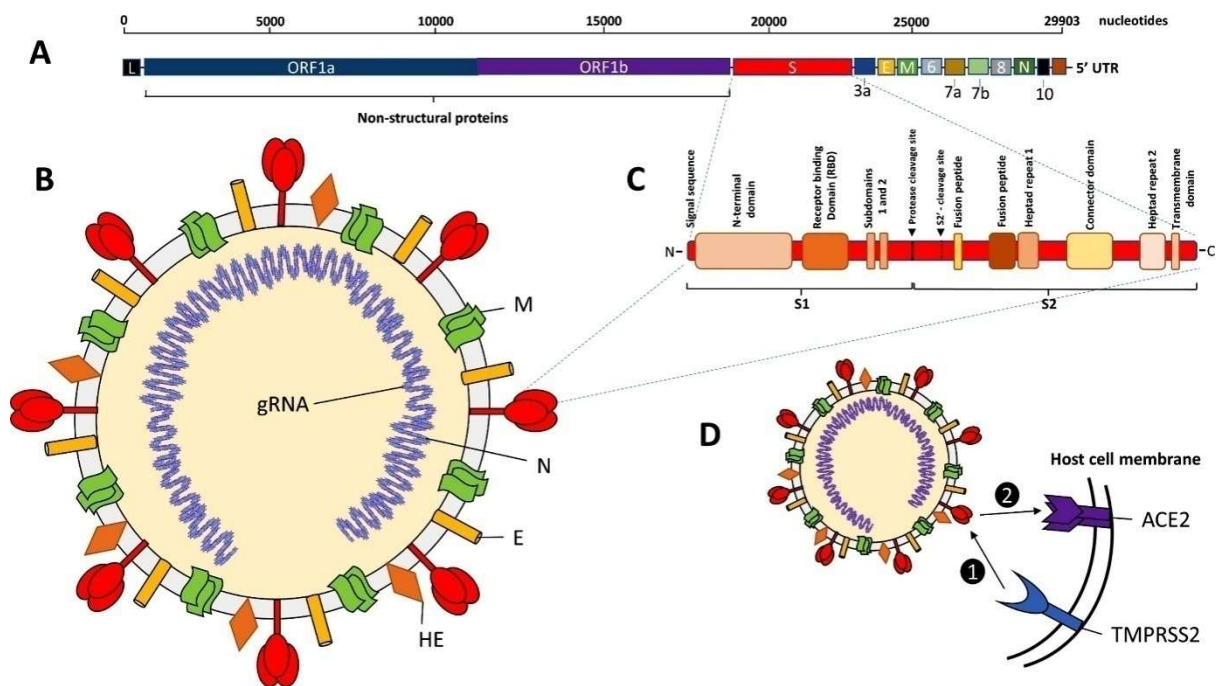


Figure 3: Caractéristiques génomiques et moléculaires du virus SRAS-CoV-2.

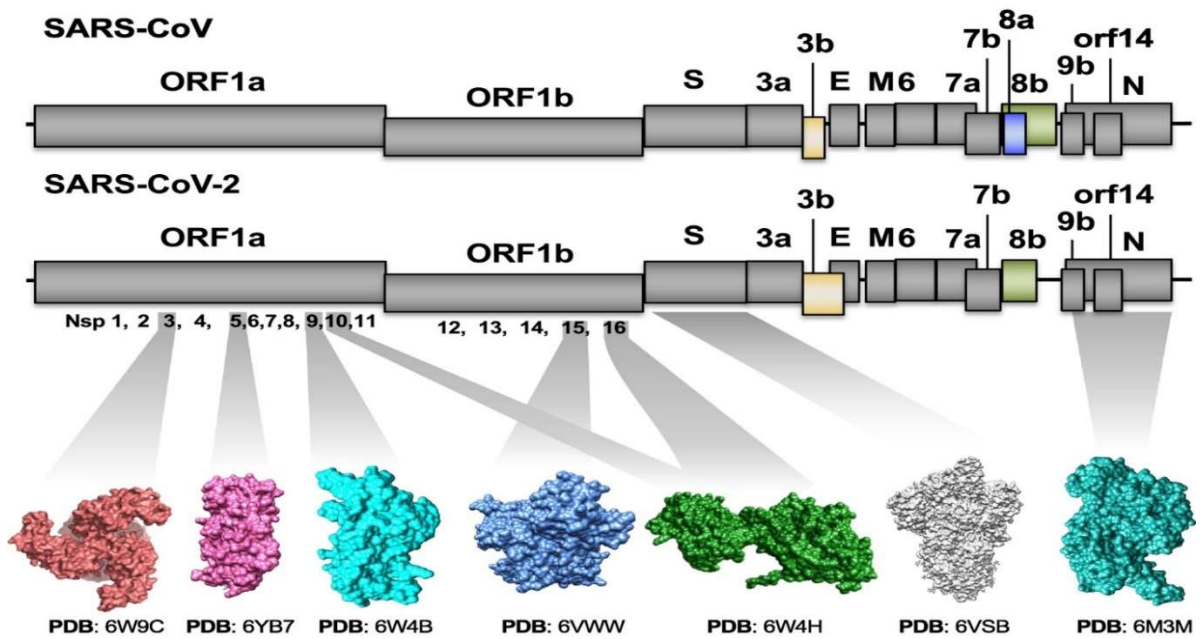
A. Le génome du virus SARS-CoV-2 : grand génome ARN simple brin, non segmenté, sens positif, d'une longueur de 29 903 nucléotides. Deux cadres de lecture ouverts (ORF), ORF1a et ORF1b codent pour les protéines non structurales (nsps). Le code sgrNA pour les protéines structurales, la protéine spike, la protéine M, la protéine e et la protéine N, et autres protéines accessoires putatives (3a, 6, 7a, 7b, 8 et 10). L : séquence Leader 3'. UTR : région non traduite de 5'.

B. Structure du virus SRAS-CoV-2 : un virus enveloppé contenant les principaux antigènes de surface, y compris l'hémagglutinine-estérase (HE) et le trimère de la protéine de pointe (S), entourant l'ARN génomique qui a été emballé dans la nucléocapside (N).

C. Structure protéique du monomère de protéine de pointe (S) montrant les domaines moléculaires clés impliqués dans la pathogenèse.

D. Récepteur de l'hôte cellulaire primaire et co-récepteur pour SAR-CoV-2. 1) La fixation et l'entrée de SAR2-CoV-2 nécessitent un amorçage par la sérine protéase transmembranaire 2 (TMPRSS2) qui clive la protéine S en portions S1 et S2, facilitant 2) le ciblage et la liaison S1 du récepteur 2 de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2), suivie d'une endocytose médiée par le récepteur du virion dans la cellule hôte

(A)



(B)

Virus strain	ORF1ab	S	E	M	N
SARS-CoV Urbani Protein ID	AAP13442.1	AAP13441.1	QHD43418.1	QHD43419.1	QHD43423.2
SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 Protein ID	QHD43415.1	QHD43416.1	AAP13443.1	AAP13444.1	AAP13445.1
% Identity (a.a.)	86.46	77.46	96.00	89.59	89.74

Trends in Microbiology

Figure 4: Distribution génomique du syndrome respiratoire aigu sévère-Coronavirus-2 (SRAS-CoV-2) et SRAS-CoV.

(A) Les génomes de SARS-CoV (panneau supérieur) et SARS-CoV-2 (panneau inférieur) sont représentés par des lignes et les cadres de lecture ouverts (ORF) sont représentés par des cases grises et colorées pour indiquer ceux qui ont des longueurs, respectivement. La structure atomique de certaines des protéines du SRAS-CoV-2 est représentée en représentation de surface, protéase principale 3CLpro ou protéine non structurale 5 (nsp5) avec site actif non marqué en rose, protéine de liaison à l'ARN nsp9 dans le cyan, endoribonucléase nsp15 en bleu

marine, complexe nsp16 – nsp10 en vert, glycoprotéine de pointe de préfusion en gris et protéine de nucléocapside liaison à l'ARN N terminal domaine en turquoise profond. Pour plus de clarté visuelle, la longueur des boîtes n'est pas proportionnelle à la longueur réelle de la séquence et les structures atomiques ne sont pas proportionnelles à leur poids moléculaire. (B) Matrice d'identité en pourcentage pour l'alignement des acides aminés SARS-CoV et SARS-CoV-2. Abréviations : PDB, Protein Data Bank.

3-Réplication :

Le cycle de réplication du virus Sars-CoV-2 dans la cellule hôte comprend les étapes d'attachement, de pénétration et décapsidation puis les synthèses des macromolécules (acides nucléiques et protéines) selon trois phases : précoce-immédiate, immédiate et tardive. Cette synthèse va permettre l'assemblage des nucléocapsides puis l'enveloppement et la libération des virions infectieux. Une lyse de la cellule respiratoire infectée par le virus se déroule en même temps de la libération des virions. La pénétration du virus dans la cellule est assurée par son attachement spécifique au récepteur ACE2 de la cellule hôte suite à une interaction de haute affinité entre la protéine Spike du Sars-CoV2 et l'ACE2, ce dernier est une métalloprotéase dont la fonction première est la conversion de l'angiotensine II en angiotensine 1-7. En effet, la protéine Spike est composée de deux sous-unités fonctionnelles : la sous-unité S1 assure la liaison du virus au récepteur ACE2 de la cellule hôte et la sous-unité S2 permet la jonction de l'enveloppe virale à la membrane cellulaire [59.60] (figure 5). Chez le virus SARS-CoV, il a été démontré que la liaison de la sous unité S1 au récepteur ACE2 permet un changement conformationnel de la protéine Spike, ce qui aboutit à l'exposition de la sous unité S2 puis l'endocytose et la fusion membranaire suite à l'activation de la protéine S [61.62]. La protéase membranaire TMPRSS2

permet l'activation de la protéine S par son clivage au niveau de la jonction S1/S2 et un autre site de S2 [63]. Dans le cas du SARS-CoV2, un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale est assuré par l'ajout d'un site de clivage furine [64, 65], ce qui explique la majoration du potentiel infectant du virus [66]. Pour infecter les cellules n'exprimant pas le récepteur ACE2, le SARS-CoV2 pourrait utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S, comme il est établi sur des lymphocytes T in vitro [67].

Après la fusion membranaire et la libération de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, le gène réplicase (orf 1a et orf 1b) de l'ARN viral est traduit en polyprotéines pp1a et pp1ab qui sont clivées par la protéase encodée par *orf 1a* en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymerase ARN-dépendant) qui permettent la formation d'un vaste complexe de transcription et de réplication [61.62]. Ce complexe protéique permet d'une part la reproduction de l'ARN viral et d'autre part la production des protéines de structures virales à travers la synthèse d'ARN sous-génomique. Finalement, l'assemblage de l'ARN génomique synthétisé avec la protéine N permet la formation de la nucléocapside, elle-même va s'assembler avec les glycoprotéines d'enveloppe afin d'aboutir au bourgeonnement de nouvelles particules virales [62].

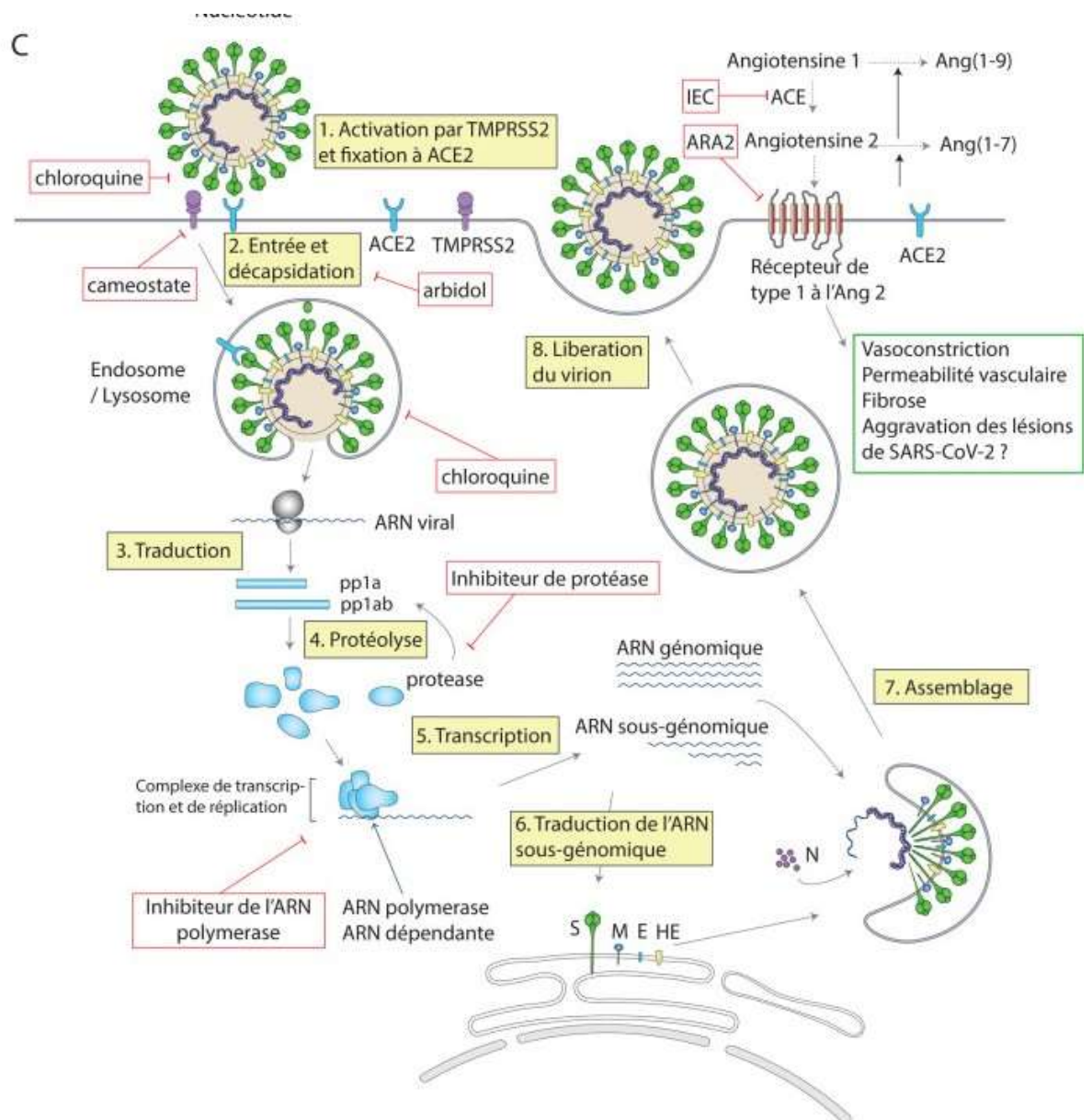


Figure 5: cycle de multiplication du virus SARS-CoV2.

Le cycle de réplication du coronavirus SARS-CoV2 commence par la liaison de la protéine Spike à son récepteur ACE2 suivi d'une activation par le clivage du site S1/S2 par la protéase transmembranaire de surface TMPRSS2 (1), après la fusion de la membrane virus-cellule, le génome d'ARN est libéré dans le cytosol

(2), où il est traduit dans les protéines de réplicase (cadre de lecture ouvert 1a/b et 1a/b) en polyprotéines (pp1a et pp1b) (3) qui sont clivés par la suite par une protéase encodée par orf 1a en protéines non structurales complexes de réplicase individuelles (nsps) (y compris la polymérase d'ARN dépendante d'ARN : RdRp) (4) permettant la formation d'un large complexe de transcription et de réplication (5) Ici, le génome à brin positif entrant sert alors de modèle pour l'ARN à brin négatif et l'ARN sous génomique (sg) (6). La traduction de l'ARNsg résulte en protéines structurales et en protéines accessoires qui sont insérées dans le compartiment intermédiaire ER-Golgi (ERGIC) pour l'assemblage de virions (7). Une activation locale du système rénine-angiotensine-aldostérone, permettant une aggravation des lésions pulmonaires, peut se mettre en place suite à une diminution de l'expression membranaire d'ACE2 secondaire à l'endocytose du complexe viral.

4-Les nouveaux variants :

La nature inhérente des virus à ARN, comme le SRAS-CoV-2 et d'autres membres des coronaviridae, favorise l'émergence de mutations génomiques dues aux cycles de réplication propices aux erreurs [68], c'est pour cela, Il ne faut pas s'étonner que nous soyons maintenant confrontés à de nouvelles variantes mutationnelles du SRAS-CoV-2. « Il est bien connu que les virus se modifient constamment via des mutations, et de ce fait l'émergence de nouveaux variants est un événement attendu, nombre de mutations n'ont pas d'impact sur le virus lui-même tandis que certaines peuvent se faire au détriment du virus, peu d'entre elles résultant d'un avantage pour le virus », explique l'OMS. On a signalé que le SRAS-CoV-2 acquiert une nouvelle mutation de son génome toutes les deux semaines [69].

La réplication de SARS-CoV-2 n'est pas très fidèle avec une apparition rapide de plusieurs mutations, chose commune entre tous les virus à ARN. La majorité des mutations étudiées applique la protéine S, d'autres apparaissent sur la totalité du génome de SARS-CoV-2 mais elles ont moins d'impact sur la progression et le contrôle de la pandémie. En effet, la protéine S joue un rôle major dans l'infection de la cellule hôte par le virus, et elle présente la cible de la réaction immunitaire, naturelle ou vaccinale par son exposition à l'extérieur de l'enveloppe virale.

Une mutation est le remplacement d'une base de l'ARN par une autre au cours d'un défaut de réplication, soit par une substitution, une délétion, une insertion ou une duplication, ce qui entraîne une modification de l'acide aminé correspondant sur la protéine codée par le gène muté.

Dans le cas des variants du SARS-CoV-2 qu'on va traiter, ces mutations sont principalement des substitutions. A titre d'exemple, la mutation N501Y signifie qu'une asparagine (N) a remplacé une tyrosine (Y) comme 501e acide aminé de la protéine S. De la même façon, E484K signifie que, en position 484e acide aminé de la protéine S, un acide glutamique (E) a remplacé une lysine (K). Les lignées de virus, qui sont classés sous forme des branches dans l'arbre généalogique de SARS-CoV2, sont obtenus à travers la surveillance des différentes mutations (leur transmission, l'addition de nouvelles mutations). Sur ces branches, on parle d'un variant lorsqu'on a un groupe de virus partageant les mêmes mutations, et on parle de souche lorsqu'un groupe de mutations s'amassent chez un variant jusqu'au que celui-ci commence à fonctionner de manière particulière [70].

L'Organisation mondiale de la santé reçoit, depuis le début de la pandémie, des notifications d'évènements de santé publique associés aux variants du virus

SARS-CoV-2. Chaque cas rapporté doit être considéré comme ayant potentiellement des particularités épidémiologiques, immunitaires ou pathologiques différentes. Le 12 janvier dernier, l'information sur les variants préoccupants (variants of concern – VOC) a fait l'objet de mises à jour dans la rubrique de l'OMS : Disease Outbreak News and the Weekly Epidemiological Update [70]. En collaboration avec les institutions, les chercheurs et les autorités locales, l'OMS évalue si les VOC modifient la transmissibilité, les manifestations cliniques et la gravité de la Covid-19, ou s'ils peuvent impacter les traitements, les mesures de prévention et les vaccins.

Jusqu'à maintenant, on distingue 3 lignées avec leurs 3 principaux variants :

- Le variant britannique 501Y.V1 de la lignée B.1.1.7
- Le variant sud-africain 501Y.V2 de la lignée B.1.351
- Le variant brésilien 501Y.V3 de la lignée B.1.1.248

Ces 3 lignées paraissent être apparues indépendamment les unes des autres [71] et portent la mutation N501Y. Elles appartiennent à la lignée « mère » B.1 qui provient de la mutation D614G sur la lignée « grand-mère » Wuhan, et elle a apparu un peu après le début de l'épidémie. Il est estimé que la lignée B.1 est légèrement plus contagieuse que la lignée Wuhan. Le variant CAL.20C dit « californien », a fait l'objet d'une surveillance particulière aux États-Unis. Il est présent dans deux lignées, B.1.427 et B.1.429 et porte, sur la protéine S, la mutation L452R. 45 % des nouveaux cas en Californie comporte ce variant en début 2021. De plus, la mutation E484K a été identifiée dans plusieurs autres lignées chaque semaine [72], la lignée B.1.526 à New York à titre d'exemple.

4.1- le variant britannique 501Y.V1 de la lignée B.1.1.7

Nommé également le variant of concern – VOC – 202012/01, initialement détecté en décembre au Royaume-Uni. Cette lignée présente 19 mutations

majeures dont 8 mutations portent sur la protéine S en comparaison avec la lignée B.1. On trouve parmi ces mutations : N501Y qui permet une liaison plus fine entre la protéine S et le récepteur ACE2 des cellules hôtes par modification légère de l'extrémité de la protéine S, la mutation P681H permet l'augmentation de la synthèse de protéine S par les cellules infectées, et enfin modification de la forme tridimensionnelle de la protéine Spike par deux délétions (H69-V70 et Y144/145) [72]. Il semble que cette lignée soit plus transmissible vu sa meilleure capacité à infecter les cellules cibles. Mais le taux de transmissibilité est encore débattu.

4.2- le variant sud-africain 501Y.V2 de la lignée B.1.351

Le variant 501Y.V2 de la lignée B.1.351 a été identifié pour la première fois en Afrique du Sud en décembre 2020. La lignée B.1.351 présente 13 mutations principales, dont 8 mutations portent sur la protéine S, en comparaison avec la lignée mère B.1. Parmi eux on trouve la mutation N501Y et la mutation K417N qui rendent la liaison entre la protéine S du virus SARS-CoV2 et le récepteur ACE2, plus améliorée. La mutation E484K permet un échappement partiel du virus aux anticorps provenant d'une infection ou d'une vaccination portant sur la protéine Spike en modifiant la forme de l'extrémité de cette protéine. Il semble que la lignée B.1.351 est plus facilement transmissible comme la lignée B.1.1.7: elle représente désormais plus de 90 % des cas en Afrique du Sud. Cette lignée est présente de façon importante en Amérique du Nord et en Europe. « Alors que ce nouveau variant ne semble pas causer une maladie plus sévère, le constat d'une augmentation rapide du nombre de cas de Covid-19 a mis les systèmes de santé sous pression », selon l'OMS [73].

4.3- le variant brésilien 501Y.V3 de la lignée P.1 ou B.1.1.248

Initialement au Japon, chez des personnes de retour du Brésil. Il semble que cette lignée a émergé vers octobre 2020 dans la région de Manaus, en Amazonie, où elle est rapidement devenue la lignée prédominante. La lignée B.1.1.248 est proche de la lignée B.1.351, vu qu'elles présentent des mutations en commun : N501Y et K417T qui favorisent la transmission, la mutation E484K provoque une résistance à l'immunité comme pour B.1.351. L'identification des VOC amène l'OMS à souligner : « l'importance d'augmenter la capacité de diagnostic et de séquençage de SARS-CoV2, notamment pour les voyageurs entrants et les communautés pour identifier la transmission et l'extension locales.

L'extension géographique de VOC 202012/01 et 501Y.V2 serait sous-estimée du fait de l'inégalité des possibilités de séquençage et de veille sanitaire selon les pays ». La recherche continue pour déterminer l'impact des VOC sur la transmission, la gravité de la maladie, l'activité des vaccins, les traitements et les diagnostics. L'OMS et les forces vives de la recherche internationale (WHO Virus Evolution Working Group) y travaillent.

III-ÉPIDEMIOLOGIE

1-Réservoir

Certaines études ont proposé que la chauve-souris semble être le réservoir potentiel du virus SARS-CoV2. Jusqu'à maintenant, l'origine réelle du virus SARS-CoV-2 reste inconnue mais la naissance de ce nouveau virus est due au franchissement de la barrière d'espèce, un phénomène de plus en plus souvent constaté dans le monde du vivant. Le virus SARS-CoV-2 est génétiquement proche du virus MERS-CoV (environ 50 %) et encore plus proche du virus SARS-

CoV (79 % d'identité). Une grande variété des coronavirus, dont le SARS-CoV et le MERS-CoV, ont les chauves-souris comme réservoir naturel [74].

2-Modes de Transmission

2.1-Transmission par aerosols :

L'excrétion du SRAS-CoV2 se fait par les voies respiratoires et il peut se retrouver dans des aérosols de proximité expulsés par la personne infectée. Ces particules pourront se déposer soit dans le nez, la gorge, les bronches ou se rendre jusqu'aux alvéoles pulmonaires. Comme elles peuvent aussi se déposer sur les conjonctives. L'émission de ces aérosols de proximité se fait en quantité variable quand la personne parle, tousse, éternue, etc. La distance de déplacement des aérosols de différentes tailles (moins de 100 μm) dépend de leur diamètre aérodynamique. Selon plusieurs données expérimentales et épidémiologiques étayant une transmission par aérosols à proximité, à moins de deux mètres.

2.2-Transmission indirecte :

Les surfaces peuvent être contaminées par les gouttelettes et aérosols excrétés par une personne infectée [75-76]. La viabilité du virus SRAS-CoV2 sur les surfaces dépend du type de surface y compris des facteurs environnementaux (température, rayonnement et humidité) [77]. Selon plusieurs études, il semble que le SRAS-CoV-2 puisse survivre jusqu'à quelques jours sur les surfaces [77]. Le risque de contamination par des objets souillés peut être influencé par les pratiques de désinfection, l'hygiène, le respect des mesures sanitaires.

2.3-Transmission par les selles et autres liquides biologiques :

Bien que le matériel génomique du SRAS-CoV2 ainsi que des virus vivants aient été isolés dans les selles, la transmission par voie oro-fécale n'est pas clairement établie [78]. Également, la transmission par les liquides biologiques

(urines, plasma et sérum) n'a pas été documentée, même avec l'identification de l'ARN viral dans ces liquides [79].

2.4-Transmission de la mère à l'enfant :

La possibilité d'une transmission verticale du SRAS-CoV2 a été écartée par plusieurs études [75,79,80,81]. En effet, l'ARN viral a été détecté chez 7 % de nouveau-nés, dont la mère était positive au SRAS-CoV2, dans des prélèvements nasopharyngés [82] et dans des rares cas dans le placenta de mères atteintes par la COVID-19 [75, 83, 84]. Toutefois, aucun cas n'a été confirmé par l'isolement du SRAS-CoV-2 dans le sang ou le tissu du cordon ombilical [75]. Aucune étude scientifique n'indique une transmission de la COVID-19 par l'allaitement à ce jour. Cependant, dans deux études de cas, des fragments du virus non viables sont détectés par la RT-PCR dans le lait maternel de deux femmes [75].

2.5-Transmission zoonotique :

Il semble que le réservoir principal de ce virus est la chauve-souris fer à cheval, mais plusieurs questions se posent sur la façon avec laquelle il a pu être transmis à l'humain [85, 86]. L'identité de l'hôte intermédiaire qui a transmis la COVID-19 à l'humain n'est pas toujours bien identifiée, et le risque de transmission de l'animal à l'humain est jugé faible. Plusieurs études supposent que cet hôte intermédiaire était le pangolin malais (*Manis javanica*) parce qu'il est porteur de virus étroitement liés au SRAS-CoV-2, cependant, cette hypothèse n'a pas été confirmée [87, 88]. Plusieurs cas de transmission zoonotique de l'humain à l'animal ont été rapportés pour différentes espèces incluant le chat, le chien (*nyctereutes procyonoides*), le furet, le hamster et le singe [87, 89, 90].

3-Facteurs favorisants

La dissémination du Sars-Cov2 est favorisée par le déplacement grégaire et incessant de l'homme : transport aérien ou maritime, migrations saisonnières liées aux vacances. La transmission est facilitée dans les situations densification des populations : lors des activités sociales collectives et des périodes de froid, y compris par la promiscuité en collectivité semi-close et dans les familles avec des fratries nombreuses. Sans oublier les personnes sans domicile, en logement social, qui sont particulièrement à risque d'infection à COVID-19 du fait d'habitats souvent collectifs, de leur dépendance au système d'aide notamment alimentaire et parfois de difficultés à appliquer les gestes barrières (manque de masques, de douches individuelles...)

Les différentes études publiées sur la pandémie covid19 mettent en avant différents facteurs de risque :

- l'âge avancé
- le diabète
- l'hypertension artérielle
- l'obésité morbide (IMC > 30kg/m²)
- la maladie chronique respiratoire (bpc, asthme...)
- l'immunodépression.

4-Répartition géographique

4.1-A l'échelle internationale :

Le coronavirus SARS-CoV2, responsable de la pandémie COVID-19, a été initialement identifié chez un habitant de la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a été informée, le 31 décembre 2019, d'une épidémie des cas de pneumonie de cause inconnue à Wuhan, dont les

premiers cas d'infection avaient tous été dans le marché de fruits de mer. Le 13 janvier 2020, soit moins de deux semaines après le début de l'épidémie, la Thaïlande a rapporté le premier cas de contamination à l'extérieur de la Chine.

Il a été montré par des études faites à Wuhan que les hommes sont plus touchés par rapport aux femmes par le COVID 19, avec des moyennes d'âge de 55,5 ans, 49 ans et 56 ans [91, 92, 93] (figure 6). Les patients âgés ne représentaient que 10,1 %, 14,6 % et 15,1 % des malades [94, 95]. L'infection COVID 19 chez les enfants est moins fréquente et moins grave, néanmoins, l'atteinte des nourrissons moins d'un mois a été décrite [96, 97].

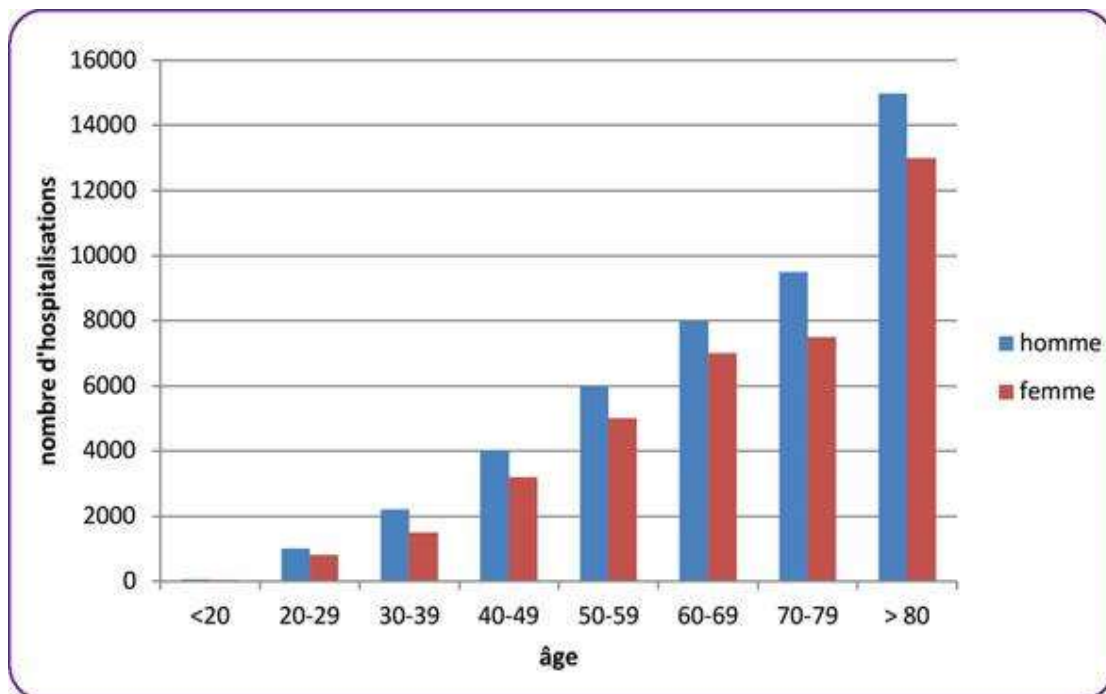


Figure 6: Influence de l'âge et du sexe sur le nombre d'hospitalisations à Wuhan

4.1.1-Amérique

Le 21 janvier 2020, le premier cas d'infection au SARS-CoV-2 est enregistré aux États-Unis, chez un homme qui avait récemment voyagé en Chine [98]. Un

mois plus tard, le Brésil est le premier pays d'Amérique du Sud touché avec un cas confirmé. Les cas se répandent à partir de mars à l'ensemble du continent.

Le 23 mars 2020, la majorité des cas de contamination sont concentrés dans les États-Unis, avec 276 décès pour plus de 44 000 cas confirmés (soit 80 % des cas en Amérique). Le premier cas de décès a été signalé le 29 février dans l'État de Washington, concernant une femme âgée d'une cinquantaine d'années [99], un cas de décès d'un américain a été déjà rapporté début février à Wuhan, en Chine. Deux cas de contaminations sont signalés le 25 mars à Saint-Christophe et Niévès, donc aucun pays d'Amérique n'est alors épargné par la pandémie covid 19 à l'exception de quelques dépendances. Le 26 mars, les États-Unis dépassent la Chine, d'où l'épidémie est partie en décembre, pour devenir le pays le plus touché par le SRAS-CoV2. Au 27 avril 2021, le nombre de cas à l'Amérique s'élève à plus de 61 423 377 dont plus de 3124905 décès [100].

4.1.2-Asie

Le premier cas de Covid-19 dans le monde a été détecté en Asie, plus précisément à Wuhan en Chine, et s'est finalement propagé au reste des pays asiatiques dont les plus touchés étant la Corée du Sud, la Malaisie et l'Iran.

Après l'épidémie en Chine, la Corée du Sud et Taïwan ont été parmi les premiers pays à signaler des infections au SRAS-CoV2, mais ils ont contenu l'épidémie avec un certain succès [101]. Au 20 avril, 84 201 cas positifs et 4 642 cas de décès sont enregistrés en Chine, restant un des foyers principaux en Asie, mais l'Iran et la Turquie ont désormais autant de cas malgré une population bien inférieure par rapport à la Chine, de ce fait, plusieurs sources mettent en doute la crédibilité des décomptes en Chine [102]. Au 27 avril 2021, le nombre de cas à l'Asie s'élève à plus de 21 048 298 dont plus de 264 656 décès [100].

4.1.3-Europe

Le 25 janvier 2020, le premier cas de Covid-19 en Europe a été détecté en France chez un homme de 80 ans de la province du Hubei, décédé 21 jours plus tard [103]. Les cas sont détectés par la suite en Allemagne et en Italie respectivement le 28 et le 29 janvier. Le premier cas de décès de Covid-19 en dehors de l'Asie a été enregistré à Paris le 14 février chez un touriste chinois [104], mais il a été découvert plus tard qu'un homme décédé en Espagne le 13 février avait également été infecté par le SARS-CoV2 qu'il avait contracté au Népal [100]. Les premiers cas d'infections ont été enregistrés en France, en Allemagne et dans d'autres pays avec un nombre faible de cas. L'Italie a connu, le 21 février, une importante épidémie principalement dans le nord [105]. Avec le nombre important de cas positifs, l'OMS a déclaré l'Europe, le 13 mars, comme le nouveau foyer central de la pandémie [106].

Le nombre de cas se double en deux à quatre jours dans chaque pays européen [107], des mesures de confinement sont prises à partir de la fin février partout en Europe. Au 17 mars, tous les pays européens ont enregistré au moins un cas de Covid-19. Au 27 avril 2021, le nombre de cas à l'Europe s'élève à plus de 51 007 204 dont plus de 1 067 641 décès [100].

4.1.4-Afrique

Le 14 février, le premier cas confirmé en Afrique a été enregistré en Égypte, chez un ressortissant chinois à l'aéroport international du Caire [108, 109]. Le 28 février, l'Afrique subsaharienne a signalé un cas confirmé au Nigeria [110]. Les autorités de santé d'Algérie ont signalé un cas confirmé de COVID-19 le 25 février chez un ressortissant italien. Les Comores et le Lesotho sont les deux derniers pays à avoir été officiellement touchés par la COVID-19. Avec 3 683 cas positifs et 357 cas de décès, le Maghreb est considéré comme un des foyers

principaux sur les trois pays Maroc, Algérie et Tunisie, l'autre foyer est l'Afrique du Sud avec plus de 2 000 cas confirmés. Avec un premier cas signalé au Lesotho le 13 mai 2020, l'ensemble du continent est affecté par la pandémie. Au 27 avril 2021, le nombre de cas à l'Afrique s'élève à plus de 3 290 478 dont plus de 82 280 décès [100].

La pandémie touche à présent tous les pays et territoires. A la date du 27/04/2021, le nombre de cas confirmés de COVID-19 a atteint 148 128 030, dont 3 124 905 décès (figure 7) [100].

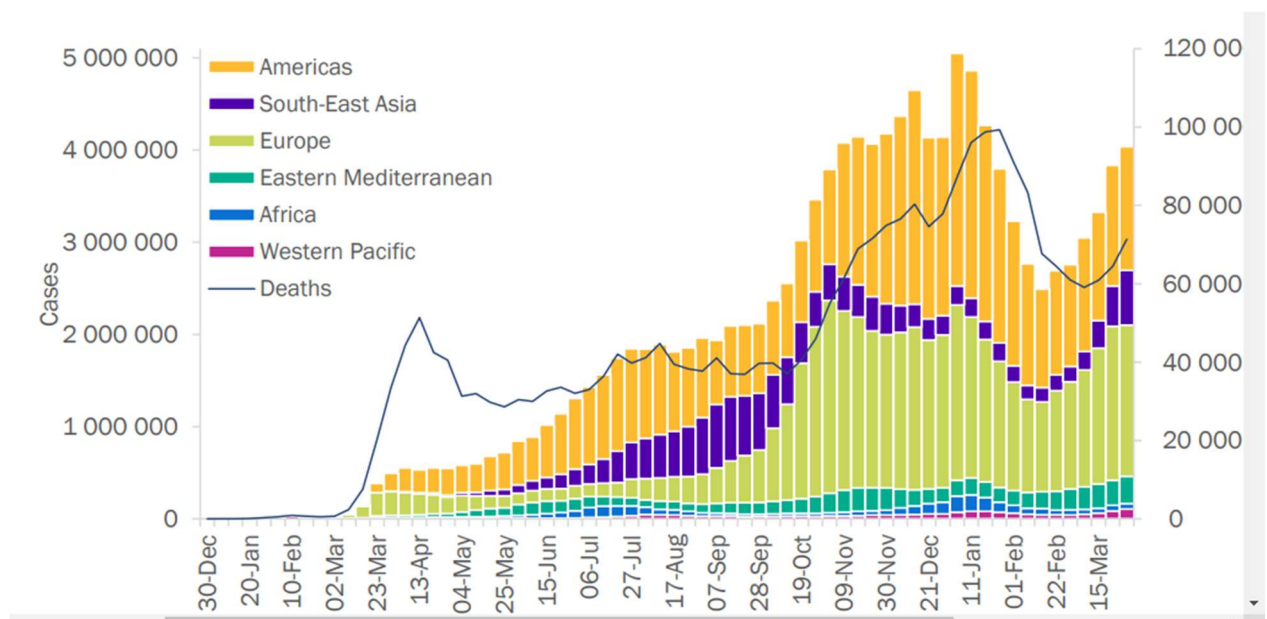


Figure 7: Cas de COVID-19 signalés par région de l'OMS et décès dans le monde, au mois avril 2021[100]

La probabilité de décès d'une personne infectée représente le taux de létalité d'une infection. Le 30 mars 2020, un taux de létalité ajusté de 1,4 % a été estimé à partir de 44 672 cas confirmés dont 1 023 décès à travers le monde, cependant, pour la population âgée de plus de 60 ans, le taux de létalité atteint 6,4% [111]. Une autre statistique plus récente réalisé le 1er février 2021 sur un total de 103,6 millions d'infections liées au virus SARS-CoV2 dans le monde,

montre que le nombre de personnes décédées à cause du virus est de l'ordre de 2,2 millions. Bien que peu d'informations scientifiques fiables soient actuellement disponibles, le taux de létalité du virus est évalué entre 2 % et 3 %.

4.2-A l'échelle nationale :

Au Maroc, Le premier cas d'infection au Sars-Cov2 a été enregistré le 2 mars 2020 chez un marocain en provenance d'Italie, tandis que le premier cas de transmission locale a été enregistré chez la conjointe d'un cas importé le 13 mars 2020. Afin d'endiguer l'épidémie, des mesures de distanciation sociale puis de confinement ont été mises en œuvre après l'augmentation importante du nombre de cas positifs, respectivement le 16 et 20 mars 2020. Au début du mois mai 2020, Les taux d'utilisation des capacités litières de réanimation et d'hospitalisation s'établissaient respectivement à 4% et 33,7%, ce qui a imposé la poursuite de l'application des mesures de confinement généralisé.

En période de déconfinement, le taux d'infection par le Sars-CoV2 a fortement augmenté en enregistrant plus de 1000 cas par jour en fin juillet 2020. Le Maroc a signalé, au cours du mois d'août, une énorme accélération de la vitesse de contamination, avec un accroissement de 157% des cas positifs en comparaison avec les cinq premiers mois de l'épidémie. Cependant, une importante pression s'est exercée sur le système de santé, avec une augmentation rapide des cas hospitalisés. L'augmentation des cas liées au Covid-19 au cours de la période de déconfinement masque une évolution épidémique hétérogène entre les différentes régions du Maroc. Casablanca-Settat était la région la plus touchée par le Covid 19 dont la situation est devenue préoccupante à partir de la mi-juillet 2020, avec un taux de reproduction dépassant le seuil du contrôle ($R_t > 1$). Le nombre de contaminations au niveau de la région Marrakech-Safi a connu une évolution

soutenue avec un taux de reproduction dépassant le seuil critique dans le mois août. La majorité des villes de la région Rabat- Salé-Kénitra ont été classer en zone 1 par les autorités dans le premier mois post-confinement avec un taux de reproduction sous contrôle, mais à la fin du mois juillet, la région a signalé une augmentation du nombre de contaminations dépassant le seuil endémique. une forte vague de contamination a été signalé dans la région Tanger-Tétouan avec un taux de reproduction atteignant 1,9 au mois de juillet, avant de diminuer progressivement au mois d'août à l'aide des mesures préventives entreprises. Le taux de reproduction effective a diminué progressivement dans la région Fès-Meknès, après une situation difficile à la fin juillet ($R_t > 1$) indiquant ainsi une situation stable de propagation du virus Sars-Cov2. Le 27 avril 2021, 509 972 cas confirmés de COVID-19, dont 9005 décès, ont été signalés à l'OMS [100], l'ensemble de ces données mettent le Maroc à la trente neuvième position mondiale et deuxième au niveau continental en matière de cas positifs, avec un taux de létalité de 1,8%, contre un taux mondial de l'ordre de 2,1%. Le taux de guérison s'est stabilisé à 97,5% avec un total de 496 031 personnes rétablies.

IV-PHYSIOPATHOLOGIE :

Chez 10 à 20 % des patients graves, l'atteinte respiratoire évoluera dans les 10 jours après le début des symptômes en un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Il s'y associe des troubles de coagulation essentiellement l'embolie pulmonaire. Ce phénomène d'hyper-inflammation est causé par une réponse excessive du système immunitaire de la personne infectée. Cette réponse fait intervenir plusieurs cytokines inflammatoires (TNF alpha, interleukine 1...) et d'autres médiateurs de l'inflammation. En cas de déficit en interféron (IF) de type 1 (IF alpha et IF bêta), cette réponse semble plus grave. Après l'activation des cellules endothéliales par le TNF, elles synthétisent des facteurs de coagulation

qui sont à l'origine d'une coagulation disséminée dans tous les petits vaisseaux de l'organisme et de phénomènes de thrombose avec obstruction capillaire, voire de plus gros vaisseaux. Deux systèmes de défense sont mis en œuvre par le système immunitaire pour combattre l'infection au SARS-CoV2. L'immunité humorale est médiée par des lymphocytes B produisant des anticorps spécifiques contre le virus et notamment des anticorps neutralisants qui semblent diminuer assez rapidement après l'infection. L'immunité cellulaire est médiée par des lymphocytes T. Ces deux systèmes de défense immunitaire coopèrent et possèdent une mémoire de l'infection qui permet d'éviter les réinfections.

1-Réponse anti-virale immédiate :

1.1-Mécanismes de la réponse anti-virale immédiate

Les caractéristiques de la réponse immunitaire immédiate au SARS-CoV2 ne sont bien établies, mais peuvent être anticipés à partir des exemples d'infection virale (figure8). Plusieurs signaux de danger sont générés lors d'une infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire, ces signaux sont aperçus par plusieurs récepteurs (PRRs) liant des protéines de surface virales (TLR 2, TLR 4) ou l'ARN viral (TLRs 3, 7, 8, RIG-1, MDA-5), cependant, des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF- κ B) vont ensuite être activés par ces récepteurs [112]. Cette activation provoque la sécrétion d'interférons de type I et de cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6) provoquant respectivement une expression de gènes cibles (ISG) et une hyperperméabilité capillaire avec l'appel des cellules d'inflammation [113]. L'expression de gènes cibles (ISG) est améliorée par les interférons de type I par biais de liaison à leur récepteur IFNAR, signalant par JAK/STAT [114]. La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, elle permet notamment de protéger

les cellules non-infectées, de bloquer la réplication virale, et de développer l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD8, NK) permettant la lyse des cellules infectées [115].

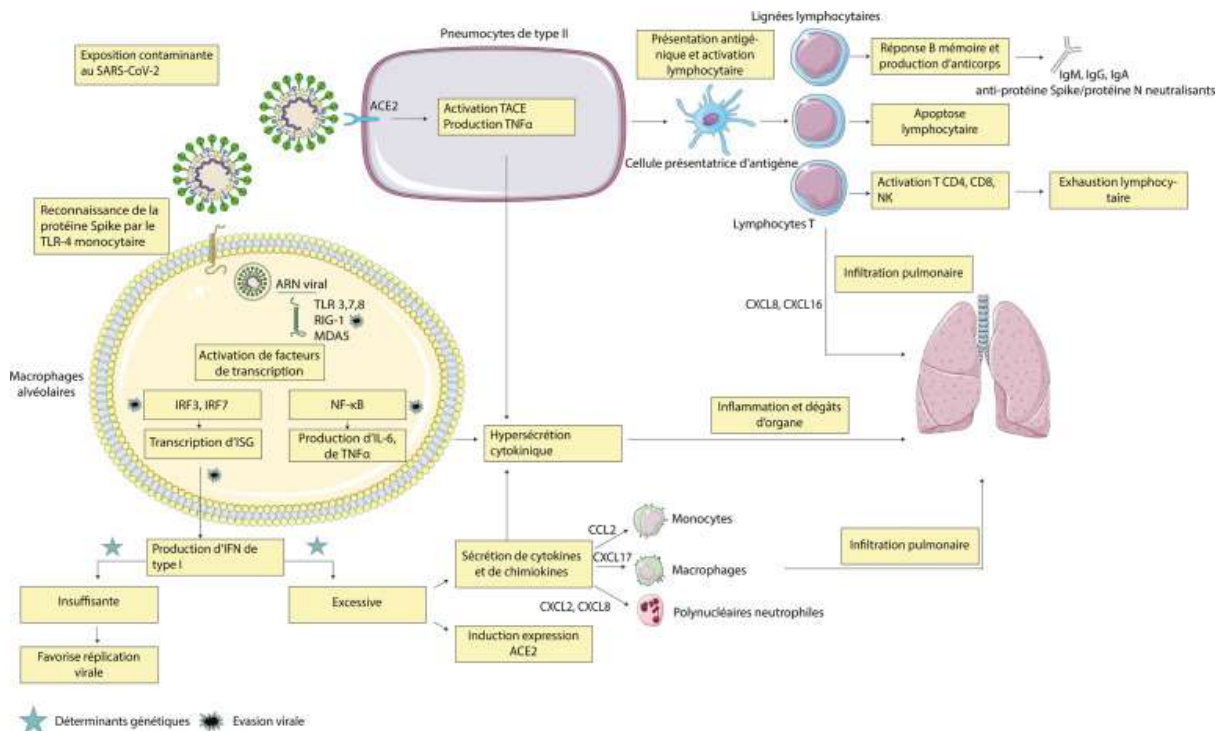


Figure 8: Mécanismes de la réaction immunitaire dans l'infection par le virus Sars-CoV2 [115]

Suite à une exposition contaminante, le virus SARS-CoV2 infecte les cellules épithéliales des voies aériennes par des interactions entre la protéine S avec son récepteur ACE2, cette liaison provoque une activation de la TACE entraînant une libération de TNFα. Les TLR des monocytes reconnaissent la protéine S ce qui entraîne une expression de NFκB via MyD88. La signalisation NFκB provoque la sécrétion d'IL-6 et de TNFα responsable d'une inflammation locale. Les PRR cytoplasmiques reconnaissent l'ARN viral, cette reconnaissance aboutit à l'expression d'IRF3/IRF7 via TRIF, entraînant la synthèse d'IFN-1. Chez certains patients, la réplication virale est favorisée par la production

insuffisante d'IFN-1 afin de contrôler de l'infection. Chez d'autres patients, une hypersécrétion cytokinique et une majoration de l'expression d'ACE2 sont favorisés par une sécrétion importante d'IFN-1. L'activation des facteurs de transcription et la signalisation par les PRR entraînent une sécrétion initiale des chimiokines par les cellules infectées (interférons, TNF- α , IL-1, IL-6, chimiokines). Ces derniers provoquent un appel des cellules inflammatoires (PNN, monocytes, macrophages, lymphocytes T) sur le site de l'infection. Une activation des cellules T, NK et B est provoqué par la reconnaissance des antigènes viraux par les CPA. Cette activation permet le déclenchement d'une réponse T et NK antivirale avec une apoptose lymphocytaire y compris une production d'anticorps neutralisants et spécifiques et une réponse B mémoire.

1.2-Évasion virale et échappement au système immunitaire

Des méthodes d'échappement au système immunitaire sont développés par plusieurs coronavirus, chose qui n'est pas encore prouvée pour le Sars-CoV2. plusieurs mécanismes sont signalés dans cette évasion virale :

- La production de vésicules à double membrane, protégeant le complexe de réplication viral, permet l'échappement à la reconnaissance des antigènes par les PRR [116, 117].

- la liaison compétitive de la protéine N à TRIM25 permettant le blocage de la signalisation des PRR et de RIG-1, on trouve aussi la protéine NSP16 qui prévient la détection de l'ARN viral par MDA-5 [118, 119].

- la voie des interférons est inhiber par blocage de la signalisation de STING (PLP-2-TM et Plpro-TM) et d'IRF-3 (PLpro, ORF4, ORF5 qui inhibent sa phosphorylation et sa translocation nucléaire) [120,121,122,123].

- le contrôle négatif de l'expression d'IFNAR et de la phosphorylation de STAT-1 permet de bloquer la signalisation des interférons [124,125].

- les protéines PLP, ORF4b et ORF5 permettent l'inhibition de la signalisation NF- κ B [126,127,128].

La majorité des protéines virales associées à l'échappement au système immunitaire sont exprimés par le SARS-CoV2 [129,130], l'interaction entre les protéines non structurales NSP13 et NSP15 avec la protéine TBK-1 semble possible et permet l'inhibition de l'activation d'IRF-3 [131]. La chauve-souris présente une sécrétion essentielle d'IFN-I et semble être l'origine de l'ensemble des mécanismes d'échappement au système immunitaire [132].

2-Réponse immunitaire amplifiée à la seconde phase de l'infection :

L'aggravation de la symptomatologie clinique chez certains patients est secondaire à une amplification de la réponse inflammatoire entraînée suite à l'inefficacité de la réponse immunitaire initiale, cette aggravation survient autour de huit jours après le début des symptômes, et peut se compliquer d'un SDRA ou d'une défaillance multi-viscérale [133].

2.1-Hypersécrétion cytokinique :

Il a été détecté chez les patients présentant de forme grave de COVID 19 des taux élevés de cytokines circulantes (IL2, IL6, IL7, TNF α ...) [134]. L'infiltration pulmonaire inflammatoire observée chez les patients malades est expliquée par l'hyperproduction de plusieurs chimiokines, parmi elles on trouve CXCL17 (capable de recruter les macrophages alvéolaires), CCL2 et CCL8 (associés au recrutement des PNN), CCL7 (recrutement des monocytes) et CXCL9/CXCL16 (associés au recrutement des lymphocytes T et NK) [135, 136, 137]. Une surexpression des gènes de la voie de NF- κ B chez les patients sévères a été signalé, ces gènes sont en rapport à des taux augmentés de TNF- α et d'interleukine-6 [137]. L'apparition d'une forme sévère été associée à des taux

augmentés d'IL-6 circulante selon des statistiques dans l'étude de Zhou et al.[138]. Cependant, ces concentrations sont moins élevées dans le cadre d'un sepsis bactérien [134]. Il semble que la protéine S virale peut entraîner une hyperactivation de la voie NF-kB, cette protéine permet, dans l'infection à Sars-CoV, d'entraîner une sécrétion monocytaire d'IL-6 et de TNF- α NF-kB dépendante par liaison au TLR4 monocytaire [139]. La liaison de la protéine Spike à son récepteur cellulaire ACE2 pourrait induire également la sécrétion de TNF- α [140]. Afin d'expliquer cette hypersécrétion cytokinique, l'hémophagocytoselympho-histiocytaire est parmi les hypothèses avancés [141], qui s'expliquerait par une stimulation antigénique continue des cellules inflammatoires.

2.2-Signature interféron :

Dans l'infection à SARS-CoV, et sur modèle murin, l'inhibition de la signalisation des interférons de type 1 s'associait à une meilleure survie [142]. Chose qui n'est pas transformable dans le cadre d'une infection par le virus SARS-CoV2, ce qui en faveur d'une réponse IFN-1 différente et moins sévère [143]. Des taux bas d'interferon de type 1 avec une expression diminuée des ISG sont rapportés chez 50 patients infectés par le SARS-CoV2 lors d'une étude française, suivant un gradient de sévérité de la maladie. Chez les patients atteints de formes graves, des taux diminués d'interféron- α et d'interféron- β en association à une diminution des cellules dendritiques plasmacytoïdes ont été rapportés. Cependant, l'expression d'ISG est déclenchée par la stimulation par l'interéron- α et la réponse aux interférons de type 1 semblait préservée [137]. Une étude sur modèle animal suppose que l'interféron n'est pas à l'origine de l'hypersécrétion cytokinique en tenant compte de sa signature faible durant l'infection [135]. L'existence d'une réponse interféron de type 1 insuffisante, chez

les personnes avec des formes graves, est supposé par ces études. À l'inverse, une expression importante de plusieurs ISGs a été signalé chez 8 malades avec forme grave de la maladie COVID 19 dans le cadre d'étude de l'expression génétique différentielle des gènes de l'inflammation. parmi ces ISGs : un groupe d'ISG antiviraux et de gènes renforçant l'induction des interférons de type 1, mais aussi un autre groupe d'ISG associé à l'inflammation. Une expression importante des gènes codant pour la voie des interférons de type 1 a été rapporté en comparaison aux autres pneumopathies virales, bactériennes et aux donneurs non malades, ce qui est en faveur d'un impact physiopathologique dans l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigue [136]. En plus, la signalisation IFN-1 pourrait participer à l'entretien de l'infection virale par induction de l'expression d'ACE2 sur les cellules épithéliales respiratoires [144]. La contestation entre ces résultats pourrait s'expliquer par la présence de deux types de réponse interféron à l'infection ou par une sécrétion d'IFN à un temps spécifique :

- Une sécrétion importante d'IFN-1 a été signalé chez un groupe de patients infectés par le Sars-CoV2, cette sécrétion permet de garder l'inflammation et majorer l'expression d'ACE2 [144], sans contrôle de l'infection mais on note une réplication virale relativement basse.

- Une sécrétion faible d'IFN-1 a été signalé chez le deuxième groupe des malades, cette sécrétion potentialise la réplication virale elle-même directement favorise l'inflammation.

2.3-Lymphopénie et exhaustion lymphocytaire

Dans les formes graves de la maladie, plusieurs études cliniques ont signalé la présence importante de de lymphopénie CD4 et CD8 [144] et qui est souvent associée à la survenue du décès [138]. Cette lymphopénie est secondaire à l'expression de gènes pro-apoptotiques chez les lymphocytes CD4, CD8 et NK

[137, 145]. Ces derniers expriment des marqueurs d'activation et d'inhibition, donc l'infection peut être maintenue suite à toute altération de leur multifonctionnalité essentiellement chez les patients graves [137, 146].

2.4-Réponse humorale :

Une réponse humorale contre le SARS-CoV2 peut être déclenché par plusieurs protéines virales. La majorité des études portent sur la protéine S et la protéine N du virus. Il a été montré dans une étude chez neuf patients infectés que les anticorps neutralisants contre la protéine S apparaissent en moyenne à sept jours, atteignent leur maximum à quatorze jours et ils présentent une réactivité croisée avec les autres coronavirus humains [147].

Une autre étude montrait l'apparition d'IgM le onzième jour de l'infection et les IgG au douzième jour [148]. Cependant, les anticorps anti-N apparaissent plus tardivement [149]. ils apparaissent après 14 jours de suivi chez la majorité des patients dans l'étude de Guo [150]. Ces constats sont les mêmes rapportés dans une large étude Française [151].

L'apparition des anticorps neutralisants à j14 a été rapporté chez 9/9 des patients dans l'étude de Wölfel. Alors qu'ils apparaissent entre 14 et 21 jours de début de l'infection dans l'étude de Grzelak et se sont des anticorps spécifiques anti-S et anti-N. Une amélioration clinique chez certains patients avec forme grave a été marqué après l'administration d'un traitement à base de sérum des sujets guéris de l'infection [152]. Cependant, il a été signalé dans l'étude de Zhao que l'apparition des anticorps spécifiques peut aggraver l'infection en tenant compte d'un taux de mortalité élevé chez les patients présentant des taux élevés des anticorps neutralisants. Ce phénomène a déjà été marqué sur un modèle simien pour le SARS-CoV1, et chez d'autres espèces virales comme la dengue et le virus

Zika [148, 153]. L'infection peut induire également une réponse lymphocytaire B mémoire [154].

V-ETUDE CLINIQUE :

1-Durée d'incubation :

C'est l'intervalle entre la date d'une exposition contaminante et la date d'apparition des symptômes cliniques, joue un rôle important dans la détermination de la période d'isolement afin de limiter la propagation de l'infection. La période d'incubation varie généralement de 2 à 14 jours. Cependant, une durée de 3 jours avec une extrême arrivant à 24 jours a été proposée dans une étude de Guan et al menée sur un large échantillon [155].

2- Facteurs de risque :

Il semble que les infections asymptomatiques, ou avec des signes cliniques modérés sont de loin les plus fréquentes (80 %). Environ 15 % des patients ont une forme clinique qui nécessite une hospitalisation et moins de 5 % des patients présentent une forme sévère dite « critique » (détresse respiratoire, choc, défaillance multiviscérale) qui justifie dans certains cas une admission en réanimation [156]. L'intubation est justifiée chez une partie des patients admis en réanimation pour conserver une chance de guérison.

Comme pour la grippe, la survenue des formes graves chez des personnes jeunes et sans comorbidité est rare. Des facteurs de risque des formes sévères ont été déterminés, tels que l'âge et les comorbidités (diabète, hypertension artérielle, les néoplasies...). L'âge médian des patients hospitalisés se situe entre 50 et 55 ans dont 80 % des décès sont observés chez les patients de plus de 65 ans. L'âge moyen des patients était compris entre 47 et 56 ans selon 3 études réalisées sur large échantillon (Wu et al, Guan et al, Zhou et al) (Tableau III). Une nette

prédominance masculine a été signalé en analyse univariée, dont 63,7 %, 58,1 % et 62 % des patients étaient de sexe masculin, respectivement l'étude de Wu, de Guan et de Zhou et al. [157, 158, 159]. Ce constat peut être expliqué par la fréquence des facteurs de risques de gravité chez les hommes.

Parmi les principales comorbidités on note : les pathologies cardiovasculaires (2,5–8 %) et leurs facteurs de risque : l'obésité, l'hypertension artérielle (15 à 30 %), le diabète (7,4–19 %) et le tabac [157, 158, 159], les maladies pulmonaires et rénales chroniques, et les néoplasies. Il a été démontré sur une série de cas en Italie que l'effet cumulatif des comorbidités sur le risque léthal est très probable, comme l'illustre, dans laquelle le nombre moyen de comorbidités est compris entre deux et trois [160].

Tableau III: Comorbidités associées à l'infection à SARS-CoV2 symptomatique [157, 158, 159].

Comorbidités	Guan (n = 1099) [157]	Wu (n = 201) [159]	Zhou (n = 191) [158]
Âge (médiane) et IQR ^a	47 [35–58]	51 [43–60]	56 [46–67]
Sex-ratio (H/F)	1,4	1,8	1,7
Exposition préalable ^b	43,9 %	49,3 % ^c	38 %
Comorbidité ≥ 1 ^b	23,7 %	38,2 %	48 %
Tabagisme actif	12,6 %	ND	6 %
HTA ^a	15,00 %	19,4 %	30 %
Diabète ^a	7,4 %	10,9 %	19 %
Coronaropathie ^b	2,5 %	< 4 %	8 %
BPCO ^b	1,1 %	< 2,5 %	3 %
Cancer	0,9 %	0,5 %	1 %
IRC	0,7 %	1 %	1 %

a- Associé à la survenue d'un SDRA [159].

b- Associé à la mortalité [158, 159].

c -Exposition au marché à poissons de Wuhan.

3-Formes symptomatiques :

Le tableau clinique de l'infection va des formes asymptomatiques aux formes sévères justifiant une prise en charge en réanimation. La durée d'incubation est de quatre à cinq jours dans la majorité des cas, presque toujours comprise entre deux et onze jours, avec une durée maximale estimée à quatorze jours [161]. L'émergence de la pandémie s'est opérée dans des conditions qui n'ont pas permis de mesurer de manière systématique la proportion des infections asymptomatiques. La mesure de cette proportion a été effectuée dans certaines populations, dont des résultats sont très variables, allant de 18 à 88 % [162]. En fin de compte, tout le monde s'accorde sur la présence de telles infections, et sur le fait qu'elles sont suffisamment, voire très fréquentes. La majorité des études cliniques publiées ont eu lieu dans un milieu hospitalier, ce qui laisse planer un doute sur l'exactitude de ces observations, pour rendre compte de toute la réalité (tableau IV). Dans ce contexte, la plupart des infections au Sars-Cov2 se présentent sous la forme de pneumopathies, avec leur ensemble de symptômes aspécifiques : fièvre, toux, rhinorrhée, dyspnée, pharyngite et douleurs thoraciques. Les céphalées, myalgies, frissons et sueurs sont des signes satellites à de nombreux états fébriles.

En milieu gériatrique, les troubles digestifs à type de nausée, vomissement et surtout diarrhée ont été rapportés de manière plus fréquente par rapport le reste de la population. De manière générale, la population gériatrique présente un tableau clinique atypique et dans le cadre de la Covid-19, elle ne déroge pas à la règle. Les patients de plus de 80 ans présentent moins de fièvre et ceux atteints de trouble cognitifs présentent plus de syndrome confusionnel, avec des signes respiratoires moins bruyantes [163].

L'apparition fréquente d'anosmie ou d'hyposmie, d'agueusie ou d'hypogueusie a interpellé les cliniciens sur l'intérêt en pratique courante de ces symptômes pour juger de la vraie semblance du diagnostic, mais en fin de compte, la présence ou l'absence de ces symptômes est souvent prise en défaut quand on les confronte aux résultats des tests virologiques.

Des érythèmes faciaux ou des lésions cutanées violacées des extrémités des membres à type d'engelures ont été décrits dans des formes peu graves de la maladie Covid 19, particulièrement chez des enfants, adolescents ou jeunes adultes. Des lésions urticariennes ont aussi été signalées [164].

Tableau IV: Caractéristiques cliniques de l'infection à SARS-CoV2 symptomatique selon 3 études : Guan, Wu et Zhou [162, 163, 164].

Signes cliniques	Guan (n = 1099) [157]	Wu (n = 201) [159]	Zhou (n = 191) [158]
<i>Fièvre</i> ^a	88,7 %	93,5 %	94 %
37,5–38 °C	30,9 %	ND	ND
38,1–39 °C	46,9 %	ND	ND
> 39 °C ^a	12,3 %	38,3 %	ND
Tachycardie > 125/min	ND	ND	1 %
Polypnée (> 24/min) ^b	ND	ND	29 %
Dyspnée ^a	18,7 %	39,8 %	ND
Toux	67,8 %	81,1 %	79 %
Expectorations	33,7 %	41,3 %	23 %
Myalgies	14,9 %	32,3 % ^c	15 %
Asthénie	38,1 %	32,3 % ^c	23 %
Diarrhée	3,8 %	ND	5 %
Nausées/vomissements	5,0 %	ND	4 %
Céphalées	13,6 %	ND	ND
Rhinite	4,8 %	ND	ND
Frissons	11,5 %	ND	ND
Éruption cutanée	0,2 %	ND	ND
Adénopathies cervicales	0,2 %	ND	ND

ND : non disponible.

a Associé à la survenue d'un SDRA [157].

b Associé à la mortalité [158, 159].

c Données cumulées dans l'étude de Wu [159].

4-Formes graves :

Aucune définition des formes graves n'a été déterminée. Selon plusieurs études, les définitions des formes graves et non graves sont hétérogènes. Les paramètres suivants sont proposés par la commission nationale de santé en Chine [165] : $SpO_2 \leq 93\%$, $FR > 30/\text{min}$, $PaO_2 / FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg}$, syndrome de détresse respiratoire aiguë nécessitant une ventilation mécanique, signes de choc ou défaillance d'organe appelant une prise en charge en réanimation. Selon d'autres études, la présence d'au moins 2 des 3 critères suivants : fréquence respiratoire $\geq 22/\text{minute}$, troubles neurologiques, $PA \leq 100 \text{ mmHg}$ définit un score Quick-Sofa > 1 qui est en rapport avec une mortalité élevée [166]. D'autres chercheurs ont proposé que l'application d'un autre score de gravité, le NEWS 2, pourrait être plus convenable à cette situation septique avec défaillance d'organe [167]. La présence d'une fièvre supérieure à $37,5^\circ\text{C}$, et a fortiori supérieure à 39°C était associée à la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë mais paradoxalement, à une meilleure survie chez les malades en détresse respiratoire [166, 168, 169]. Des troubles de coagulations compliqués de TVP et d'embolies pulmonaires sont également signalés dans le cadre d'infection à SARS-CoV2. Cependant, une diminution de la mortalité à 28 jours était significativement associée à la prescription d'une anticoagulation préventive pendant plus de sept jours chez les patients avec des taux élevés des D-dimères. Cette étude, réalisée chez 449 patients, indique de façon indirecte la présence d'un risque surajouté de mortalité par des troubles de coagulation chez les malades [170].

VI-EVOLUTION ET PRONOSTIC

Dans les formes cliniques avec prise en charge hospitalière, on note parfois une dissociation entre les signes généraux et les signes respiratoires. Une fièvre pendant deux semaines a été signalée chez certains patients hospitalisés en raison de leurs facteurs de risque, c'est une fièvre souvent de recrudescence nocturne et bien tolérée cliniquement, indépendamment de tout besoin d'apports en oxygène.

Une partie des aggravations de la maladie survient précocement, dont les éléments physiopathologiques incriminés dans l'apparition de ces aggravations précoces sont la multiplication virale. Cependant, la grande majorité des tableaux de détresse respiratoire sont observés vers J 7-J 10, les éléments physiopathologiques incriminés pour les aggravations tardives sont les phénomènes inflammatoires (orage cytokinique) contemporains de la sortie des anticorps [171].

La principale complication de l'infection Covid19 est représenté par les détresses respiratoires (SDRA), mais ces complications sont multiples dont les plus fréquentes sont constituées par les cardiomyopathies, les arythmies, des tableaux de sepsis indépendamment de toute infection bactérienne et les manifestations neurologiques. La maladie thromboembolique est aussi une complication particulièrement fréquente, dont les thromboses veineuses profondes, les thromboses sur cathéter, et surtout les embolies pulmonaires ont été rapportées, ce qui justifie des recommandations spécifiques d'anticoagulation préventive [172]. Il semble que, en réanimation, les embolies pulmonaires dans les SDRA de la Covid 19 sont plus fréquentes que dans les SDRA d'autres étiologies.

Chez 10 à 20 % des patients, une souffrance myocardique a été signalée et souvent plus fréquente en réanimation. Une élévation de la troponine au-delà du

99^e percentile, avec des modifications électrocardiographiques et/ou échocardiographiques orientent vers l'atteinte cardiaque [173, 174]. Sur une analyse rétrospective d'un total de 113 patients décédés de l'infection Covid 19, 49 % des patients présentaient un dysfonctionnement cardiaque, dont la majorité n'avaient pas d'antécédent de cardiopathie [175]. 5 cas de myocardites fulminantes ont été rapportés [176]. Un cas de myocardite a été rapporté chez un patient de 69 ans atteint de COVID 19 selon une étude de Doyen et al. Elle été diagnostiqué par une augmentation de la troponine, des troubles d'électrocardiogramme et un rehaussement retardé subépicardique sur l'IRM cardiaque après l'injection de gadolinium [175].

Des manifestations ophtalmologiques à type de conjonctivite ont également été rapportés, dont une a été confirmée par RT-PCR sur prélèvement conjonctival. Ces atteintes semblent associées aux formes graves de la maladie [177].

Plusieurs complications neurologiques, à type d'encéphalites aiguës et d'encéphalopathies, de syndrome de Guillain-Barré et de myélite parainfectieuse, ont été rapportés [178].

Les insuffisances rénales aiguës sont décrites dans le cadre d'une défaillance multiviscérale, leur apparition est un facteur de gravité puisqu'elles informent sur le pronostic global du patient. La responsabilité du SARS-CoV2 dans l'apparition d'une néphropathie reste encore débattu dans la mesure où la plupart des atteintes rénales constatées dans ce contexte sont des lésions tubulaires observables dans le cadre d'un processus commun aux défaillances multi-organiques [179].

Tableau V: Évolution des infections à SARS-CoV-2 symptomatiques selon les trois études de Wu et al., Guan et al. et Zhou et al. [157, 158, 159].

Évolution	Zhou (<i>n</i> = 191) [158]	Guan (<i>n</i> = 1099) [157]	Wu (<i>n</i> = 201) [159]
Co-infection	15 %	ND	0,6 %
Oxygénothérapie	21 %	41,3 %	48,7 %
Ventilation mécanique	17 %	2,3 %	3 %
SDRA	31 %	3,4 %	41,8 %
Coagulopathie	19 %	0,1 %	ND
OAP	23 %	ND	ND
Passage en réanimation	26 %	5 %	26,4 %
Décès	39,4 %	1,4 %	21,9 %

ND : non disponible.

VII-ETUDE PARACLINIQUE :

1-Éléments paracliniques (à l'exclusion du diagnostic virologique) :

Sur le plan biologique, la lymphopénie représente l'anomalie la plus courante de l'hémogramme avec un taux de lymphocytes inférieur à 1500/mm³ [180]. Indépendamment de toute surinfection bactérienne, un syndrome inflammatoire d'intensité très variable peut être associé (généralement rare), cependant une élévation importante de la CRP peut orienter vers une surinfection bactérienne. Dans le profil biochimique, une cytolyse hépatique avec une augmentation modérée des alanines aminotransférase / aspartates aminotransférase (Alat/Asat), des lactates déshydrogénase (LDH) et des créatines kinase (CPK) est habituelle.

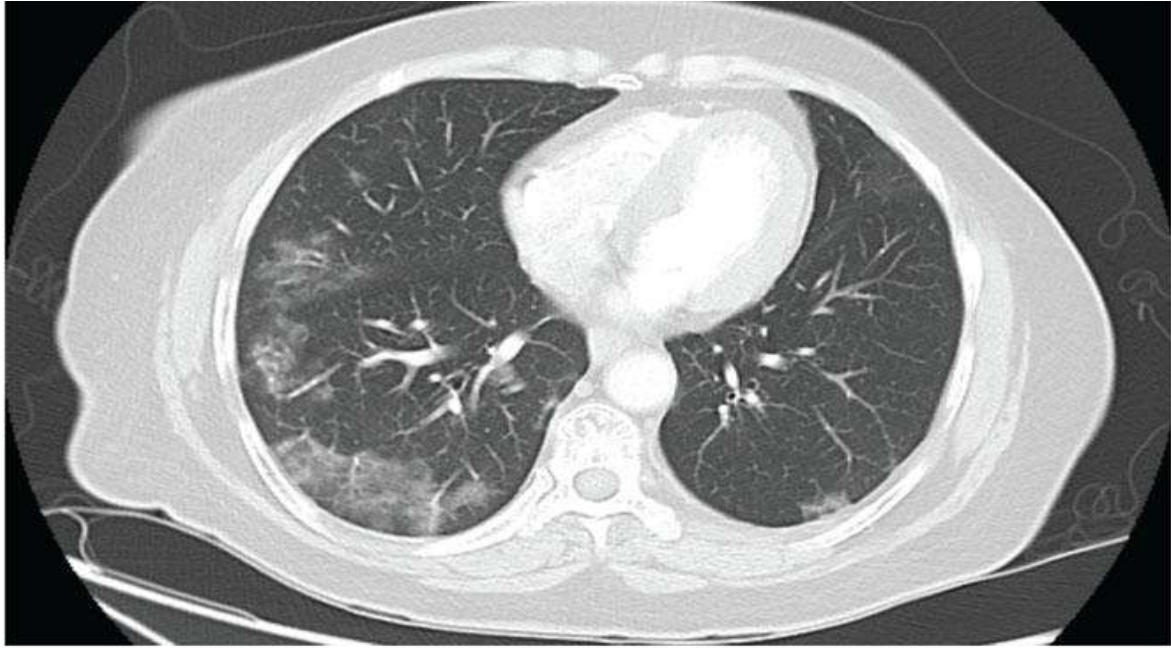
Des perturbations des paramètres du bilan de coagulation ont été signalées, notamment l'augmentation du fibrinogène et des D-Dimères. La traduction clinique de ces anomalies est un risque accru d'événements thromboemboliques. L'hyperglycémie était également décrite, qui peut être secondaire aux corticoïdes utilisés dans le traitement ou par la sécrétion importante de glucocorticoïdes endogènes de stress secondaire à l'infection. L'étude d'Ilias et al. a suggéré que le virus SARS-CoV2 peut induire un déséquilibre glycémique comme les autres coronavirus émergents qui entraînent une destruction des îlots de Langerhans pancréatiques (SARS-CoV) et stimulent la DPP4 (MERS-CoV) [164].

La gravité du tableau clinique est souvent associé à certaines anomalies biologiques essentiellement la lymphopénie et l'intensité des éléments suivants : marqueurs de l'inflammation (essentiellement la CRP), et marqueurs d'hypercoagulabilité, cytolysse hépatique.

L'ensemble des données paracliniques joue un rôle majeur dans l'orientation diagnostique, même s'ils sont fréquents et aspécifiques en médecine, afin de

distinguer, le plus rapidement possible, les cas pour lesquels le diagnostic pouvait être retenu et les cas où le diagnostic pouvait être exclu.

La tomodensitométrie thoracique a également joué un rôle important dans la prise en charge initiale des patients, en raison du tropisme pulmonaire de l'infection Covid 19 et dans la mesure de l'identification rapide des anomalies radiologiques caractéristiques de cette pathologie. La TDM thoracique permet non seulement une évaluation de l'importance de l'atteinte pulmonaire, mais elle a aussi une bonne valeur prédictive négative pour le diagnostic de la Covid-19, dans cette situation, il faut garder à l'esprit que la sensibilité de la TDM thoracique est généralement faible les trois premiers jours de la maladie. Dans un contexte clinique et/ou épidémiologique particulier (contage avec un cas avéré), le diagnostic de la Covid-19 est retenu en première intention, quel que soit le résultat du test virologique, en se basant sur les résultats de la TDM thoracique qui se révèle caractéristique de la Covid-19. Un ensemble des anomalies radiologiques sont caractéristiques de la maladie Covid 19 particulièrement : des opacités en verre dépoli, non systématisées, multifocales, bilatérales, et asymétriques, de localisation sous pleurale à prédominance basale et postérieure (figure 8) [181]. Un aspect de crazy paving, fait de l'apparition secondaire de réticulations intralobulaires (dont le pic se situe vers le 10 eme jour) et de condensations linéaires, caractérise l'évolution des images en verre dépoli. Dans les formes graves, le pourcentage de condensation pulmonaire versus verre dépoli est plus élevé.



Condensations en verre dépoli basales bilatérales, sous-pleurales, caractéristiques de la maladie

Figure 9: Tomodensitométrie thoracique d'une pneumonie à Sars-CoV-2. © Service de radiologie et imagerie médicale, CHU Limoges [181].

Dans le contexte pandémique, plusieurs recommandations ont mis en évidence des points afin d'éviter le risque de porter à tort un diagnostic de la Covid-19, ces points sont : micronodules bronchiolaires, adénopathies médiastinales et épanchements pleuraux dont leur présence doit faire considérer un autre diagnostic.

Curieusement, il n'y a pas de corrélation clinico-radiologique, puisqu'il a été signalé, chez des patients ayant une infection asymptomatique, la présence de anomalies radiologiques caractéristiques de la Covid-19 [182].

2-Diagnostic virologique de l'infection à Sars-CoV2 :

Le tableau clinique de l'infection par le SARS-CoV2 étant très varié, les signes cliniques sont fréquents et aspécifiques pour poser un diagnostic de certitude.

Les examens biologiques, à visée diagnostique, réalisées au niveau du laboratoire de virologie sont primordiales pour une prise en charge appropriée des patients présentant des symptômes du COVID 19. De façon générale, deux types de méthodes sont adaptées dans le diagnostic d'une infection virale : le diagnostic virologique direct et le diagnostic sérologique indirect.

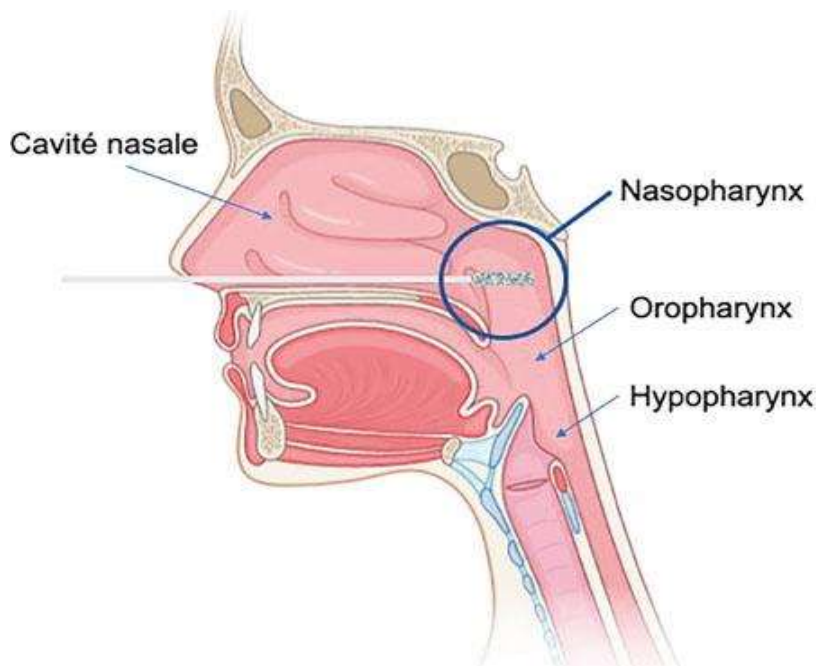
2.1-Tests de diagnostic direct de l'infection à Sars-CoV-2

2.1.1-Tests d'amplification des acides nucléiques (Taan)

Le diagnostic moléculaire a trois défis majeurs qui sont : (a) diminuer le nombre de faux négatifs par détection de petites quantités d'ARN viral, (b) réduire le nombre de faux positifs par différenciation du signal positif parmi d'autres différents pathogènes et (c) tester rapidement un grand nombre de patients avec une excellente fiabilité par la présence d'un débit important. Lors d'une comparaison précédente entre les tests moléculaires et sérologiques au cours de l'épidémie de SARS-CoV1, il a été démontré que les méthodes moléculaires sont plus spécifiques et plus sensibles en matière de diagnostic positif. En raison de la physiopathologie de l'infection à SARS-CoV-2, y compris la sensibilité des tests moléculaires, la PCR en temps réel après transcription inverse (RT-PCR) est le test validé pour le diagnostic positif précoce chez les patients suspectés d'infection par le virus Sars-CoV2 [183].

2.1.1.1-Prélèvements et transport :

La détection de l'ARN viral par RT-PCR sur prélèvements rhino-pharyngés représente le test de référence de dépistage du virus Sars-CoV2, dont les performances seraient meilleures que sur prélèvements oro-pharyngés (figure 9). La sensibilité variable des prélèvements salivaires selon les études ne permet pas encore de les recommander de façon large [184]. Cependant, l'utilisation des tests salivaires RT-PCR dans le cadre du dépistage de la Covid 19 chez des personnes avec un tableau clinique évocateur a été accordée, le 18 septembre 2020, par la Haute Autorité de santé. Cet avis se base sur l'analyse intermédiaire de l'étude Covisal menée en Guyane et porte sur les données obtenues à partir de 700 personnes. Les prélèvements salivaires devront néanmoins être réservés en priorité aux personnes pour lesquelles la pratique du prélèvement nasopharangé est difficile, voire impossible (chez les petits enfants, chez des personnes avec des troubles psychiatriques...) [185]. En revanche, leurs performances sont trop limitées pour envisager son utilisation chez les personnes asymptomatiques (trois cas positifs sur cinq non détectés).



La procédure comprend les étapes suivantes :

- Patient assis, dos contre le dossier du siège, inclinaison de la tête en arrière ;
- soulever la pointe du nez pour dégager l'orifice narinaire ;
- tenir l'écouvillon par l'extrémité distale de la tige et l'insérer perpendiculairement au plan de la face, sans toucher l'orifice narinaire ;
- suivre le plancher de la fosse nasale ;
- tourner l'écouvillon avant le retrait ;
- décharger l'écouvillon dans le milieu de transport.

Figure 10: Coupe sagittale des voies aériennes supérieures illustrant les modalités de réalisation d'un prélèvement rhino-pharyngé avec un écouvillon. © S. Hantz [184].

En cas d'hospitalisations, les prélèvements plus profonds (expectorations, lavages broncho-alvéolaires) peuvent être envisagés. Une excrétion virale dans les selles a été démontrée mais le rapport entre la positivité dans les selles et le risque de contamination n'a pas été établi. L'échantillon ainsi prélevé est ensuite mis dans un tube contenant un milieu permettant de le conserver jusqu'à ce qu'il soit traité : extraction d'ARN puis RT-qPCR. Ce milieu s'appelle un milieu de transport viral ou VTM (Viral transport medium), il peut être soit inactivant soit non inactivant. L'ensemble des milieux sont conçus pour la collection, le transport et le stockage des échantillons contenant des virus. Ils se présentent la plupart du temps dans un tube dans lequel il suffit d'incorporer le bout de l'écouvillon qui a servi au prélèvement. Le prélèvement doit être conditionné dans un triple

emballage souple et il doit être conservé à +4°C s'il n'est pas acheminé directement au laboratoire de biologie médicale.

2.1.1.2-Quand prélever ?

L'évolution de l'excrétion respiratoire doit être prise en considération pour faire des prélèvements. A la fin de la première semaine après contamination, l'excrétion respiratoire atteint son maximum, juste avant et pendant les trois premiers jours qui suivent l'apparition des signes cliniques. Elle diminue ensuite lorsque la réponse immunitaire apparaît (apparition des anticorps IgM puis IgG) (figure 10). On observe une meilleure détection au niveau des prélèvements profonds et des selles après de la première semaine,

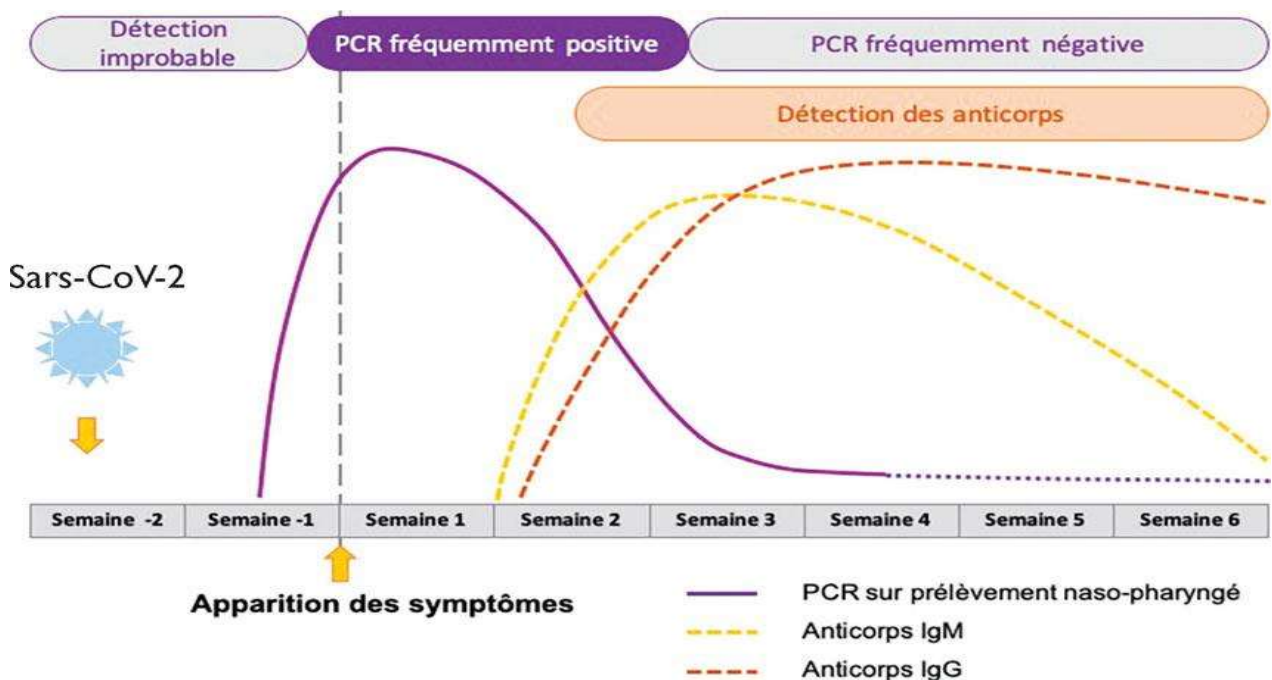


Figure 11: Cinétique des marqueurs diagnostiques en fonction du stade de l'infection [184].

2.1.1.3- *Quels tests utiliser ?*

Selon les premières études, il a été montré que le diagnostic était possible en ciblant uniquement le gène spike du virus SARS-CoV2 avec une meilleure spécificité (différenciant le SARS-CoV2 du SARS-CoV), mais une sensibilité diminuée [186]. L'intégration d'autres gènes viraux spécifiques, tels que les gènes RdRp, nucléocapside (N) et enveloppe (E), a permis une nette amélioration de la sensibilité [187]. Une comparaison entre tous les gènes ciblés a montré que les gènes RdRp permettent d'obtenir les meilleurs résultats [188], cependant, l'Organisation mondiale de la santé recommande l'utilisation des gènes RdRp, E, N et S dans différentes combinaisons [189]. En pratique deux couples d'amorces/sonde IP2 et IP4 ont été choisis dans le gène RdRp (nt 12621-12727 et 14010-14116 ; positions en référence à la souche Sars-CoV, NC_004718) et un seul couple d'amorces/sonde a été sélectionné dans le gène E (nt 26141-26253 ; souche Sars-CoV, NC_004718). La réalisation des PCR IP2 et IP4 se fait en multiplexage et ils sont proposés pour dépistage de l'infection. C'est l'amplification du gène E, réalisée à l'aide d'un kit de qRT-PCR en une étape, qui permet la confirmation.

La réaction en chaîne par polymérase (PCR) en une étape utilisant un seul tube de réaction pour l'étape de reverse transcription et l'étape d'amplification, elle minimise le risque de contamination (et donc de résultats faussement positifs). Une autre alternance consiste la synthèse de l'ADNc puis la réalisation d'une qPCR sans étape de reverse transcription. La limite de cette technique était d'une part la nécessité de réaliser deux PCR et d'autre part l'absence de contrôle cellulaire ou d'inhibition, nécessitant alors le recours à une troisième PCR ciblant un gène de référence ou gène de ménage (albumine, beta-globine...). Par ailleurs,

cette approche nécessite de disposer d'un laboratoire avec un circuit de PCR, dont différentes étapes étant manuelles (figure 11).

La détection des ARN viraux peut se faire avec différentes stratégies (tableau VI), avec des TAT et/ou des sensibilités instables. Plus de 380 tests moléculaires commerciaux sont disponibles sur le marché, dont la majorité sont des sacs de qRT-PCR nécessitant une extraction d'acides nucléiques préalables et adaptables sur de nombreux thermocycleurs, tandis que d'autres systèmes sont plus intégrés et donc plus automatisés. Par conséquent, le choix du biologiste est très difficile, ne sachant quel est le niveau d'authentification de chaque test. Il est bien connu qu'un système automatisé permet sûrement une excellente traçabilité et évite de potentielles erreurs humaines mais souvent ne réduit pas le TAT. Néanmoins, les avantages de l'ensemble des systèmes automatisés avec un TAT de moins d'une heure sont disponibles dans quelques systèmes de format simplex ou multiplex, ces systèmes permettent d'améliorer les procédures d'isolement des patients, mais ils coutent cher et leur utilisation reste difficile pour un grand nombre d'échantillons [190].

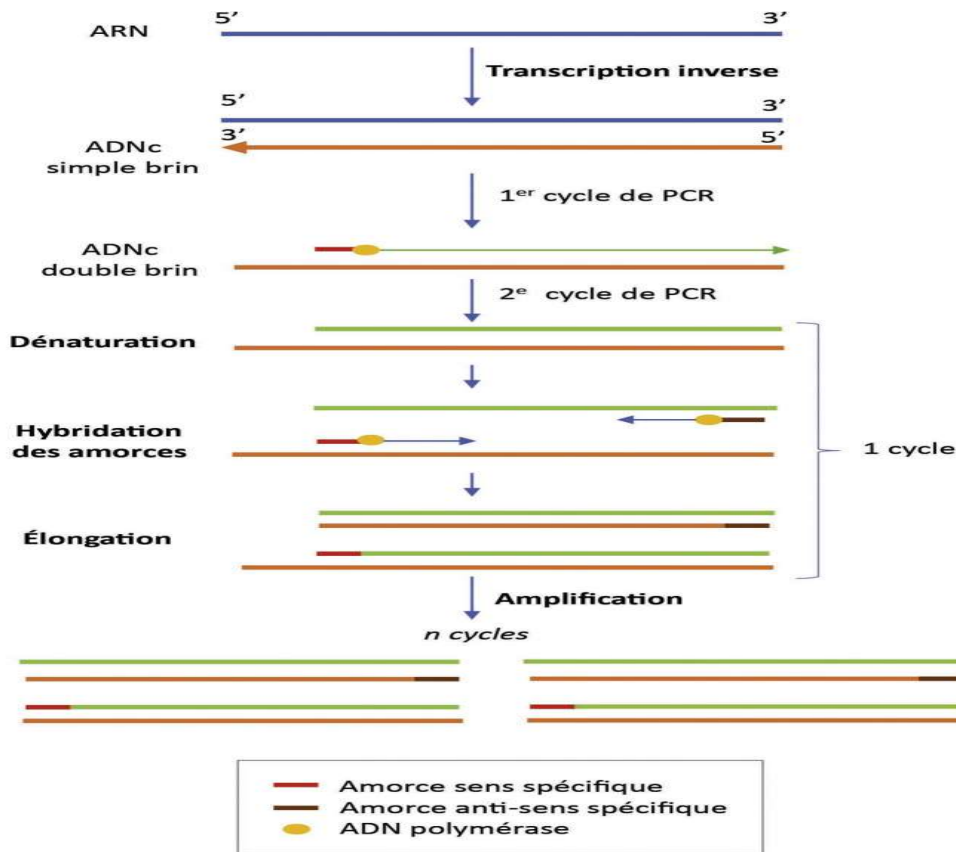


Figure 12: Principe de la RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction)

Pour amplifier une séquence d'acide ribonucléique (ARN), une étape de transcription inverse de l'acide ribonucléique ARN en acide désoxyribonucléique (ADN) complémentaire est auparavant nécessaire à la PCR. Par la suite, la PCR permet d'amplifier la séquence spécifique d'ADN complémentaire selon les trois principales étapes (dénaturation, hybridation, élongation) en $2n$ copies (n = nombre de cycles).

Tableau VI: Principaux avantages et inconvénients des méthodes de détection moléculaires du Sars-CoV-2 [190].

Méthodes	Principaux avantages	Principaux inconvénients
rRT-PCR	Méthode de référence, sensibilité et spécificité élevées, compatibilité avec l'automatisation et les panels multiples	TAT long, temps technicien élevé sans automatisation
RT-LAMP	TAT court	Faible sensibilité, débit limité
TMA	Automatisation complète, haut débit, sensibilité élevée	TAT long
Genexpert®	TAT court, automatisation complète	Coût élevé, débit limité

Aux États-Unis et parallèlement à la RT-PCR, la Food and Drug Administration (FDA) a validé la RT-LAMP (amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse), il s'agit d'un test reposant sur une approche moléculaire de type ciblant le gène RdRp. L'avantage principal de la RT-LAMP est l'obtention des premiers résultats en cinq minutes en cas de positivité et un résultat final en 13 minutes pour les négatifs (ID NOW™ Covid-19). après la validation de la FDA, une sensibilité insuffisante de l'ordre de 70 % de ce test en dépistage a été mis en évidence par de nombreuses évaluations. Des valeurs de cycle seuil (cycle threshold : Ct) supérieur à 35 ont été présentés pour des échantillons faussement négatifs ce qui suggère que la quantité de virus était faible dans ces prélèvements. Mais une équipe a signalé que 18 % des résultats d'un panel de plus de 5 000 échantillons positifs au SARS-CoV2 présenteraient un Ct supérieur à 35 (données non publiées).

2.1.1.4-Limites de la stratégie diagnostique par Taan

Le risque de résultats faussement négatifs existe toujours malgré les bonnes performances des Taan validés. Les étapes pré-analytiques présentent l'origine principale de ces erreurs, par exemple le moment de la collecte des échantillons (le temps de prélèvement est soit trop tôt ou trop tard dans l'évolution de l'infection, y compris la limite de détection due aux infections tardives avec des manifestations atypiques), la qualité du prélèvement (matériel insuffisant) et enfin le stockage et le transport du prélèvement (récipient inapproprié, exposition à des températures, conservation inadéquate, etc.). Le taux de faux négatifs des Taan, selon des études effectués aux États-Unis, serait de 38 % le jour de l'apparition des signes cliniques, et de 20 % trois jours plus tard [191]. Par rapport aux faux positifs, il y en aurait moins de 1 % notamment lors des premiers tests. La capacité du virus à muter (changement de séquence des régions dans lesquelles les amorces s'hybrident), y compris l'inhibition de la PCR peuvent aussi diminuer la performance d'un test moléculaire [192].

2.1.1.5-Taan et contagiosité

Ils semblent que certains PCR restent positives dans des semaines et jusqu'à plusieurs mois chez environ 10 à 20 % des patients ayant été infectés et guéris. Ces patients sont soit asymptomatiques soit ils présentent des symptômes à type d'asthénie ou des manifestations respiratoires ou digestives sans qu'on puisse confirmer que le Sars-CoV2 en soit responsable. Ces patients ne sont très probablement pas ou peu contagieux et ne témoignent pas d'une circulation virale. La réalisation de Taan permettant l'analyse des Ct met en évidence une quantité très minime d'ARN viral, ces tests présentant alors des valeurs de Ct supérieures à 38. Une estimation précise de la charge virale par RT-PCR de référence peut être recommandée dans cette situation.

2.1.2-Tests rapides de détection d'antigènes

La détection d'antigènes par des solutions de tests rapides est désormais disponible sur le marché. Le principe de détection repose en général sur l'immunochromatographie avec une interprétation qui peut être soit automatisée soit manuelle. Le délai d'obtention de résultats (environ 10-15 minutes), bien inférieur à la plus rapide de techniques de PCR, représente le principal avantage de ces tests de détection d'antigène. Cependant, leurs performances sont inférieures à celles de la PCR en raison de leur sensibilité de moins de 70 %, [193]. Néanmoins, ces tests peuvent être utilisés dans une stratégie de dépistage des personnes contagieuses (avec une excrétion virale importante) et pour diagnostiquer plus tôt les clusters. Si la performance du test s'avère corrélée à la contagiosité des patients, il peut être largement diffusable auprès des praticiens selon une stratégie de dépistage de première ligne.

2.1.3-Séquençage génomique :

2.1.3.1-Interet du séquançage génomique

Parallèlement à ces techniques de diagnostic moléculaire, le séquençage est essentiel pour l'identification et la confirmation correctes de l'agent viral causal. Par ailleurs, il est également utile pour établir les liens avec les isolats et les séquences précédents du génome, ainsi que pour déterminer, en particulier pendant une épidémie, les mutations nucléotidiques ou d'acides aminés afin évaluer la divergence moléculaire. Le séquençage génomique du virus est une technologie qui permet de déterminer la succession des nucléotides, c'est-à-dire la séquence d'une molécule d'acide nucléique (ADN ou ARN).

Lors de la réplication des virus, en particulier les virus à ARN comme le virus SARS-CoV2, plusieurs modifications(mutations) se produisent dans le

génomique. Si une mutation acquise n'est pas défavorable en termes d'évolution, elle peut s'introduire de façon durable dans les populations de SARS-CoV2. Le taux de mutation évolutive du virus SARS-CoV-2 est actuellement estimé à 1×10^{-3} substitution nucléotidique par site par an [194]. Cela équivaut à environ une substitution toutes les deux semaines dans le génome. La résolution temporelle des événements de transmission individuels est limitée par le taux relativement faible d'évolution [195].

Le séquençage joue un rôle majeur dans les efforts de lutte contre la pandémie de COVID 19. C'est grâce au séquençage que le monde a pu rapidement identifier le SARS-CoV2. Connaître la séquence du génome a permis un développement rapide des tests de diagnostic, de traitements et de vaccins, mais aussi suivre les changements du génome du virus pouvant influencer l'efficacité des vaccins. Le séquençage continu du génome permet aux autorités sanitaires, aux chercheurs et aux gouvernements de surveiller l'évolution de la COVID-19 par détection rapide des insertions, substitutions, ou délétions susceptibles d'avoir un impact sur les propriétés virales (changement phénotypique), sur la modification de la transmissibilité et/ou de la pathogénicité du virus, afin d'adapter une riposte en conséquence. L'analyse des génomes du virus SARS-CoV-2 peut donc améliorer, intensifier et soutenir les stratégies visant à réduire le fardeau de la COVID-19.

L'OMS travaille avec les pays pour identifier et lutter contre les nouveaux variants du virus SARS-CoV2 en aidant à mettre en place et à renforcer des capacités de surveillance génomique complexe, nécessaires pour identifier et riposter aux nouveaux variants, en envoyant des échantillons aux laboratoires de séquençage et en donnant du matériel, des conseils techniques et un support financier à certains pays pour des équipements de laboratoires. Dans ce sens, en

septembre 2020, l'OMS a lancé en collaboration avec les Centres africains de contrôle et de prévention des maladies en Afrique un réseau de 12 laboratoires pour renforcer le séquençage génomique du virus.

2.1.3.2-Place du séquençage génomique au Maroc

Le ministère de la Santé au Maroc a mis en place un consortium de laboratoires disposant d'une plateforme fonctionnelle de séquençage dans le cadre de sa stratégie de veille génomique du virus SARS-CoV2. Ce consortium est constitué du laboratoire de référence de la grippe et des virus respiratoires de l'INH (institut national d'hygiène), le laboratoire de biotechnologie médicale de la FMPR (faculté de médecine et de pharmacie de Rabat) et la plateforme génomique fonctionnelle du Centre national de recherche scientifique, y compris l'Institut Pasteur de Casablanca. L'identifier des variants du nouveau coronavirus circulant au Maroc ainsi que leur caractérisation par séquençage génomique présente la principale mission de ce réseau de laboratoires.

Le séquençage génomique des souches de SARS-CoV2 identifiées et collectées se fait de façon continue entre les laboratoires de consortium. La déclaration de tout variant étranger se fait aux directions compétentes, suivie d'une publication d'un communiqué de presse par le ministère de la Santé afin d'informer sur le type de variant détecté et les mesures barrières prises pour limiter sa propagation. Le ministre a indiqué dans un communiqué que le séquençage des souches du virus de la Covid-19 a commencé dans notre pays dès le mois de juin 2020, et que les premiers résultats publiés par l'Institut national d'hygiène en juillet 2020 montraient que les souches circulant au Maroc provenaient des pays européens et qu'aucune corrélation entre les mutations repérées et la létalité n'a été démontrée.

Le 18 janvier 2021, l'Institut national d'hygiène a déclaré la détection du nouveau variant britannique du virus Sars-CoV2 chez un marocain en provenance d'Irlande, avec deux autres membres de sa famille. Le séquençage du génome complet par le dispositif de veille génomique du SARS-CoV2 a permis la confirmation de l'existence de mutations signatures du variant Britannique, et la propagation de ce dernier dans 7 régions du royaume. Jusqu'à le 7 avril 2021, 89 souches B.1.1.7 (Variant Britannique) ont été assignées au Maroc, et aucun des variants, brésilien ou sud africain n'a été détecté dans notre pays.

2.2-Tests de diagnostic indirect de l'infection à Sars-CoV-2

2.2.1-Cinétique des anticorps

La sensibilité limitée à un stade précoce, où l'hôte n'a pas encore développé d'anticorps spécifiques, présente un des inconvénients des tests sérologiques. Les données de la littérature menés sur le nouveau coronavirus ont montré une production d'anticorps commençant après la première semaine d'infection et globalement détectable à partir de la deuxième [196, 197]. Les anticorps de type IgM apparaissent à partir de J7 et les anticorps de type IgG à compter de J10 (figure9). La détection de ces anticorps témoigne donc d'un contact avec le virus SARS-CoV2 mais il n'est pas bien établi à ce jour si la détection de ces anticorps est corrélée à une protection (anticorps neutralisants) et quelle est la durée de persistance de cette protection sachant que nombreuses études ont signalé une décroissance du titre d'anticorps avec le temps [198]. Cette diminution est variable d'un individu à l'autre et dépend de l'antigène. Une étude a montré que la demi-vie des anticorps anti-spike serait de 85 jours alors que la demi-vie des anticorps anti-nucléoprotéine serait de 52 jours avec 50 % des patients négatifs en six mois [199]. Il a été signalé que les concentrations d'anticorps sont plus faibles

pour les patients asymptomatiques ou paucisymptomatiques par rapport aux ceux ayant présenté des formes cliniques graves (différence statistiquement significative pour les anticorps IgG) [200]. L'ensemble des résultats concernant la quantité et la cinétique des anticorps représentent des limites pour les études séro-épidémiologiques. Par ailleurs, les données sérologiques dépendent principalement des méthodes de détection utilisés. Seuls des tests présentant une sensibilité supérieure à 95 % et une spécificité supérieure ou égale à 98 % devraient être utilisés.

2.2.2-Principes de détection des immunoglobulines anti-Sars-CoV-2

Le test de neutralisation du virus présente le test de référence pour dosage des anticorps antiviraux. Ce test permet d'évaluer si les anticorps dans un échantillon de sérum protègent les cellules sensibles de l'infection lorsque l'anticorps est mélangé avec une quantité d'épreuve standardisée de virus, ce que l'on définit comme un anticorps neutralisant. Cependant, le travail dans des laboratoires à haute sécurité (NSB3) utilisant des virus infectieux est obligatoire pour l'utilisation de ce test pour le virus SARS-CoV2. Une alternative consiste à effectuer un test de neutralisation utilisant des pseudo-particules virales (PV) qui portent la protéine Spike du virus SARS-CoV2. Les dosages de neutralisation des pseudo-particules peuvent ainsi être réalisés à des niveaux de confinement inférieurs. Plus de 350 tests sont disponibles sur le marché. Le 16 avril 2020, la HAS recommande, dans son cahier des charges, l'utilisation des tests présentant une sensibilité supérieure à 95 % et une spécificité supérieure ou égale à 98 % [201]. De façon générale, l'antigène cible choisi dans le test peut affecter la sensibilité et la spécificité des dosages sérologiques. La nécessité de développer des tests pour diminuer le TAT et accentuer le nombre de tests quotidiens a poussé

vers la recherche des kits plus rapides et plus simples. Des tests de dosages à flux latéral (LFA) basés sur un principe immunochromatographique ont été rapidement développés par de nombreux fabricants. Par rapport aux dosages immunoenzymatiques (Elisa) et aux dosages immunitaires chimio-luminescents (Clia), les tests de dosages à flux latéral (LFA) présentent souvent une sensibilité diminuée. Néanmoins, certains tests présentent une sensibilité proche de 90 % avec un rendu de résultat dans des brefs délais. Certaines études ont montré que la sensibilité des tests LFA est liée au profil clinique des patients atteints (supérieure chez les patients symptomatiques hospitalisés que chez les patients asymptomatiques ou paucisymptomatiques) [202]. Ces tests nécessitent une prise en charge manuelle de chaque échantillon et une saisie des résultats dans le système informatique du laboratoire ce qui représente un risque d'erreur surajouté par rapport aux systèmes automatisés.

Les tests LFA présentent la capacité théorique de différencier la détection des IgG et des IgM. En pratique, des difficultés de différenciations des isotypes d'immunoglobulines IgM et IgG sont trouvées en raison de la similarité des profils de cinétique des anticorps pour certains tests. Ainsi, devant cette situation, il apparaît important de ne pas tenir compte de l'isotype trouvé pour dater l'infection mais plutôt de la présence ou non d'anticorps (quel que soit l'isotype) témoignant d'un contact antérieur avec le virus. Les tests Elisa et Clia sont souvent préférables dans une stratégie de diagnostic à large échelle, car ils permettent le traitement des séries d'échantillons plus importantes en moins de temps.

Les principaux fabricants disposent d'une trousse validée CE et évaluée par le CNR des virus respiratoires dont la grippe. Certaines trousse permettent la détection des 2 isotypes d'anticorps, tandis que d'autres permettent soit la détection des IgG ou des IgM. Des trousse détectant les IgA sont également

disponibles chez certains fabricants mais leur intérêt n'est pas encore évident. Les réactions croisées entre des anticorps contre différents virus, appartenant à la même famille ou à des familles différentes présentent un problème à éviter lors du développement de tests sérologiques. Des potentielles fausses positivité entre le Sars-CoV-2 et les coronavirus saisonniers peuvent être trouvés en raison de l'apparence des coronavirus humains sur le plan antigénique [203]. La haute spécificité de la protéine S a été confirmée par une étude sur les épitopes de la protéine spike du Sars-CoV2 montrant que ce dernier présente de nouveaux épitopes d'anticorps, même en tenant compte de ses homologies avec le Sars-CoV1 [204]. Cela se traduit par le manque d'efficacité des anticorps anti-Sars-CoV1 par rapport au Sars-CoV2 [205], mais en même temps, cela renforce la fiabilité des tests sérologiques ciblant les protéines Spike. La plupart des tests sérologiques actuels (ciblant les protéines N ou S) présentent une spécificité supérieure à 98 %, malgré le risque de réactivité croisée

2.2.3-Indication des tests sérologiques

Le résultat apporté par les tests sérologiques dépend de façon étroite de leurs performances intrinsèques mais aussi de la prévalence de la maladie. En effet, le calcul de la valeur prédictive positive (VPP) du test est conditionnée par la prévalence de la maladie. À titre d'exemple, en considérant un test présentant d'excellentes performances avec une sensibilité à 98 % et une spécificité à 98 %, sa VPP ne sera que de 70 % si la prévalence de la maladie est de 5 % ; voire diminuer à 30 % en cas de prévalence à 1 %.

Les indications de la réalisation des tests sérologiques automatisables sont précisées par la HAS dans le rapport du premier mai 2020, et étendu aux tests de diagnostic rapide (TDR) dans l'avis du 14 mai 2020 [206, 207] :

1. enquêtes séro-épidémiologiques dans le cadre de la surveillance épidémiologique.
2. diagnostic initial de patients symptomatiques sévères hospitalisés, si manifestations cliniques ou images scanographiques évocatrices avec une PCR négative.
3. Diagnostic rétrospectif pour des malades hospitalisés atteints de forme grave avec une PCR non faite dans les premiers 7 jours.
4. diagnostic initial des patients avec des manifestations cliniques non graves de COVID19 suivis à distance avec un test PCR négatif.
5. diagnostic rétrospectif chez des patients avec des manifestations cliniques non graves de COVID19 avec un test PCR non fait avant 7 jours.

En laboratoire de biologie médicale, à performance diagnostique équivalente, la réalisation d'un test automatisable (Elisa) est préconisée par la HAS, par rapport un TDR, en raison du caractère semi-quantitatif des tests automatisables et de l'absence à ce jour d'évaluation absolue des performances cliniques sur sang total des TDR. Dans le tableau VII , l'interprétation des résultats des tests diagnostiques est en fonction du moment de l'infection, de la présence ou de l'absence de symptômes et du type de test diagnostique utilisé.

Tableau VII: Interprétation clinique des résultats des tests diagnostiques [207]

Symptômes	RT-PCR	IgM	IgG	Interprétation
+	+	–	–	Infection aiguë
-	+	+	+	Infection aiguë
+	+	-/+	-/+	Infection aiguë
–	+	-/+	-/+	Infection aiguë
+	–	+	+	Infection récente

+	-	-/+	+	Infection tardive
---	---	-----	---	-------------------

VIII-TRAITEMENT : MOYENS THERAPEUTIQUES

Aucun traitement spécifique permettant de guérir l'infection Covid 19 n'est disponible à ce jour. La prise en charge initiale d'un patient infecté par le SARS-CoV2 repose sur : l'isolement, Repos, traitement symptomatique de la fièvre (paracétamol à la dose de 60 mg/kg/jour sans dépasser de 4 g par jour), hydratation, la recherche de signes de gravité ... Les formes mineures de la maladie peuvent être prises en charge à domicile en respectant les règles d'hygiène individuelle et des mesures essentielles de prévention et de lutte contre la propagation de l'infection à l'entourage. Par contre une oxygénothérapie sera nécessaire en cas d'hypoxémie (SpaO₂ inférieure à 93%), c'est le motif principal d'hospitalisation. Lors de l'arrivée de la pandémie Covid 19, les bases de la prise en charge des patients étaient constituées par l'oxygénothérapie, la prévention des thromboses veineuses et l'antibiothérapie ; le recours à cette dernière a eu tendance à diminuer après quelques semaines d'utilisation, en raison de la rareté des surinfections bactériennes de la COVID19.

1-Oxygénothérapie :

Le débit d'oxygène (O₂) administré dépend de l'état clinique du patient et essentiellement de la saturation en oxygène. Celle-ci est souvent plus basse que l'état clinique du patient ne le laisse penser. L'administration d'O₂ vise une SpO₂ supérieure ou égale à 94%. En secteur de soins aigus et selon un volume de débit croissant, l'oxygénothérapie peut être administrée soit aux lunettes, soit au masque simple, soit au masque à réserve. La complication la plus plausible dans la prise en charge de la Covid-19 est la survenue d'une détresse respiratoire. La persistance d'une détresse respiratoire et/ou une SpO₂ inférieur à 94 % avec un

débit de six litres/minutes d'O₂ doit envisagée un éventuel transfert en réanimation.

L'évaluation du risque thrombotique (embolie pulmonaire) prend en compte les besoins en oxygène comme marqueur de sévérité, et l'indice de masse corporelle (IMC) [208].

2-Prévention des thromboses veineuses :

En raison du risque d'instabilité et d'interaction médicamenteuse, un relais par héparinothérapie curative est recommandé chez les patients sous anticoagulants oraux. Une prévention des thromboses veineuses par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose standard, adaptée à la fonction rénale est recommandé chez les patients hospitalisés à risque intermédiaire qui ne sont pas sous anticoagulants au long cours. Ce risque intermédiaire est défini par un IMC inférieur à 30 kg/m². Les patients à risque élevé (IMC supérieur 30 kg/m²) reçoivent des doses majorées d'HBPM ; voire même de l'héparine non fractionnée HNF si la clearance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

3-Place d'antibiothérapie :

Comme pour la grippe, les surinfections bactériennes présentent le principal risque d'infection surajoutée. La décision de prescription d'antibiothérapie se base sur un faisceau d'arguments qui inclut la fragilité du terrain, l'aggravation de la dyspnée, des signes généraux, des constatations auscultatoires et l'évolution du bilan biologique (formule sanguine : taux du polynucléaires neutrophiles surtout, CRP). Le tableau VIII présente les différentes modalités de l'antibiothérapie recommandée. Il a été montré que les surinfections bactériennes dans le cadre d'une infection COVID 19 sont moins fréquentes en comparaison

de la grippe, rendant moins fréquent le recours à une antibiothérapie dans la prise en charge.

Tableau VIII: Antibiothérapie de première intention des cas de Covid-19 suspects de surinfection bactérienne [209].

Covid-19	Non allergique aux β -lactamines	Allergique aux β -lactamines
Formes non graves	amoxicilline/acide clavulanique ou céfotaxime	lévofloxacine
Formes graves	céfotaxime \pm macrolide ou lévofloxacine	Lévofloxacine
Formes gravissimes	céfotaxime + linézolide + macrolide ou lévofloxacine	linézolide + lévofloxacine

4-Thérapeutique anti-infectieuse spécifique :

L'efficacité de plusieurs médicaments in vitro sur le Sars-CoV2 a permis leur évaluation dans des essais thérapeutiques : Lopinavir-Ritonavir, Remdesivir, Hydroxy-chloroquine et Azithromycine. Aucune thérapeutique antivirale n'a prouvé son efficacité dans l'amélioration du pronostic vital des patients atteints (recours aux soins intensifs, létalité, durée d'hospitalisation), par conséquent, aucune recommandation à prescrire l'un ou l'autre de ces traitements.

Chloroquine et Hydroxy-chloroquine (HDC) : depuis la propagation de l'épidémie Covid 19, plusieurs essais cliniques sont menés sur ces antipaludéens pour infirmer ou confirmer leur efficacité. En effet, ces antipaludéens possèdent une activité in vitro contre le virus SARS-CoV2 et peuvent avoir des propriétés immunomodulatrices [210, 211, 212,213], dont les mécanismes d'action sont basés sur l'inhibition des enzymes virales tels que l'ADN et l'ARN polymérase

virale, l'inhibition la glycosylation des protéines virales, l'inhibition l'assemblage du virus, le blocage de transport de nouvelles particules virales et de la libération du virus. D'autres mécanismes peuvent également inclure le blocage des récepteurs cellulaires ACE2, inhibition de la fusion du virus par l'acidification de la membrane cellulaire et l'immunomodulation de la sécrétion des cytokines.

Une activité de ces molécules contre le SARS-CoV2 a été suggéré par les données précliniques in vitro [214, 215], avec un pouvoir légèrement supérieur de l'Hydroxy-chloroquine par rapport à la chloroquine. Une certaine efficacité de ces molécules a été prouvé par quelques essais cliniques préliminaires limités, ce qui a encouragé 35 pays à les utiliser dans leurs protocoles thérapeutiques y compris le Maroc. Un essai clinique ouvert non randomisé a été mené par Gautret et al. [216] et qui rapporte qu'au 6ème jour, un pourcentage de 70% des patients traités par l'hydroxychloroquine ont été guéris sur le plan virologique, contre 12,5% dans le groupe témoin non traité. Une amélioration clinique chez les patients non graves a été rapportée aussi dans une étude randomisée (n = 62) pour l'hydroxychloroquine par rapport au traitement habituel [217], et on a signalé une diminution du temps de récupération de la toux et la fièvre.

Cependant, d'autres essais n'ont trouvé aucune efficacité du protocole utilisant la chloroquine, et ils ont rapporté des effets secondaires principalement cardiaques augmentant le risque de mortalité [218, 219]. Cette fois-ci, les directives de traitement ne donnent pas de recommandations pour ou contre l'utilisation de l'hydroxychloroquine en raison d'un manque de données cliniques solides. Cependant, leur utilisation est recommandée uniquement pour les patients non sévères, aussi précocement que possible, avec une surveillance des effets secondaires, notamment l'allongement de l'intervalle QT, d'où vient l'intérêt de la réalisation d'un ECG avant l'utilisation du traitement [220].

Lopinavir / Ritonavir : se sont des inhibiteurs de la protéase du VIH (virus de l'immunodéficience humaine), leur activité potentielle in vitro sur les autres coronavirus (SARS-CoV et MERS-CoV) justifie leur utilisation [212, 222, 223]. En effet, ils inhibent l'activité des coronavirus en se liant au Mpro, une enzyme clé pour leur réplication [224]. Le traitement par le Lopinavir/Ritonavir a été analysé dans un essai randomisé, contrôlé et ouvert chez des patients hospitalisés et testés positifs par SARS-CoV2 (n = 199) [225] pendant une durée de 14 jours, dont les résultats ne montrent pas d'amélioration clinique significative. La mortalité à 28 jours était pareil entre les groupes, y compris les pourcentages de individus avec un ARN viral détectable [226]. Cependant, leur utilisation systématique chez les adultes présentant des formes sévères de la maladie Covid 19 a été recommandé par la Surviving Sepsis Campaign [227] avec plus de précautions concernant les interactions médicamenteuses et chez les patients cardiaque et insuffisant hépatique.

Remdesivir : il s'agit d'un antiviral à large spectre avec une activité in vitro contre les coronavirus [212]. C'est un pro-médicament mono-phosphoramidate de Remdesivir-triphosphate (RDV-TP), un analogue de l'adénosine qui agit comme un inhibiteur des ARN polymérases dépendantes de l'ARN (RdRps). Le Remdesivir-triphosphate entre en compétition avec l'adénosine-triphosphate par son adjonction dans les chaînes d'ARN viral naissantes. Une fois le RDV-TP incorpore dans l'ARN viral en position i, la synthèse d'ARN termine en position i + 3. Vu que RDV-TP n'entraîne pas de terminaison immédiate de la chaîne (3 nucléotides supplémentaires sont incorporés après RDV-TP), le médicament semble esquiver à la relecture par l'exo-ribonucléase virale (une enzyme censée supprimer les inhibiteurs des nucléotides analogues) [212, 228, 229]. Une puissante activité antivirale du Remdesivir contre un isolat clinique du Sars-CoV2

a été montré par plusieurs données in vitro [212, 228]. 68% des patients hospitalisés ont rapporté une amélioration clinique, définie par l'amélioration du soutien en oxygène, mais celle-ci était moins importante chez les patients sous ventilation invasive ou âgés de plus de 70 ans [230]. Aux États-Unis, en Europe et au Japon, des centaines de patients présentant des infections confirmées et sévères au SARS-CoV2 ont reçu le Remdesivir par le biais de programmes d'accès élargi ou d'utilisation compassionnelle. L'évaluation de l'efficacité clinique du Remdesivir, par plusieurs essais cliniques, est actuellement en cours.

Favipiravir : C'est un inhibiteur de l'ARN polymérase dépendant de l'ARN expérimental, il s'agit d'un antiviral à large spectre avec une activité in vitro contre les virus à ARN comme les coronavirus [165, 169]. Il a été montré que le pourcentage d'amélioration des anomalies de l'imagerie thoracique au 14ème jour de traitement était de 91% pour le Favipiravir contre 62% pour le Lopinavir/Ritonavir ($p = 0,004$) dans un essai ouvert non contrôlé [231]. Une comparaison entre le Favipiravir ($n = 116$) et l'Umifénovir ($n = 120$) dans le traitement des patients infectés par le SARS-CoV2 a été faite dans un essai multicentrique prospectif, randomisé, contrôlé et ouvert, dont les deux traitements ont été administrés en combinaison avec une thérapie conventionnelle [232], et elle a montré l'absence d'une différence significative dans le taux de récupération clinique au 7ème jour du traitement.

Umifénovir (Arbidol®) : il s'agit d'un dérivé indole utilisé dans le traitement prophylactique de certaines infections respiratoires aiguës virales essentiellement la grippe. Son mécanisme d'action unique objective l'interaction entre la protéine S et son récepteur ACE2 et inhibe la fusion membranaire de l'enveloppe virale [233]. Une diminution du nombre de pneumopathies chez les

patients traités précocement par l'Umifénovir a été montrée dans une étude rétrospective multicentrique russe incluant 287 patients [234].

Azithromycine : constitue un traitement adjuvant de soutien. C'est un macrolide antibactérien pour éviter la surinfection bactérienne, et pouvant être un traitement d'appoint par ses propriétés immuno-modulatrices [236, 235, 216]. Il peut réduire les réponses inflammatoires et diminuer la production énorme de cytokines inflammatoires associée aux infections virales respiratoires, mais leurs actions directes sur la clairance virale sont incertaines. Les mécanismes immuno-modulateurs des macrolides sont : l'inhibition des cytokines (IL-8) qui permet la diminution de la chimiotaxie des neutrophiles (PNN) aux poumons, l'inhibition de la sécrétion importante de mucus, la réduction de la production des radicaux libres de l'oxygène, l'accélération de l'apoptose des neutrophiles et l'inhibition de l'activation des facteurs de transcription nucléaire [237, 238]. Dans un essai Marseillais non randomisé (n = 26), l'association de l'Azithromycine à l'HDC chez 6 patients [216] a prouvé un bénéfice potentiel en tant que thérapie d'appoint selon les données préliminaires de cet essai, tous les patients traités par cette association ont été guéris au 6ème jour sur le plan virologique par rapport à 57,1% des patients traités par l'HDC seule (n = 20). Cependant, le traitement par macrolide n'a pas prouvé une efficacité sur le taux de létalité chez des patients (n = 349) atteints de MERS-CoV dont 136 ont reçu un traitement macrolide en combinaison avec un traitement antiviral [239] dans une analyse rétrospective d'une étude de cohorte multicentrique.

5-Thérapeutique anti-inflammatoire :

L'orage cytokinique, survenant vers J7-J10, est responsable de la plupart des aggravations. Dans ce contexte, plusieurs traitements ont été suggérés : corticothérapie, tocilizumab (anti-IL6) et anakinra (anti-IL1 β). selon une

expérience clinique de quelques semaines, une corticothérapie ou du tocilizumab (d'accès plus limité que la corticothérapie) sont adoptés par de nombreux prescripteurs dans les aggravations tardives. La prescription d'une antibiothérapie concomitante (pour empêcher une surinfection bactérienne pouvant aggraver la situation) était laissée à la circonspection du médecin traitant.

Corticostéroïdes : leur prescription est justifiée par leur pouvoir de diminuer les réponses inflammatoires de l'hôte qui sont responsables des lésions pulmonaires aiguës et d'un éventuel syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Cependant, une clairance virale retardée et un risque accru d'infection bactérienne surajoutée sont les effets indésirables possibles qui peuvent contrebalancer ce bénéfice. Bien que les preuves directes de la corticothérapie dans l'infection par SARS-CoV2 soient limitées, les examens des résultats dans d'autres pneumonies virales sont rentables [240]. Aucune amélioration de la survie n'a été prouvée par l'utilisation des corticostéroïdes chez les patients atteints du SRAS et du MERS par les études observationnelles, par contre, une clairance virale retardée des voies respiratoires et du sang avec des taux élevés de complications, y compris l'hyperglycémie, la psychose et la nécrose avasculaire ont été observés lors de l'utilisation de la corticothérapie [241, 242]. Alors que l'efficacité des corticostéroïdes dans le SDRA et le choc septique reste encore débattue, Russell et al. [240] ont sollicité que les sujets les plus susceptibles de bénéficier de la corticothérapie sont celles atteintes d'infections bactériennes plutôt que virales.

Le Tocilizumab : il s'agit d'un antagoniste des récepteurs de l'IL-6 de l'anticorps monoclonal, la FDA a prouvé son efficacité dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et le syndrome de libération des cytokines à la suite d'une thérapie par les cellules T des récepteurs chimériques des antigènes. Le

Tocilizumab a été utilisé dans de petites séries de cas sévères de l'infection par Sars-CoV2 avec des premiers rapports très encourageants [243].

6-Plasma des convalescents

L'amélioration la clairance immunitaire des virus et des cellules infectées par les anticorps récupérés des patients guérit était la raison de l'utilisation de ce traitement. Le plasma convalescent a été rapporté comme un traitement de sauvetage dans le SRAS et le MERS selon des rapports anecdotiques [244,245]. Une étude observationnelle prospective en 2009 a montré une réduction du taux de mortalité chez 20 patients qui ont reçu du plasma convalescent parmi 93 patients gravement malades atteints de la grippe [246]. Dans une série de 5 patients avec SDRA consécutif à une infection par Sars-CoV2, les patients ont reçu du plasma convalescent [247]. À raison de 2 transfusions consécutives de 200 ml à 250 ml de plasma convalescent avec un titre d'anticorps (Ig G) spécifique du Sars-CoV2. La fièvre s'est diminuée en 3 jours chez 4 patients sur 5, le score SOFA a diminué et le PAO2/FIO2 a augmenté en 12 jours.

7-Protocole thérapeutique à l'échelle national :

Devant tout patient présentant des signes à titre de : fièvre, toux, oppression thoracique, anosmie, agueusie, asthénie et myalgies..., la prise en charge initiale repose sur l'isolement, l'évaluation de l'état clinique avec la recherche de signes de sévérité y compris la sensibilisation sur les mesures barrières pour éviter la contamination de l'entourage en cas de retour à domicile. Le protocole thérapeutique de la prise en charge est adapté à chaque cas clinique en fonction des manifestations cliniques y compris la présence ou non des signes de sévérité. Ce protocole peut subir des modifications en cas d'aggravation ou non amélioration du tableau clinique.

En tenant compte de la situation épidémiologique de la maladie COVID19 dans notre pays et dans le cadre de la mise à jour continue du plan national de veille et de riposte à cette épidémie, la dernière actualisation du protocole thérapeutique national de prise en charge des cas d'infection Covid 19 et la gestion de leurs contacts a été faite le 5 mars 2020 par le ministère de la santé :

Traitement de première intention :

Chloroquine 500 mg X 2/j, pendant 7 jours ou Sulfate d'hydroxychloroquine 200 X3/j pendant 7 jours en association avec l'Azithromycine 500 mg à J1, puis 250 mg /jour de J2 à J7.

Traitement de deuxième intention :

Association Lopinavir/Ritonavir : 400mg X 2 par jour pendant 7 jours.

Antibiothérapie : peut être indiquée en cas de surinfection bactérienne, mais elle est non systématique, basé sur : Amoxicilline + acide clavulanique, 3g par jour Ou Moxifloxacin 400mg/j en une seule Ou Levofloxacin 500 mg/j en une seule prise.

Héparine à bas poids moléculaire comme prévention des thromboses veineuses.

Avant le démarrage du traitement, il est nécessaire de réaliser un bilan minimum qui comprend les examens suivants : NFS, CRP, Glycémie, bilan rénal, bilan hépatique, ECG, Radiographie thoracique.

IX-PREVENTION :

1-Prévention individuelle :

La virus SARS-CoV2 se transmet directement entre les individus par les gouttelettes émises lors des éternuements, la toux et la parole. On considère que les contacts étroits (distance moins d'un mètre, même milieu de vie) avec une personne infectée sont obligatoires pour transmettre la maladie. La transmission indirecte du virus se fait par l'intermédiaire des mains souillées. C'est pour cette raison, les gestes barrières et les mesures de distanciation sociale sont indispensables pour se protéger de la contamination (figure11) :

1) Hygiène des mains et étiquette respiratoire :

lavage fréquent et régulier des mains avec du savon antibactérien et de l'eau pendant une durée suffisante (20 secondes ou plus). L'utilisation d'un désinfectant contenant au moins 60 % d'alcool est conseillée en cas de non disponibilité de l'eau et du savon. utilisation d'un mouchoir ou le creux du coude lors de la toux, jet immédiat des mouchoirs utilisés dans une poubelle doublée d'un sac de plastique avec lavage immédiat des mains. Ne jamais toucher les yeux, le nez ou la bouche avant le lavage des mains.

2) Éloignement physique :

Prévention de la transmission aérienne par le respect d'une distance d'au moins 2 mètres avec évitement des lieux très fréquentés.

3) Port d'un masque médical :

L'utilisation des masques de protection de type chirurgicaux permet d'éviter la projection de sécrétions des voies aériennes supérieures ou de salive. Les masques utilisés par la population doivent être de type FFP1, avec un changement toutes les 4 heures. En Autriche et en Bavière en Allemagne, les masques FFP2

sont désormais obligatoires dans les transports et les commerces depuis le 17 janvier. Ils sont plus protecteurs que les masques chirurgicaux, leur utilisation est envisagée pour lutter contre l'émergence des nouvelles variantes du coronavirus qui sont plus contagieuses. L'utilisation d'un FFP2 permet une protection optimale de l'individu et de son entourage. C'est la raison pour laquelle jusqu'à présent les masques FFP2 avaient été recommandés pour le personnel soignant, susceptible d'être en contact direct avec des patients contaminés.

4) Nettoyage et désinfection :

Le virus SARS-CoV2 a plus de chances de se retrouver sur des surfaces fréquemment touchées avec les mains favorisant sa transmission indirecte, donc il faut nettoyer et désinfecter ces surfaces pour diminuer le risque de propagation de la COVID 19 à la maison, au travail et dans les lieux publics.



Figure 11 : les gestes barrières pour limiter la contamination par Sars-Cov2.

2-Prévention collective : vaccination

Bien que l'ensemble des antiviraux et des médicaments recyclés testés contre le SRAS-CoV2 devrait aider à gérer la maladie, la mise au point d'un vaccin sûr et efficace contribuerait à diminuer le nombre total de décès et à empêcher la population de contracter la maladie. Des millions de vies sont sauvés chaque année grâce aux vaccins. Ils permettent de préparer le système immunitaire à reconnaître et à combattre les virus et les bactéries qu'ils objectivent. Ainsi, l'organisme est immédiatement prêt à détruire les agents pathogènes dans un deuxième contact, ce qui permet d'empêcher la maladie. La production d'un vaccin spécifique et efficace contre le SRAS-CoV2 semble un choix logique et obligatoire devant l'importance du taux d'augmentation journalière des cas positifs et le taux de létalité. En décembre 2020, l'OMS a signalé la présence de plus de 200 vaccins candidats contre la Covid 19 qui étaient en cours de développement dont au moins 52 vaccins candidats sont au stade des essais cliniques. De nombreux autres vaccins candidats sont actuellement en phase I/II ou phase III.

Trois méthodes principales de production d'un vaccin sont présentes. Leurs différences résident dans soit l'utilisation d'un virus ou d'une bactérie en entier, soit les parties du germe qui déclenche le système immunitaire, ou uniquement le matériel génétique qui fournit les informations pour la production de protéines spécifiques et non pas le virus en entier (figure12)

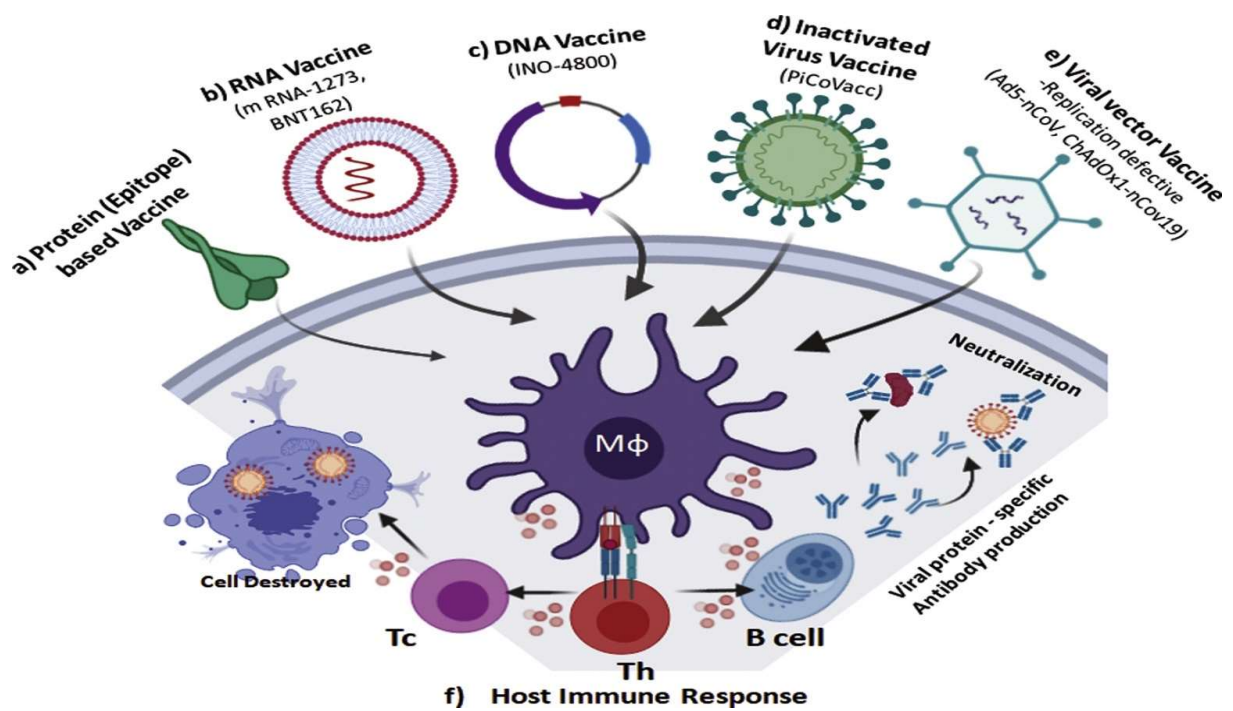


Figure 13: Stratégies de vaccination contre la maladie COVID-19.

(a) des épitopes établis à partir des séquences de peptides viraux. (b) les vaccins à base d'ARNm codant pour la protéine S du SRAS-CoV-2. (c) Le vaccin à base d'ADN exprime des variantes de la protéine S du virus. (d) le vaccin viral inactivé qui contient le SARS-CoV-2 purifié inactivé par la β -propiolactone. (e) Les vaccins à vecteur viral : généralement des adénovirus défectueux pour la réplication mais qui sont capables de produire la protéine de pointe du SARS-CoV-2 (f) les cellules présentatrices d'antigène telles que les macrophages (M Φ) et les cellules dendritiques phagocytent le virus ou les protéines traduites par le génome viral. Le peptide viral du SRAS CoV-2 exprimé à la surface des CPA est présenté aux cellules T auxiliaires (Th), qui activent les cellules B et les cellules T cytotoxiques (Tc). Les cellules B sécrètent des anticorps spécifiques de la protéine S virale. Les cellules Tc développent une réponse immunitaire

cytolytique pour détruire les cellules hôtes infectées par le virus. La production de cellules mémoire B et T peut en outre fournir une immunité à l'hôte.

Il y a eu une course mondiale pour mettre au point des vaccins contre la Covid 19. Plusieurs vaccins ont été mis au point avec des mécanismes d'action différents.

2.1-ARNm-1273 : vaccin Moderna

C'est vaccin à ARNm codant pour la protéine Spike pré-fusion, cet ARNm est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. L'Agence américaine du médicament a été la première à autoriser le 18 décembre la mise sur le marché du vaccin du laboratoire Moderna (à ARN messenger). Ce vaccin a été élaboré par Moderna en collaboration avec le National Institute of Allergy and Infectious Diseases Vaccine Research Center (NIAID) [248, 249]. Dans 99 centres aux États-Unis, un essai clinique randomisé et contrôlé par placebo dans sa phase III a été mené chez des individus à haut risque d'infection par le virus Sars-CoV2 ou ses complications, ces personnes ont reçu deux doses intramusculaires(100 µg, 0,5 ml chacune) à 28 jours d'intervalle selon le SAGE (Groupe stratégique consultatif d'experts) de l'OMS qui recommande ce schéma. Une efficacité de 94,1 % pour prévenir l'infection par le Sars-CoV2 a été montré pour ce vaccin dans un délai de 14 jours après la deuxième injection, même dans la forme sévère de la maladie [250]. Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez 1,5 % des participants, avec trois cas de paralysies faciales a frigore.

2.2-BNT162b2 : vaccin Pfizer-BioNTech

Le vaccin BioNTech-Pfizer est un vaccin à ARN messenger (ARNm) nucléosidique codant pour la totalité de la protéine Spike, cet ARNm est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. Un essai de phase III randomisé et contrôlé a

été mené en Argentine, aux États-Unis, au Brésil et en Afrique du Sud, dans lequel 43 548 participants ont reçu deux doses de 30 µg de vaccin BNT162b2 à 21 jours d'intervalle [251]. Un effet protecteur commence à apparaître 12 jours après la première dose. Une efficacité 95 % pour prévenir l'infection par le Sars-CoV2 a été rapportée directement après l'administration de la deuxième dose. D'après le SAGE, le vaccin à ARNm Pfizer/BioNTech contre la COVID-19 est sûr et efficace mais il est réactogène comme tous les vaccins, ses effets indésirables sont restés tolérables quelle que soit la population étudiée, ils sont caractérisés par : une douleur légère à modérée au site d'injection, une fatigue et des maux de tête durant moins de 48 heures. Néanmoins, il existe certaines populations pour lesquelles la vaccination n'est pas recommandée en raison du caractère limité des données : les personnes de plus de 75 ans, les enfants moins de 16 ans, les femmes enceintes ou les patients immunodéprimés.

2.3-ChAdOx1-nCov19 : vaccin AstraZeneca/Oxford

Le vaccin AstraZeneca utilise un vecteur viral non répliquatif (adénovirus simien) (ChAdOx1) contenant la protéine Spike optimisée en codon. Il est mis au point par l'Université d'Oxford (Royaume-Uni) [252]. C'est le troisième vaccin qui a été autorisé en Europe (feu vert donné le 29 janvier 2021). Un essai contrôlé et randomisé a été mené au Royaume-Uni et au Brésil, dans lequel deux groupes des participants ont reçu deux doses de vaccins selon deux schémas différents, dont le premier était un schéma « dose standard » par injection de deux doses standard à 28 jours d'intervalle, le deuxième était un schéma « faible dose » par injection d'une faible dose suivie d'une dose standard à 28 jours d'intervalle. Les résultats de cet essai ont montré une efficacité du vaccin de 62,1 % dans le schéma « dose standard », et une efficacité de 90 % dans le schéma « faible dose » [253].

L'efficacité du vaccin sur les personnes âgées est contestée, en raison d'un manque de données sur cette population qui a été recrutée plus tardivement dans l'essai clinique, en plus des volontaires immunodéprimés qui n'ont pas été inclus dans l'essai, ce qui a conduit à un débat sur la population-cible lors de l'AMM conditionnelle retenue par l'AEM, contrairement à l'OMS qui estime qu'il peut être administré aux plus de 65 ans. En raison des données limitées concernant ce vaccin avec des rapports signalant des troubles rares de la coagulation chez des personnes ayant reçu ce vaccin, certains pays européens ont provisoirement suspendu son utilisation par mesure de précaution. Cependant, l'OMS et l'AEM ont recommandé de poursuivre les vaccinations en considérant que les bénéfices du vaccin AstraZeneca l'emportaient sur ses risques [254].

2.4-JNJ-78436735: vaccin Janssen

C'est un vaccin à adénovirus recombinant (Ad26) qui incorpore la protéine Spike entièrement stabilisée. Comme la FDA l'a fait en février, ce vaccin a reçu une AMM européenne le 11 mars 2021 par l'AME et devient le quatrième vaccin contre la COVID-19 autorisé à la commercialisation en Europe. Ce vaccin se distingue par un schéma vaccinal en dose unique. une efficacité de 66 % dans la prévention de l'infection modérée à sévère par le Sars-CoV2 a été montrée par une première analyse intermédiaire à 28 jours après l'injection contre 85 % d'efficacité dans la prévention des formes sévères [255].

Tableau IX : comparaison de certains vaccins anti-Covid-19 [257].

	Vaccin Comirnaty®(Pfizer /BioNTech)	Vaccin Covid-19 Moderna®	Vaccin Vaxzevria® (AstraZeneca)	Vaccin Covid-19 Janssen
Age	16 ans et plus	18 ans et plus	18 ans et plus	18 ans et plus
Plateforme/ Composition	ARN messenger codant pour la protéine S encapsulé dans des nanoparticules lipidiques	ARN messenger codant pour la protéine S encapsulé dans des nanoparticules lipidiques	Vecteur adénoviral non répliquatif codant pour la protéine S	Vecteur adénoviral non répliquatif codant pour la protéine S
Présentation	Flacon multidoses (6 doses) Dispersion blanche à blanc cassé à diluer	Flacon multidoses (10 doses) Dispersion blanche à blanc cassé prête à l'emploi	Flacon multidoses (10 doses) Suspension incolore à légèrement brune, limpide à légèrement opaque prête à l'emploi	Flacon multidoses (5 doses) Suspension incolore à légèrement jaune, limpide à très opalescente prête à l'emploi
Transport	Avant décongélation : 2 semaines (période unique) entre -25°C et -15°C avant d'être remplacé entre -90°C et -60°C Après décongélation : durées de transport cumulées ≤12h en boîte isotherme entre +2°C et +8°C Après dilution : ≤6h entre +2°C et +30°C sans secouer les doses	Après décongélation : durées de transport cumulées en boîte isotherme entre +2°C et +8°C * ≤12h en transport motorisé sans secouer les doses * < 1h en transport pédestre Après percution flacon : NE PAS TRANSPORTER	Dans boîte isotherme entre +2°C et +8°C En position verticale en évitant les secousses	Après décongélation : en boîte isotherme entre +2°C et +8°C
Administration	IM dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras	IM dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras	IM dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras	IM dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras
Surveillance post-vaccinale	Surveillance étroite minimum 15 min	Surveillance étroite minimum 15 min	Surveillance étroite minimum 15 min	Surveillance étroite minimum 15 min

Schéma vaccinal	2 doses espacées de 21 j (personnes âgées en EHPAD/USLD) à 28 j (autres personnes éligibles à la vaccination) ³ Adaptation du schéma vaccinal à partir du 14/04/2021 : 2 doses espacées de 42 j ² Délai avant protection optimale : 7 jours après la 2 nd e dose	2 doses espacées de 28 jours ⁴ Adaptation du schéma vaccinal à partir du 14/04/2021 : 2 doses espacées de 42 j ² Délai avant protection optimale : 14 jours après la 2 nd e dose	≥ 55 ans : 2 doses espacées de 12 semaines ⁵ 18-54 ans : cf cas particuliers Délai avant protection optimale : 15 jours après la 2 nd e dose	1 dose Délai avant début de protection : 14 jours
Efficacité	94% à 95% d'efficacité selon les données en vie réelle comme dans les essais clinique	94% à 95% d'efficacité selon les données en vie réelle comme dans les essais cliniques	62% à 80% d'efficacité selon les essais cliniques 94% d'efficacité selon les données en vie réelle	93% d'efficacité selon les essais cliniques (pas encore de données en vie réelle)
Cout	17 euros (20 dollars)	31 euros (37 dollars)	3 euros (4 dollars)	8 euros (10 dollars)

3-Vaccination à l'échelle nationale :

Une campagne de vaccination nationale massive contre le nouveau coronavirus a été lancée le jeudi 28 janvier dans notre pays, après réception, le 22 janvier 2021, des premiers lots du vaccin britannique Astra-Zeneca fabriqué à la république de l'Inde, et les lots de vaccin Sinopharm de la république de la chine. Cette campagne a pour but l'atteinte d'une immunité collective qui permettra de réduire le nombre de contaminations et de décès due à cette épidémie. La grande opération de vaccination contre la Covid-19 se déroule de façon progressive par tranche d'âges chez l'ensemble des citoyens marocains et résidents de 17 ans et plus. Les premières injections de cette campagne de

vaccination sont réservées en priorité aux personnels de la Santé, aux autorités publiques, aux militaires, aux enseignants de plus de 45 ans, et aux citoyens de plus de 75 ans. Un lourd dispositif est mobilisé pour assurer cette campagne de vaccination, dont 2.880 centres de soins de santé primaires ont été choisis, avec le rattachement d'un grand nombre de stations vaccinales. Un total de 24.701 individus, réparties en 6.375 groupes sont mobilisés sur le terrain, notamment à travers 13.047 stations fixes et points mobiles dans les 12 régions. Le 28 janvier à Casablanca, précisément au niveau de la délégation de la santé de Casa-Anfa, une dizaine de personnels de santé ont reçu les premières doses de vaccin.

La première étape de vaccination concerne un total de 5.000 personnes de la première cible et 28.500 personnes âgées de plus de 75 ans, dans onze centres au niveau de la commune. Le nombre de doses de vaccination nécessaires est de deux. L'intervalle minimal entre les deux injections est de 21 jours pour le vaccin Sinopharm, tandis qu'il est de 28 jours pour le vaccin AstraZeneca. Le 11 février, un communiqué du ministère de santé annonce que le Maroc a reçu une deuxième dotation de 4 millions de doses supplémentaires du vaccin AstraZeneca ce qui a permis un élargissement des cibles prioritaires dont seulement les plus de 40-45 ans recevaient les premières doses du vaccin et dont les moins de 40-45 ans ont commencé à être vaccinés à partir du 10 février, y compris l'élargissement de la cible au public âgé de 65 ans et plus. Jusqu'à le 24 avril 2021, 8 941 120 personnes ont été vaccinés au Maroc.

CONCLUSION :

Le nouveau coronavirus émergent SARS-CoV2 initialement détecté à Wuhan en Chine en décembre 2019, a été à l'origine d'une pandémie suite à sa propagation mondiale. Des millions de cas confirmés et de décès ont été rapportés, obligeant tous les pays touchés à renforcer leurs systèmes de santé afin d'affronter cette crise sanitaire. Le virus SARS-CoV-2 appartient à la famille des β -coronavirus et lié en partie au SARS-CoV et au MERS-CoV selon le séquençage du génome. Il peut toucher toutes les tranches d'âge avec nette prédominance masculine. La principale voie de transmission est l'inhalation directe de gouttelettes infectées émises lors de la parole, de la toux ou des éternuements, ou par l'intermédiaire des mains souillées par ces gouttelettes déposées sur des surfaces. Le tableau Clinique de l'infection par SARS-CoV-2 appelée également maladie à COVID-19, est très variable allant de la forme asymptomatique au syndrome de détresse respiratoire aigu. Devant la crise sanitaire de cette pandémie avec des vagues successives de contaminations, non seulement les diagnostics doivent être convenables et précis, mais le dépistage doit parallèlement être le plus efficace possible, nécessitant des tests de laboratoire adaptés et performants en fonction des situations. Dans ce contexte, les tests de référence pour le diagnostic sont les tests de détection directe du virus, en raison de leur sensibilité élevée aux stades précoces de la maladie. Dès le début de la pandémie, Le choix s'est rapidement porté sur les Taan essentiellement la RT-PCR qui représente le GOLD STANDARD diagnostic pour détecter tout individu porteur du Sars-CoV-2 mais la détection sur de très longue durée de patients positifs pose la question de la corrélation entre cette positivité et la contagiosité potentielle.

Les examens scannographies jouent un rôle important dans le diagnostic positif en association au test PCR. Le rôle du laboratoire ne se limite pas

uniquement sur le diagnostic virologique, mais aussi dans la détection de plusieurs anomalies du bilan biologique aidant à l'orientation diagnostique et l'identification des formes graves de la maladie pour une meilleure prise en charge.

Les deux complications principales de la maladie sont d'une part la détresse respiratoire par aggravation de la pneumonie, qui survient dans le cadre d'un orage cytokinique, et la maladie thromboembolique d'autre part. Bien que la prise en charge des patients COVID-19 graves et critiques soit importante pour réduire le taux de mortalité de la pandémie en cours, les mesures véritablement clés résident dans la prévention. Le développement des vaccins sûrs, efficaces et capables de s'adapter rapidement aux changements de séquence génétique tels que ceux présents dans les variants, présente la seule conséquence positive de cette crise sanitaire.

RESUME

Titre : Place du laboratoire dans le diagnostic de l'infection par Sars-Cov2

Auteur : Souad KERROUMI

Rapporteur : Professeur SEKHSOKH Yassine

Mots-clés : Covid-19, Sars-CoV-2, RT-PCR, Tests rapides, Séquençage Génomique

À la fin de l'année 2019, des cas groupés de pneumonies survenus à Wuhan ont été rapportés à la transmission interhumaine d'un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2. Cette maladie émergente a donné lieu à une pandémie mondiale. La présentation clinique de cette maladie, appelée « Coronavirus infectious disease 2019 » Covid-19, varie de formes asymptomatiques ou de symptômes modérés de type pseudo-grippal à une pneumonie bilatérale sévère avec détresse respiratoire aiguë pouvant aller jusqu'au décès.

L'objectif de notre travail est de décrire le rôle du laboratoire dans le diagnostic virologique de l'infection covid19. Cependant, Pour faire face à l'émergence du Sars-CoV-2, de très nombreux tests diagnostiques ont été développés et mis sur le marché dans un délai très court. La RT-PCR sur prélèvement rhino-pharyngé est la méthode de référence pour le diagnostic et le dépistage de l'infection à Sars-CoV-2 mais les tests développés présentent de grande variabilité en termes de sensibilité et de délai de rendu des résultats. Les tests antigéniques présentent en général une sensibilité plus faible mais présentent l'avantage d'une mise en œuvre plus simple et plus rapide. Le laboratoire joue aussi un rôle important dans l'identification des variants de Sars-Cov2 et leur caractérisation par séquençage génomique.

Dans ce travail, nous allons rapporter des informations actualisées sur le virus SARS-CoV2, concernant les données épidémiologiques, les aspects virologiques, et physiopathologiques, y compris les manifestations cliniques, les moyens diagnostiques et thérapeutiques.

SUMMARY

Title : Place of the laboratory in the diagnosis of Sars-Cov2 infection

Author : Souad KERROUMI

Director of thesis : Professor SEKHSOKH Yassine

Keywords : Covid-19, Sars-CoV-2, RT-PCR, Rapid tests, genome sequencing

At the end of 2019, cluster cases of pneumonia in Wuhan were reported to be linked to human-to-human transmission of a novel coronavirus, Sars-CoV-2. This emerging disease has led to a global pandemic. The clinical presentation of this disease, called “Coronavirus infectious disease 2019” Covid-19, ranges from asymptomatic forms or moderate flu-like symptoms to severe bilateral pneumonia with acute respiratory distress up to death.

The objective of our work is to describe the role of the laboratory in the virological diagnosis of covid19 infection. However, In response to the emergence of Sars-CoV-2 responsible for a global pandemic, a large number of diagnostic tests have been developed and brought to market in a very short period of time. RT-PCR on nasopharyngeal swab samples is the reference method for the diagnosis and screening of Sars-CoV-2 infection, but the tests developed are highly variable in terms of sensitivity and turnaround time. Antigenic tests generally have lower sensitivity but have the advantage of simpler and faster implementation.

In this work, we will report up-to-date information on the SARS-CoV2 virus, concerning epidemiological data, virological, and physiopathological aspects, including clinical manifestations, diagnostic and therapeutic means.

ملخص

العنوان: أهمية المختبر في تشخيص الإصابة بفيروس كورونا

المؤلف: سعاد كرومي

المشرف: البروفسور سخسوخ ياسين

الكلمات المفتاحية: كوفيد19، فيروس كورونا، تفاعل البوليميراز المتسلسل ذي التناسخ العكسي، الاختبار السريع، تسلسل الجينوم

في نهاية عام 2019، تم الإبلاغ عن أن الحالات العنقودية من الالتهاب الرئوي في وهان ترتبط بانتقال فيروس كورونا من الإنسان إلى الإنسان، وقد أدى هذا المرض الناشئ إلى وباء عالمي. يتراوح العرض السريري لهذا المرض، الذي يسمى مرض كورونا فيروس المعدي كوفيد19، من أشكال لا أعراض لها أو أعراض متوسطة تشبه الانفلونزا إلى الالتهاب الرئوي الثنائي الحاد مع ضيق التنفس الحاد حتى الموت. والهدف من عملنا هو وصف دور المختبر في التشخيص الفيروسي لعدوى الكوفيد19. ومن أجل ذلك لمعالجة ظهور فيروس كورونا، تم وضع العديد من الاختبارات التشخيصية وطرحها في السوق في وقت قصير جدا. تعتبر طريقة تفاعل البوليميراز المتسلسل ذي التناسخ العكسي باستخدام مسحات البلعوم الأنفي هي الطريقة المرجعية لتشخيص واكتشاف العدوى ولكن الاختبارات التي تم تطويرها لها تباين كبير من حيث الحساسية وتأخير النتائج. وتقل حساسية الاختبارات المضادة للفيروسات بصورة عامة، ولكنها تتميز بتنفيذها على نحو أبسط وأسرع. كما يقوم المختبر بدور هام في تحديد متغيرات فيروس كورونا وتوصيفها حسب تسلسل الجينوم.

وفي هذا العمل، سنتطرق أيضا إلى جميع البيانات الحالية عن وباء وفيروس كورونا المستجد، الفيروسية، الوبائية والمناعية، وكذلك الجوانب السريرية، التشخيصية والعلاجية.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET WEBOGRAPHIE :

- [1]. Huang C., Wang Y., Li X., et. al.: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: pp. 497-506.
- [2]. Wang C., Horby P.W., Hayden F.G., Gao G.F.: A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet 2020; 395: pp. 470-473.
- [3]. OMS caractérise le COVID19 comme une pandémie. Disponible sur www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen consulté le 25 mars 2020.
- [4]. Russell T.W., Hellewell J., Jarvis C.I., van-Zandvoort K., Abbott S., Ratnayake R., et. al.: Estimating the infection and case fatality ratio for coronavirus disease (COVID-19) using age-adjusted data from the outbreak on the Diamond Princess cruise ship, February 2020. Euro Surveill 2020; 25: pp. 2000256.
- [5]. Beloncle F.M., Pavlovsky B., Desprez C., Fage N., Olivier P.-Y., Asfar P., et. al.: Recruitability and effect of PEEP in SARS-Cov-2-associated acute respiratory distress syndrome. Ann Intensive Care 2020; 10: pp. 55.
- [6]. Bos L.D., Paulus F., Vlaar A.P.J., Beenen L.F.M., Schultz M.J.: Subphenotyping ARDS in COVID-19 Patients: consequences for ventilator management. Ann Am Thorac Soc 2020; [AnnalsATS. 202004-376RL]
- [7]. Minskaia E., Hertzog T., Gorbalenya A.E., et. al.: Discovery of an RNA virus 3'->5' exoribonuclease that is critically involved in coronavirus RNA synthesis. Proc Natl Acad Sci US A 2006; 103: pp. 5108-5113.
- [8]. Wu J.T., Leung K., Leung G.M.: Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. Lancet 2020; 395: pp. 689-697.
- [9]. Disponible : <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
- [10]. Vabret A., Mourez T., Dina J., et. al.: Coronavirus humains. Virologie 2005; 9: pp. 273-287.

- [11]. De Wit E., van Doremalen N., Falzanaro D., et. al.: SARS and MERS : recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14: pp. 523-524.
- [12]. Corman V.H., Muth D., Niemeyer D., et. al.: Hosts and sources of endemic human coronaviruses. *Adv Virus Res* 2018; 100: pp. 163-188.
- [13]. Vijgen L., Keyaerts E., Moes E., et. al.: Complete genomic sequence of human coronavirus OC43 : molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event. *J Virol* 2005; 79: pp. 1595-1604
- [14]. Vabret A., Dina J., Brison E., et. al.: Coronavirus humains (HCoV). *Pathol Biol* 2009; 57: pp. 149-160.
- [15]. Van der Hoek L., Sure K., Ihorst G., et. al.: Croup is associated with the novel coronavirus NL63. *PloS Med* 2005; 2: pp. e240.
- [16]. Jevsnik M., Steyer A., Zrim T., et. al.: Detection of human corona-viruses in simultaneously collected stool samples and nasopharyngeal swabs from hospitalized children with acute gastroenteritis. *Virol J* 2013; 10: pp. 46.
- [17]. Risku M., Lappalainen S., Rasanen S., et. al.: Detection of human coronaviruses in children with acute gastroenteritis. *J Clin Virol* 2010; 48: pp. 27-30.
- [18]. Arbour N., Day R., Newcombe J., et. al.: Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol* 2000; 74: pp. 8913-8921.
- [19]. Anderson T.P., Werno AM., Barratt K., et. al.: Comparison of four multiplex PCR assays for the detection of viral pathogens in respiratory specimens. *J Virol Methods* 2013; 191: pp. 118-121.
- [20]. Lee N., Hui D., Wu A., et. al.: A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348: pp. 1986-1994.
- [21]. Donnelly C.A., Ghani AC., Leung G.M., et. al.: Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003; 361: pp. 1761-1766.
- [22]. Drosten C., Gunther S., Preiser W., et. al.: Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: pp. 1967-1976.

- [23]. Ksiazek T.G., Erdman D., Goldsmith C.S., et. al.: A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: pp. 1953-1966.
- [24]. Peiris J.SM., Lai ST., Poon L.LM., et. al.: Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: pp. 1319-1325.
- [25]. Seto W.H., Tsang D., Yung R.W., et. al.: Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003; 361: pp. 1519-1520.
- [26]. Wendong L., Li W., Shi Z., et. al.: Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 2005; 310: pp. 676-679.
- [27]. Kuba K., Imai Y., Rao S., et. al.: A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005; 11: pp. 875-879.
- [28]. Leung W.K., To KF., Chan P.KS., et. al.: Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterol* 2003; 125: pp. 1011-1017.
- [29]. Booth C.M., Matukas LM., Tomlinson G.A., et. al.: Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 2003; 289: pp. 2801-2809.
- [30]. Peiris J.SM., Chu CM., Cheng V.CC., et. al.: Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia : a prospective study. *Lancet* 2003; 361: pp. 1767-1772.
- [31]. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M., et. al.: Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012; 367: pp. 1814-1820.
- [32]. Korea Centers for Disease Control and Prevention.: Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreak in the Republic of Korea. *Osong Public Health Res Perspect* 2015; 6: pp. 269-278.
- [33]. Drexler J.F., Corman VM., Drosten C.: Ecology, evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS. *Antiviral Res* 2014; 101: pp. 45-56.

- [34]. De Wit E., van Doremalen N., Falzanaro D., et. al.: SARS and MERS : recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14: pp. 523-524.
- [35]. Ramadan N., Shaib H.: Middle East respiratory syndrome coronavi-rus (MERS-CoV) : a review. *Germs* 2019; 9: pp. 35-42.
- [36]. Zhou P., Yang XL., Wang X.G., et. al.: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: pp. 270-273.
- [37]. Sanche S., Lin YT., Xu C., et. al.: High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: pp. 1470-1477.
- [38]. Shi J., Wen Z., Zhong G., et. al.: Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science* 2020; 368: pp. 1016-1020.
- [39]. Sit THC, Brackman CJ, Ip SM et al. Infection of dogs with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020; May 14 Online ahead of print.
- [40]. Andersen K.G., Rambaut A., Lipkin W.I., et. al.: The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature* 2020; 26: pp. 450-452.
- [41]. Xiao K, Zhai J, Feng Y et al. Isolation of SARS-CoV-2 from Malayan pangolins. *Nature*. 2020 ; May 7 on line ahead of print.
- [42]. Stokes E.K., Zambrano LD., Andersen K.N., et. al.: Coronavirus disease 2019 case surveillance. United States, January 22-May 30, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: pp. 1-7.
- [43]. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic : an observational cohort study. *Lancet*. 2020 ; May 13 Online ahead of print.
- [44]. D'Amico F., Baumgart DC., Danese S., et. al.: Diarrhea during Covid-19 infection : pathogenesis, epidemiology, prevention and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: pp. 1663-1672.
- [45]. Kim J.M., Kim HM., Lee E.J., et. al.: Detection and isolation of SARS-CoV-2 in serum, urine, ans stool specimens of COVID-19 patients from the Republic of Korea. *Osong Public Health Res Perspect* 2020; 11: pp. 112-117.

- [46]. Wang L, Shen Y, Li M et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2 : a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2020; June 11 Online ahead of print.
- [47]. Shahid Z., Kalayanamitra R., McClafferty B., et. al.: Covid-19 and older adults : what we know. *J Am Geriatr Soc* 2020; 68: pp. 926-929.
- [48]. Weiss S.R., Navas-Martin S.: Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev* 2005; 69: pp. 635-664.
- [49]. Kirchdoerfer R.N., Cottrell CA., Wang N., et. al.: Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nature* 2016; 531: pp. 118-121
- [50]. Masters PS.: The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* 2006; 66: pp. 193-292.
- [51]. Shoeman D., Fielding BC.: Coronavirus envelope protein : current knowledge. *Virology* 2019; 16: pp. 69.
- [52]. Van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., et. al.: Aerosol surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382: pp. 1564-1567.
- [53]. E. De Wit, N. Van Doremalen, D. Falzarano, et V. J. Munster, « SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses », *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 14, no 8, p.523, 2016.
- [54]. Wu F., Zhao S., Yu B., et. al.: A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. 2020.
- [55] A. Wu *et al.*, « Genome composition and divergence of the novel coronavirus(2019-nCoV) originating in China », *Cell Host Microbe*, 2020.
- [56]. S. Angeletti, D. Benvenuto, M. Bianchi, M. Giovanetti, S. Pascarella, et M. Ciccozzi, « COVID-2019: The role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis », *J. Med. Virol.*, vol. 92, no 6, p. 584-588, juin 2020, doi: 10.1002/jmv.25719.
- [57]. Zhang L., Shen F.M., Chen F., Lin Z.: Lin.2020.Clin Infect Dis ctaa112
- [58]. Tang X., Wu C., Li X., et. al.: On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. 2020. *Natl Sci Rev* nwaa036.

- [59]. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., et. al.: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: pp. 270-273.
- [60]. Wang Q., Zhang Y., Wu L., Niu S., Song C., Zhang Z., et. al.: Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell* 2020;
- [61]. de Wilde A.H., Snijder E.J., Kikkert M., van Hemert M.J.: Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol* 2018; 419: pp. 1-42.
- [62]. de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J.: SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14: pp. 523-534.
- [63]. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., et. al.: SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; [S0092867420302294]
- [64]. Coutard B., Valle C., de Lamballerie X., Canard B., Seidah N.G., Decroly E.: The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* 2020; 176: pp. 104742.
- [65]. Walls A.C., Park Y.-J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Velesler D.: Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. *Cell* 2020; 181:
- [66]. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M.A., et. al.: Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020
- [67]. Wang X., Xu W., Hu G., Xia S., Sun Z., Liu Z., et. al.: SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol* 2020; pp. 1-3.
- [68]. Lauring A.S., Hodcroft E.B.: Genetic variants of SARS-CoV-2 — what do they mean?. *JAMA* 2021; 325: pp. 529-531.
- [69]. Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, Johansson MA, Brooks JT, MacNeil A, et al. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage — United States, December

29, 2020–January 12, 2021. CDC site web. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7003e2.htm> [consulté le mois mars 2021].

[70]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/26672-covid-19-mutations-variants-lignees-n501y-e484k-de-quoi-parle-t-on.html>

[71]. Emerging SARS-CoV-2 Variants. Centers for Diseases Control and Prevention. 28 janvier 2021

[72]. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant - Variant of Concern 202012/01 - Technical briefing 6, Public Health England, 13 février 2021

[73]. Disponible sur : www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---12-january-2021

[74]. Lescure F.X., Bouadma L., Nguyen D., et. al.: Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series.2020.Lancet Infect Dis S1473309920302000

[75]. Agence ontarienne de protection et de promotion de la santé (Santé publique Ontario). Les voies de transmission de la COVID-19 : ce que nous savons jusqu'à présent Toronto, ON: Imprimeur de la Reine pour l'Ontario; 2020. Version du 16 juillet 2020.

[76]. Zhou J, Otter JA, Price JR, Cimpeanu C, Garcia DM, Kinross J, et al. Investigating SARS-CoV-2 surface and air contamination in an acute healthcare setting during the peak of the COVID-19 pandemic in London. Clinical Infectious Diseases. 2020. Repéré sur : <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa905>

[77]. Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). COVID-19 : Modes de transmission et mesures de prévention et de protection contre les risques, incluant le rôle de la ventilation. Questions-réponses. 2021. Version du 13 janvier 2021. Repéré sur : <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/environnement/modes-transmission>

[78]. Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM). The Role of Orofecal Transmission: Evidence Brief July 16. 2020. disponible sur : <http://www.cebm.net/evidence-synthesis/transmission-dynamics-of-covid-19/>

- [79]. Organisation mondiale de la santé (OMS). Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. Scientific brief. 2020. Version du 9 juillet 2020. disponible sur : <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
- [80]. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ*. 2020;369:m2107. Disponible sur : <https://www.bmj.com/content/bmj/369/bmj.m2107.full.pdf>
- [81]. 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*. 2020;323(18):1848-9. Repéré sur : <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4861>
- [82]. Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). COVID-19 (SRAS-CoV-2) : Recommandations intérimaires sur les mesures de prévention en milieux de travail pour les travailleuses enceintes ou qui allaitent. 2020. Version du 17 juillet 2020. Repéré sur : <https://www.inspq.qc.ca/publications/2919-mesures-travailleuses-enceintes-allaitent-covid19>
- [83]. Hosier H, Farhadian S, Morotti R, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell K, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *Journal of Clinical Investigation*. 2020. Repéré sur : <https://www.jci.org/articles/view/139569>
- [84]. Patanè L, Morotti D, Giunta MR, Sigismondi C, Piccoli MG, Frigerio L, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019–positive mothers and neonates at birth. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2020;2(3, Supplement):100145. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589933320300896>
- [85]. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19: Physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de Médecine Interne*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003>
- [86]. Sallard E, Halloy J, Casane D, van Helden J, Decroly É. Retrouver les origines du SARS-COV-2 dans les phylogénies de coronavirus.

médecine/sciences. 2020;36(8-9):783-96. disponible sur : https://www.medecine-sciences.org/en/articles/medsci/full_html/2020/07/msc200195/msc200195.html

[87]. Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Les animaux et la COVID-19. 2020. Version du 18 janvier 2021. disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/prevention-risques/animaux-covid-19.html>

[88]. Organisation mondiale de la santé (OMS). Un variant du SARS-CoV-2 chez le vison – Danemark 2020. Version du 6 novembre 2020. disponible sur : <https://www.who.int/csr/don/06-november-2020-mink-associated-sars-cov-2-denmark/fr/>

[89]. Organisation mondiale de la santé (OMS). Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. Scientific brief. 2020. Version du 9 juillet 2020. Disponible sur : <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>

[90]. U.S. Department of Agriculture (USDA), Animal and Plant Health Inspection Service. Confirmed cases of SARS-CoV-2 in animals in the United States 2020. Version du 30 décembre 2020. Repéré sur : https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/animalhealth/sa_one_health/sars-cov-2-animals-us

[91]. Chen N., Zhou M., Dong X., et. al.: Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2019; 395: pp. e13.

[92]. Huang C., Wang Y., Li X., et. al.: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China 2020; 395: pp. 497-506.

[93]. Wang D., Hu B., Hu C., et. al.: Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Epidemiol Health* 2020; 42: pp. e2020006.

[94]. Yin Y., Wunderink R.G.: MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* 2018; 23: pp. 130-137. 395:507e13

[95]. Ryu S., Chun B.C.: An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. *Epidemiol Health* 2020; 42: pp. e2020006.

- [96]. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et. al.: Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China.2020.sous presse Feb 9
- [97]. Verity R., Okell L.C., Dorigatti I., et. al.: Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. Lancet Infect Dis 2020; pp. 30243-30247. S14733099(20)
- [98]. « Un premier cas du coronavirus chinois aux Etats-Unis près de Seattle » [archive], sur Europe 1.
- [99]. « Coronavirus: premier décès aux Etats-Unis, explosion des cas en Corée du Sud » [archive], sur www.paris-normandie.fr.
- [100]. tableau de bord du coronavirus de l'OMS (COVID-19) Repéré sur : <https://covid19.who.int/table>
- [101]. Julie Kern, « Coronavirus : comment Taïwan et la Corée du Sud ont-ils réussi à contenir l'épidémie ? » [archive], sur Futura.
- [102]. « En Chine, de sérieux doutes sur le nombre officiel de morts du coronavirus », sur L'Obs.
- [103]. « Coronavirus: 3 personnes infectées en France » [archive], sur bfmtv.com, 24 janvier 2020.
- [104]. « Covid-19 : premier décès en France » [archive], sur Franceinfo, 15 février 2020.
- [105]. « Premier décès lié au coronavirus en Espagne » [archive], sur lindependant.fr.
- [106]. « Le coronavirus circulait « inaperçu depuis des semaines » en Italie »
- [107]. « Coronavirus. L'Europe est l'« épiceutre » de la pandémie selon l'OMS »
- [108]Max Roser, Hannah Ritchie, Esteban Ortiz-Ospina et Joe Hasell, « Coronavirus Pandemic (COVID-19) », Our World in Data, 4 mars 2020
- [109]. « Egypt announces first Coronavirus infection » [archive du 15 février 2020], Egypt Today, 14 février 2020 (consulté le 14 février 2020).

- [110]. Mandi Heshmati, « Au Nigeria, le premier cas de coronavirus inquiète » [archive], sur France 24, 28 février 2020 (consulté le 3 mars 2020).
- [111]. Verity R., Okell L.C., Dorigatti I., et. al.: Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *ancet Infect Dis* 2020; 20: pp. 30243-30247. S14733099
- [112]. Finlay B.B., McFadden G.: Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cell* 2006; 124: pp. 767-782.
- [113]. Vabret N., Britton G.J., Gruber C., Hegde S., Kim J., Kuksin M., et. al.: Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity* 2020;
- [114]. Stetson D.B., Medzhitov R.: Type I interferons in host defense. *Immunity* 2006; 25: pp. 373-381.
- [115]. Commins S.P., Borish L., Steinke J.W.: Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: pp. S53-S72.
- [116]. Versteeg G.A., Bredenbeek P.J., van den Worm S.H.E., Spaan W.J.M.: Group 2 coronaviruses prevent immediate early interferon induction by protection of viral RNA from host cell recognition. *Virology* 2007; 361: pp. 18-26.
- [117]. Snijder E.J., van der Meer Y., Zevenhoven-Dobbe J., Onderwater J.J.M., van der Meulen J., Koerten H.K., et. al.: Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J Virol* 2006; 80: pp. 5927-5940.
- [118]. Hu Y., Li W., Gao T., Cui Y., Jin Y., Li P., et. al.: The severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid inhibits type I interferon production by interfering with TRIM25-mediated RIG-I ubiquitination. *J Virol* 2017; pp. 91.
- [119]. Züst R., Cervantes-Barragan L., Habjan M., Maier R., Neuman B.W., Ziebuhr J., et. al.: Ribose 2'-O-methylation provides a molecular signature for the distinction of self and non-self mRNA dependent on the RNA sensor Mda5. *Nat Immunol* 2011; 12: pp. 137-143.
- [120]. Barber G.N., STING: : infection, inflammation and cancer. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: pp. 760-770.

- [121]. Mesev E.V., LeDesma R.A., Ploss A.: Decoding type I and III interferon signalling during viral infection. *Nat Microbiol* 2019; 4: pp. 914-924.
- [122]. Devaraj S.G., Wang N., Chen Z., Chen Z., Tseng M., Barretto N., et. al.: Regulation of IRF-3-dependent innate immunity by the papain-like protease domain of the severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem* 2007; 282: pp. 32208-32221.
- [123]. Yang Y., Zhang L., Geng H., Deng Y., Huang B., Guo Y., et. al.: The structural and accessory proteins M, ORF 4a, ORF 4b, and ORF 5 of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) are potent interferon antagonists. *Protein Cell* 2013; 4: pp. 951-961.
- [124]. Minakshi R., Padhan K., Rani M., Khan N., Ahmad F., Jameel S., The S.A.R.S.: Coronavirus 3a protein causes endoplasmic reticulum stress and induces ligand-independent downregulation of the type 1 interferon receptor. *PloS One* 2009; 4: pp. e8342.
- [125]. Wathelet M.G., Orr M., Frieman M.B., Baric R.S.: Severe acute respiratory syndrome coronavirus evades antiviral signaling: role of nsp1 and rational design of an attenuated strain. *J Virol* 2007; 81: pp. 11620-11633.
- [126]. Frieman M., Ratia K., Johnston R.E., Mesecar A.D., Baric R.S.: Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease ubiquitin-like domain and catalytic domain regulate antagonism of IRF3 and NF-kappaB signaling. *J Virol* 2009; 83: pp. 6689-6705.
- [127]. Menachery V.D., Gralinski L.E., Mitchell H.D., Dinno K.H., Leist S.R., Yount B.L., et. al.: Middle East respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein 16 is necessary for interferon resistance and viral pathogenesis. *mSphere* 2017; 2: pp. e00317-e00346.
- [128]. Canton J., Fehr A.R., Fernandez-Delgado R., Gutierrez-Alvarez F.J., Sanchez-Aparicio M.T., García-Sastre A., et. al.: MERS-CoV 4b protein interferes with the NF- κ B-dependent innate immune response during infection. *PLoS Pathog* 2018; 14: pp. e1006838.
- [129]. Angeletti S., Benvenuto D., Bianchi M., Giovanetti M., Pascarella S., Ciccozzi M.: COVID-2019: the role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. *J Med Virol* 2020;

- [130]. Wang C., Liu Z., Chen Z., Huang X., Xu M., He T., et. al.: The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. *J Med Virol* 2020;
- [131]. Gordon D.E., Jang G.M., Bouhaddou M., Xu J., Obernier K., White K.M., et. al.: A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature* 2020;
- [132]. Zhou P., Tachedjian M., Wynne J.W., Boyd V., Cui J., Smith I., et. al.: Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN- α in bats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: pp. 2696-2701.
- [133]. 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* 2020; 323: pp. 1061-1069.
- [134]. Remy K.E., Brakenridge S.C., Francois B., Daix T., Deutschman C.S., Monneret G., et. al.: Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *Lancet Respir Med* 2020; pp. 0.
- [135]. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Møller R, Jordan TX, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;S0092-8674(20) doi:10.1016/j.cell.2020.04.026
- [136]. Zhou Z, Ren L, Zhang L, Zhong J, Xiao Y, Jia Z, et al. Overly Exuberant Innate Immune Response to SARS-CoV-2 Infection.(2020). Overly Exuberant Innate Immune Response to SARS-CoV-2 Infection. SSRN Electronic Journal. 10.2139/ssrn.3551623
- [137]. Hadjadj J, Nader Yatim, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Pere H, et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.19.20068015v1>. posté le 23 avril 2020 et vésité le 27 avril 2020
- [138]. 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* 2020; [S0140673620305663]

- [139]. Wang W., Ye L., Ye L., Li B., Gao B., Zeng Y., et. al.: Up-regulation of IL-6 and TNF-alpha induced by SARS-coronavirus spike protein in murine macrophages via NF-kappaB pathway. *Virus Res* 2007; 128: pp. 1-8.
- [140]. Haga S., Yamamoto N., Nakai-Murakami C., Osawa Y., Tokunaga K., Sata T., et. al.: Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: pp. 7809-7814.
- [141]. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J., et. al.: COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: pp. 1033-1034.
- [142]. Channappanavar R., Fehr A.R., Vijay R., Mack M., Zhao J., Meyerholz D.K., et. al.: Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe* 2016; 19: pp. 181-193. 1a
- [143]. Boudewijns R., Thibaut H.J., Kaptein S.J.F., Li R., Vergote V., Seldeslachts L., et. al.: STAT2 signaling as double-edged sword restricting viral dissemination but driving severe pneumonia in SARS-CoV-2 infected hamsters. *BioRxiv* 2020;
- [144]. Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J., et. al.: Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: pp. 1708-1720.
- [145]. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., et. al.: Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;
- [146]. Zheng M., Gao Y., Wang G., Song G., Liu S., Sun D., et. al.: Functional exhaustion of Antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020; 17: pp. 533-535.
- [147]. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M.A., et. al.: Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;

- [148]. Zhao J., Yuan Q., Wang H., Liu W., Liao X., Su Y., et. al.: Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020;
- [149]. To K.K.-W., Tsang O.T.-Y., Leung W.-S., Tam A.R., Wu T.-C., Lung D.C., et. al.: Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: pp. 565-574.
- [150]. 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* 2020;
- [151]. Grzelak L., Temmam S., Planchais C., Demeret C., Huon C., Guivel F., et. al.: SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors. *medRxiv* 2020;
- [152]. 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* 2020; 323: pp. 1582-1589.
- [153]. Luo F., Liao F.-L., Wang H., Tang H.-B., Yang Z.-Q., Hou W.: Evaluation of antibody-dependent enhancement of SARS-CoV infection in rhesus macaques immunized with an inactivated SARS-CoV vaccine. *Viol Sin* 2018; 33: pp. 201-204.
- [154]. Ju B., Zhang Q., Ge X., Wang R., Yu J., Shna S., et. al.: Potent human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv* 2020;
- [155]. Backer J.A., Klinkenberg D., Wallinga J.: Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill* 2020; 25:
- [156]. 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 [publié en ligne, 24 février 2020]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.2648
- [157]. Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J., et. al.: Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2002032.

- [158]. 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* 2020; 395: pp. 1054-1062.
- [159]. 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* 2020; pp. e200994.
- [160]. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy [published online ahead of print, 2020 Mar 23]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.4683. doi:10.1001/jama.2020.4683
- [161]. Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q., et. al.: The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020; 172: pp. 577-582.
- [162]. Sutton D., Fuchs K., D’Alton M., Goffman D.: Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med* 2020; 382: pp. 2163-2164.
- [163]. Annweiler C, Sacco G, Salles N et al. National French survey of COVID-19 symptoms in people aged 70 and over [published online ahead of print, 2020 Jun 18]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa792. doi:10.1093/cid/ciaa792
- [164]. Ilias I., Zabuliene L.: Hyperglycemia and the novel Covid-19 infection: Possible pathophysiologic mechanisms. *Med Hypotheses* 2020; 139: pp. 109699.
- [165]. National Health Commission of the PRC. <http://en.nhc.gov.cn/> Consulté le 12 avril 2020.
- [166]. 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* 2020; 395: pp. 1054-1062.
- [167]. Mellhammar L., Linder A., Tverring J., Christensson B., Boyd J.H., Sendi P., et. al.: NEWS2 is superior to qSOFA in detecting sepsis with organ dysfunction in the emergency department. *J Clin Med* 2019; 8: pp. 1128.

- [168]. 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* 2020; pp. e200994.
- [169]. Mo P., Xing Y., Xiao Y., Deng L., Zhao Q., Wang H., et. al.: Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;
- [170]. 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* 2020; pp. 10.
- [171]. Ye Q., Wang B., Mao J.: The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19. *J Infect* 2020; 80: pp. 607-613.
- [172]. <https://site.geht.org/app/uploads/2020/04/COVID-19-GIHP-GFHT-3-avril-final.pdf> ; consulté le 19/07/2020
- [173]. Arentz M., Yim E., Klaff L., Lokhandwala S., Riedo F.X., Chong M., et. al.: Characteristics outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020; pp. e204326.
- [174]. 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* 2020; pp. e201585.
- [175]. Doyen D., Mocerri P., Ducreux D., Dellamonica J.: Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet* 2020;
- [176]. Wang L., Li X., Chen H., Yan S., Li D., Li Y., et. al.: Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury: an analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol* 2020; pp. 1-6.
- [177]. 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* 2020; pp. e201291.
- [178]. Traore A., Pot C., Bonvin C., et. al.: Neurologie et COVID-19. *Rev Med Suisse* 2020; 16: pp. 947-949.

- [179]. Kissling S., Pruijm M.: Vue sur le COVID-19 depuis la néphrologie [COVID-19 from the nephrologist's point of view]. Rev Med Suisse 2020; 16: pp. 842-844.
- [180]. Wang D., Hu B., Hu C., et. al.: Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; 323: pp. 1061-1069.
- [181]. Disponible sur : www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/reponse_rapide_covid-19_indication_tdm_mel2.pdf ; consulté le 19/07/2020
- [182]. Hu Z., Song C., Xu C., et. al.: Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. Sci China Life Sci 2020; 63: pp. 706-711
- [183]. Avis n° 2020.0020/AC/SEAP du 6 mars 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la LAP mentionnée à l'article L. 162-1-7 du CSS, de la détection du génome du coronavirus Sars-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification. Saint-Denis-la-Plaine : HAS; 2020. www.has-sante.fr/jcms/p_3161218/fr/avis-n2020-0020/ac/seap-du-6-mars-2020-du-college-de-la-has-relatif-a-l-inscription-sur-la-lap-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-css-de-la-detection-du-genome-du-coronavirus-sars-cov-2-par-technique-de-transcription-inverse-suivie-d-une-amplification
- [184]. To K.K., Tsang O.T., Chik-Yan Yip C., et. al.: 12 February 2020. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clin Infect Dis 2020; 71: pp. 841-843.
- [185]. Avis n° 2020.047/AC/SEAP du 18 septembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de la détection du génome du virus Sars-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification (RT-PCR) sur prélèvement salivaire
- [186]. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., et. al.: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020; 579: pp. 270-273.
- [187]. Corman V.M., Landt O., Kaiser M., et. al.: Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill 2020; 25: pp. 2000045.

- [188]. Chan J.F., Yip C.C., To K.K., et. al.: Improved Molecular Diagnosis of Covid-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific Covid-19-RdRp/ Hel Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens. *J Clin Microbiol* 2020; 58: pp. e00310-e00320.
- [189]. WHO.int. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (Covid-19) in suspected human cases: interim guidance. World Health Organization; 2020. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329> consulté le 25 mars 2020.
- [190]. Wolters F., van de Bovenkamp J., van den Bosch B., et. al.: Multi-center evaluation of cepheid xpert® xpress Sars-CoV-2 point-of-care test during the Sars-CoV-2 pandemic. *J Clin Virol* 2020; 128: pp. 104426
- [191]. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O et al. Variation in FalseNegative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain ReactionBased Sars-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med.* 2020;M20-1495.
- [192]. Schrader C, Schielke A, Ellerbroek L, Johne R. PCR inhibitors - occurrence, properties and removal. *J Appl Microbiol.* 2012;113(5):1014-2
- [193]. Lambert-Niclot S., Cuffel A., Le Pape S., et. al.: Evaluation of a Rapid Diagnostic Assay for Detection of Sars-CoV-2 Antigen in Nasopharyngeal Swabs. *J Clin Microbiol* 2020; 58: pp. e00977-e00980.
- [194]. Candido DS, Claro IM, de Jesus JG, Souza WM, Moreira FRR, Dellicour S, et al. Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. *Science.* 2020;369:1255–60. doi: 10.1126/science.abd2161.
- [195]. van Dorp L, Acman M, Richard D, Shaw LP, Ford CE, Ormond L, et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol.* 2020;83:104351. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104351
- [196]. Symptomatic Sars-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. *Clin Infect Dis.* 2020:ciaa1330.
- [197]. Li G., Chen X., Xu A.: Profile of specific antibodies to the Sars-associated coronavirus. *N Engl J Med* 2003; 349: pp. 508-509.
- [198]. Zhao J, Yuan Q, Wang H et al. Antibody responses to Sars-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020:ciaa344.

- [199]. Ibarondo F.J., Fulcher J.A., Goodman-Meza D., et. al.: Rapid Decay of Anti-Sars-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: pp. 1085-1087.
- [200]. Granjean L, Saso A, Ortiz A et al. The Co-Stars Study Team. Humoral response dynamics following Infection with Sars-CoV-2. *medRxiv* 2020.07.16.20155663
- [201]. Long Q.X., Tang X.J., Shi Q.L., et. al.: Clinical and immunological assessment of asymptomatic Sars-CoV-2 infections. *Nat Med* 2020; 26: pp. 1200-1224.
- [202]. Avis n°2020.0028/AC/SEAP du 16 avril 2020 du collège de la HAS portant sur les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le virus Sars-CoV-2
- [203]. Velay A, Gallais F, Benotmane I et al. Evaluation of the performance of Sars-CoV-2 serological tools and their positioning in Covid-19 diagnostic strategies. *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115181>
- [204]. Huang A.T., Garcia-Carreras B., Hitchings M.DT., et. al.: A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun* 2020; 11: pp. 4704.
- [205]. Zheng M., Song L.: Novel antibody epitopes dominate the antigenicity of spike glycoprotein in Sars-CoV-2 compared to Sars-CoV. *Cell Mol Immunol* 2020; 17: pp. 536-538.
- [206]. Tian X., Li C., Huang A., et. al.: Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a Sars coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: pp. 382-385.
- [207]. Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie Covid-19. Rapport d'évaluation. Saint-Denis-La-Plaine. Haute Autorité de santé. 1 er mai 2020.
- [208]. Disponible sur : <https://site.geht.org/app/uploads/2020/04/COVID-19-GIHP-GFHT-3-avril-final.pdf> ; consulté le 19/07/2020

- [209]. Avis du 5 mars 2020 du Haut Comité de santé publique sur la prise en charge des cas confirmés d'infection au virus SARS-CoV-2. www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=771
- [210]. Gao J, T Zhenxue, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14(1):72-73. PMID: 32074550
- [211]. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research* 2020;30:269–271. PMID: 32020029
- [212]. Yao X, Ye F, Zhang M, 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* 2020 Mar 9. [Epub ahead of print] PMID: 32150618
- [213]. Colson P, Rolain J, Lagier J, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020. [Epub ahead of print] PMID: 32145363
- [214]. Korea Biomedical Review website: <http://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=7428>.
- [215]. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther* 2020;14:58-60. PMID: 32147628
- [216]. Gautret P, Lagier J, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Mar 20. [Epub ahead of print] PMID: 32205204
- [217]. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. 2020 DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
- [218]. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. Pre-print.. Disponible sur : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v1>
Consulté le 16 avril 2020

[219]. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. Pre-print.. Disponible sur :

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v1> consulté le 22 avril 2020

[220]. COVID-19 treatment guidelines panel. COVID-19 treatment guidelines. National Institutes of Health Web site.. Disponible sur : <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/> consulté le 22 avril 2020

[221]. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59(3):252–256. PMID: 1498565

[222]. Chen F, Chan KH, Jiang Y et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol* 2004; 31:69-75. PMID: 15288617

[223]. Yao TT, Qian JD, Zhu WY et al. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol* 2020 Feb 27. [Epub ahead of print] PMID: 32104907

[224]. Liu X, Wang XJ. Potential inhibitors for 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically proven medicines. *J Genet Genomics* 2020 Feb 13. [Epub ahead of print] PMID: 32173287

[225]. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *NEJM* 2020 Mar 18. [Epub ahead of print] PMID: 32187464

[226]. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 Mar 11. [Epub ahead of print] PMID: 32171076.

[227]. ESICM, SCCM. Surviving sepsis campaign rapid guidelines of the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (prepublication). Available on the World Wide Web at: <https://www.esicm.org/ssc-covid19-guidelines/>.

- [228]. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *MBio* 2018;9(2):1–15. PMID: 29511076
- [229]. Brown AJ, Won JJ, Graham RL, et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Research* 2019;169:1-10. PMID: 31233808
- [230]. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *New Engl J Med* 2020. [Epub ahead of print] PMID: 32275812
- [231]. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Engineering*. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
- [232]. Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID19: A Randomized Clinical Trial. Pre-print. Retrieved April 27, 2020. Available on the World Wide Web at: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
- [233]. Kadam RU, Wilson IA. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(2):206-214. doi:10.1073/pnas.1617020114
- [234]. Michael Darmon et al. Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARSCoV2. Version 2 du 10/03/2020. SRLF-SFAR-SFMU-GFRUP-SPILF
- [235]. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides - an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother* 2005;55:10-21. PMID: 15590715
- [236]. Beigelman A, Mikols CL, Gunsten SP, et al. Azithromycin attenuates airway inflammation in a mouse model of viral bronchiolitis. *Respir Res* 2010;11:90. PMID: 20591166
- [237]. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:590-615. PMID: 20610825

- [238]. Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, et al. Macrolides: from in vitro antiinflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:479-503. PMID: 22105373
- [239]. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome: a multicenter observational study. *Clin Infect Dis*. Published online June 25, 2019. doi:10.1093/cid/ciz544
- [240]. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020; 395(10223):473-475. doi:10.1016/S0140-6736(20)30317-2
- [241]. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al; Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767. doi:10.1164/rccm.201706-1172OC
- [242]. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9): e343. doi:10.1371/journal.pmed.0030343
- [243]. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *chinaXiv*. Preprint posted March 5, 2020. doi:10.12074/202003.00026
- [244]. Soo YO, Cheng Y, Wong R, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(7):676-678. doi:10.1111/j.1469-0691.2004.00956.x
- [245]. Arabi Y, Balkhy H, Hajeer AH, et al. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. *Springerplus*. 2015;4:709. doi:10.1186/s40064-015-1490-9
- [246]. Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):447-456. doi:10.1093/cid/ciq106.

[247]. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. JAMA 2020 Mar 27. [Epub ahead of print] PMID: 32219428

[248]. World Health Organization : Draft Landscape of COVID-19 Candidate Vaccines - 15 May 2020.2020. Available at: [Accessed May 18, 2020] <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

[249]. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) : Phase I, Open-Label, Dose-Ranging Study of the Safety and Immunogenicity of 2019-nCoV Vaccine (mRNA-1273) in Healthy Adults.2020. Available at: [Accessed May 18, 2020] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04283461>

[250]. Baden L.R., El Sahly H.M., Essink B., Kotloff K., Frey S., Novak R., et. al.: Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med 2021; 384: pp. 403-416.

[251]. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., et. al.: Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med 2020; 383: pp. 2603-2615.

[252]. World Health Organization : Draft Landscape of COVID-19 Candidate Vaccines - 15 May 2020.2020. Available at: [Accessed May 18, 2020] <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

[253]. Voysey M., Clemens S.A.C., Madhi S.A., Weckx L.Y., Folegatti P.M., Aley P.K., et. al.: Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet 2021; 397: pp. 99-111.

[254]. WHO statement on AstraZeneca COVID-19 vaccine safety signals 2021. Disponible sur : <https://www.who.int/news/item/17-03-2021-who-statement-on-astrazeneca-covid-19-vaccine-safety-signals> .consulté le 18 mars 2021

[255]. 10. Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine Authorized by U.S. FDA For Emergency Use | Johnson & Johnson [Internet] 2021. Content Lab U.S. disponible sur : <https://www.jnj.com/johnson-johnson-covid-19-vaccine->

[authorized-by-u-s-fda-for-emergency-usefirst-single-shot-vaccine-in-fight-against-global-pandemic](#) . Consulté le 3 mars 2021

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - < وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلتنا صحة مريضه هدفي الأول.
 - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمتا بالله.
- 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: 165

سنة: 2021

أهمية المختبر في تشخيص الإصابة بفيروس كورونا

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيد (ة): سعاد كرومي

المزاد (ة) في 18 دسمبر 1995 بأرفود - الراشيدية
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: كوفيد19، فيروس كورونا، تفاعل البوليميراز المتسلسل ذي التناسخ العكسي، الاختبار السريع، تسلسل الجينوم

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد ياسين سبخوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد أحمد كاوري

أستاذ في طب الأطفال

السيدة مريمة الشادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة