



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



Année : 2022

Thèse N : 88

# ASPECTS VIROLOGIQUES DE L'INFECTION A SARS-COV-2

## THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le:...../...../.....*

PAR

**Mr YASSINE LOURAOU**  
Né le 2 janvier 1997 à Rabat

*Pour l'obtention du diplôme  
De Docteur en Pharmacie*

**Mots clés** : COVID19, Sars-cov-2, génétique, variants.

### **Membres du Jury :**

**Monsieur Abdelkader BELMEKKI**

Professeur d'Hématologie

**Monsieur Hicham EL ANNAZ**

Professeur Agrégé de Virologie

**Professeur Rachid ABI**

Professeur de Neurochirurgie

**Professeur Rida TAGAJDADID**

Professeur Agrégé en virologie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالَ مَوْلَا

لَسْبِحَاتُكَ لَا تَعْلَمُ لَنَا  
إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ  
الْعَلِيمُ الْعَظِيمُ

صدق الله العظيم

سورة البقرة الآية: ٣٢



**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**

**ORGANISATION DÉCANALE :**

*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

**SERVICES ADMINISTRATIFS :**

*Chef du Service des Affaires Administratives*

**Mr. Abdellah KHALED**

*Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats*

**Mr. Azzeddine BOULAAJOU**

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

**Mr. Najib MOUNIR**

*Chef du service des Finances* **Mr. Rachid BENNIS**

**\*Enseignant militaire**

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

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

Médecine interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef MatOr Rabat  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pharmacologie- Dir. du C National PV Rabat

#### Décembre 1992

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

Chirurgie Générale Doyen FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doy FMPA  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique

**\*Enseignant militaire**

Pr. SENOUCI Karima

Dermatologie

### **Mars 1994**

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

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

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

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

### **Décembre 1996**

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

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Dir. HMI Mohammed V Rabat*

### **Novembre 1997**

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

Gynécologie-Obstétrique  
Ne Urologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Dir. Hôp.Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis Rabat*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale

**\*Enseignant militaire**

Pr. BENKIRANE Majid\*

Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*

Pneumo-phtisiologie

Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pédiatrie

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Chirurgie Générale

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Chirurgie Générale

Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumo-phtisiologie

Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*

Neurochirurgie

Pr. TACHINANTE Rajae

Anesthésie-Réanimation

Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia

Ne Urologie

Pr. AJANA Fatima Zohra

Gastro-Entérologie

Pr. BENAMR Said

Chirurgie Générale

Pr. CHERTI Mohammed

Cardiologie

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL HASSANI Amine

Pédiatrie - *Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat*

Pr. EL KHADER Khalid

Urologie

Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENABDELJLIL Maria

Ne Urologie

Pr. BENAMAR Loubna

Néphrologie

Pr. BENAMOR Jouda

Pneumo-phtisiologie

Pr. BENELBARHDADI Imane

Gastro-Entérologie

Pr. BENNANI Rajae

Cardiologie

Pr. BENOUACHANE Thami

Pédiatrie

Pr. BEZZA Ahmed\*

Rhumatologie

Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Anatomie

Pr. BOUMDIN El Hassane\*

Radiologie

Pr. CHAT Latifa

Radiologie

Pr. EL HIJRI Ahmed

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid

Neuro-chirurgie

Pr. EL MADHI Tarik

Chirurgie-Pédiatrique *Dir. Hôp. Enfants Rabat*

Pr. EL OUNANI Mohamed

Chirurgie Générale

Pr. ETTAIR Said

Pédiatrie –

**\*Enseignant militaire**

Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Neuro-chirurgie  
Chirurgie Générale Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D. Af Ac Est.  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **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. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie Dir. HMI Mlay Ismail-Meknès  
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  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale Dir. de l' ERPPLM

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Ne Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

**\*Enseignant militaire**

Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

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

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

### **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

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Dir. Hôp. Ibina Mar*  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie

**\*Enseignant militaire**

Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
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

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

### **Mars 2009**

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

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie

**\*Enseignant militaire**

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\*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamyia  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

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

### **Octobre 2010**

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

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

**\*Enseignant militaire**

### Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Pr. ABOUELALAA Khalil\*

Pr. BENCHEBBA Driss\*

Pr. DRISSI Mohamed\*

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL OUAZZANI Hanane\*

Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie

Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique

Anesthésie Réanimation

Traumatologie-Orthopédie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Pédiatrique

Anatomie Pathologique

### Février 2013

Pr. AHID Samir

Pr. AIT EL CADI Mina

Pr. AMRANI HANCHI Laila

Pr. AMOR Mourad

Pr. AWAB Almahdi

Pr. BELAYACHI Jihane

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain

Pr. BENCHEKROUN Laila

Pr. BENKIRANE Souad

Pr. BENSGHIR Mustapha\*

Pr. BENYAHIA Mohammed\*

Pr. BOUATIA Mustapha

Pr. BOUABID Ahmed Salim\*

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba

Pr. CHAIB Ali\*

Pr. DENDANE Tarek

Pr. DINI Nouzha\*

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali 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. ERRGUIG Laila Physiologie

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

**\*Enseignant militaire**

Pr. FIKRI Meryem  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine interne  
 Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

#### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

#### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

#### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
 Pr. BOUCHIKH Mohammed  
 Pr. EL KABBAJ Driss\*  
 Pr. FILALI Karim\*  
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
 Pr. HARDIZI Houyam  
 Pr. HASSANI Amale\*  
 Pr. HERRAK Laila

Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Thoracique  
 Néphrologie  
 Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*  
 Biochimie-Chimie  
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
 Pédiatrie  
 Pneumologie

**\*Enseignant militaire**

Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Hématologie Biologique  
Génycologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine interne  
Généologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

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.

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

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

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L

### **JUIN 2017**

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

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

**\*Enseignant militaire**

Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Chirurgie Générale  
Immunologie

## **PROFESSEURS AGREGES :**

### **JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

### **MAI 2018**

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

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

### **NOVEMBRE 2018**

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

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie—Cytogénétique

### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR Rida Allah  
Pr. BOUATTAR Tarik  
Pr. BOUFETTAL Monsef  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT Hicham\*  
Pr. BOUKHRIS Jalal\*  
Pr. CHAFRY Bouchaib\*  
Pr. CHAHDI Hafsa\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI Amal\*  
Pr. DOGHMI Nawfal\*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Géynecologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique

**\*Enseignant militaire**

Pr. EL ANNAZ Hicham*	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam*	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*	O.R.L
Pr. HJIRA Naouafal*	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed*	Médecine interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD Tarik*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine*	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

### **SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique

**\*Enseignant militaire**

Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

## 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 <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

**\*Enseignant militaire**

**PROFESSEURS HABILITES :**

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

*Mise à jour le 21/02/2022*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Affaires Administratives*

*FMPR*

**\*Enseignant militaire**



*Je dédie cette thèse à....*

*Je dédie cette thèse à toute ma famille.*

*À ma mère qui m'a inscrit au concours de pharmacie et qui m'a soutenue durant toutes ces années. Tu as toujours été un exemple de persévérance et de motivation et tu m'as transmis l'amour à la science, à la recherche et aux études.*

*À mon père qui m'a toujours épaulé même dans les moments les plus difficiles et a toujours su trouver les bons mots.*

*À mon frère Youssef qui a toujours su se montrer présent quand il le fallait.*

*À mes grands-parents, vous êtes partis beaucoup trop tôt, j'aurais souhaité que vous soyez à côté de moi dans cette étape cruciale de ma vie. J'espère que vous me regardez de là-haut et que vous êtes fiers de moi.*

*À mes meilleurs amis d'enfance : Zineb, Adam, Elias, Ismael, Waail et Walid. Malgré la distance qui nous sépare vous aurez toujours une grande place au fond de mon cœur. J'espère qu'on restera toujours unis.*

*À mes confrères et amis de la faculté qui m'ont bien accueilli avec franchise et gentillesse. J'ai eu la chance de trouver une deuxième famille à vos côtés.*

# *Remerciements*



Au président du jury monsieur le professeur Abdelkader BELMEKKI  
(Professeur d'Hématologie)

C'est un grand honneur de pouvoir compter parmi vous. Votre sérieux et votre rigueur dans votre profession ne font aucun doute et sont reconnues par vos confrères et par ailleurs, ils ont engendré en nous un grand émerveillement.

Au rapporteur de thèse monsieur le professeur Hicham EL ANNAZ  
(Professeur Agrégé de Virologie)

Je vous remercie pour vos conseils si précieux, pour vos efforts qui ont permis l'aboutissement de cette thèse. Vous m'avez soutenu dans toutes les phases d'élaboration de cette recherche.

Au juge de thèse monsieur le professeur Rachid ABI  
(Professeur de Neurochirurgie)

C'est un privilège de vous avoir comme jury de thèse. Je voudrais vous témoigner ma grande admiration pour votre travail durant toutes ces années.

Au juge de thèse monsieur le professeur Rida TAGAJDADID  
(Professeur Agrégé de Virologie)

Je suis très honoré de pouvoir compter parmi vous pour juger cette thèse. Votre sérieux et vos qualités humaines sont exemplaires. Je voudrais vous exprimer ma profonde reconnaissance.



# Liste des abréviations, figures et tableaux



## LISTE DES ABREVIATIONS

**ARNm** : ARN MESSAGER

**RT-PCR** : Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

**SARS-CoV-1** : Virus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère 1

**SARS-CoV-1** : Virus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère 2

**MERS-CoV** : Virus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient

**COVID-19** : Maladie à coronavirus 2019

**ORF** : Cadres de lecture ouverts

**NSP** : Protéines non structurales

**ACE2** : enzyme de conversion de l'angiotensine

**CRT** : complexe réplique-transcriptase

**RdRp** : l'ARN polymérase ou réplique ARN-dépendante

**Protéine S** : glycoprotéine de pointe ou Spike ou Spicule

**Protéine E** : protéine de l'enveloppe.

**Protéine M** : protéine de la membrane.

**Protéine HE** : protéine hémagglutinine estérase (protéine accessoire).

**Protéine N** : Nucléoprotéine

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**TMPRSS2**: Transmembrane serine protease 2

**Pp1a**: Polyprotéine 1a

**Pp1ab**: Polyprotéine 1ab

**IgA**: Immunoglobuline A

**IgM**: Immunoglobuline

**IgG**: Immunoglobuline

**IL6** : Interleukine 6

**TDM**: Tomodensitométrie

**L'essai RECOVERY:** Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy

**HBPM:** Héparine de bas poids moléculaire

**EHPAD:** établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Gènes exprimés par SRAS-COV-2 [9].	9
Tableau 2 : Variants préoccupants (variants of concern ou VOC) du Sars-cov-2 [305].	16
Tableau 3 : Variants d'intérêt sous surveillance (variants of interest ou VOI) du Sars-cov-2 [305].	17
Tableau 4 : Récapitulatif de divers variants du Sars-cov-2.	49
Tableau 5 : Risque de transmission du SARS-CoV-2 par des personnes asymptomatiques dans différentes situations. En vert : risque faible. En orange : risque modéré. En rouge : risque fort [40].	56
Tableau 6 : Fréquence des signes cliniques principaux [94].	68
Tableau 7 : Fréquence des signes cliniques secondaires [94].	69
Tableau 8 : Fréquence des principales complications provoquée par la Covid-19 [114].	73
Tableau 9 : Mécanismes de la tempête cytokinique et complications de l'infection à Sars-Cov-2 [115].	75
Tableau 10 : Sources de faux positifs et de faux négatifs lors de la réalisation de tests PCR [128].	79
Tableau 11 : Caractéristiques biologiques de l'infection à Sars-cov-2 symptomatiques [50][132][143].	83
Tableau 12 : Prévention et traitement des complications thrombotiques en milieu hospitalier en cas d'infection par la Covid-19 [175].	94
Tableau 13 : Différents vaccins approuvés contre la Covid-19 au 23 mai 2021 [218].	98
Tableau 14 : Efficacité des vaccins contre la souche britannique B.1.1.7 [218].	102
Tableau 15 : Efficacité des vaccins contre la souche sud-africaine B.1.351 [218].	102
Tableau 16 : Récapitulatif des principaux vaccins développés pour la lutte contre la Covid-19 [218].	106

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Arbre phylogénétique montrant les relations entre les différents genres de la famille des Coronaviridae : Alpha (Alpha-CoV), Beta (Beta-CoV), Gamma (Gamma-CoV) et Delta (Delta-CoV) coronavirus [17].	5
<b>Figure 2</b> : SRAS-CoV-2 vu au microscope électronique [300].	6
<b>Figure 3</b> : Schéma 3D du Sars-cov-2. La figure dévoile la structure du virion dont un ARN simple-brin de 29 903 nucléotides [301].	7
<b>Figure 4</b> : Représentation de la structure interne et du génome du virion [17].	8
<b>Figure 5</b> : Organisation du génome de SARS-CoV-2 souche Wuhan-Hu-1 (GenBank MN908947, 29903 nts) [302].	8
<b>Figure 6</b> : Représentation du péplomère, glycoprotéine du SARS-CoV-2, formant la protéine S [303].	10
<b>Figure 7</b> : Représentation de la fixation de la protéine Spike à l'ACE 2 [23].	12
<b>Figure 8</b> : Représentation de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule, principalement le pneumocyte de type 2, et de son cycle de réplication [23].	14
<b>Figure 9</b> : Cycle de réplication virale du sars-cov-2 [17].	14
<b>Figure 10</b> : Cycle de réplication virale du sars-cov-2 [304].	15
<b>Figure 11</b> : Répartition à l'échelle mondiale du variant B.1.1.7 au 25 mars 2021 [306].	18
<b>Figure 12</b> : Évolution de la dissémination du variant Beta au cours du temps [306].	18
<b>Figure 13</b> : Mutations d'acides aminés du variant Alpha représentées sur une carte du génome du SRAS-CoV-2, avec un accent porté sur la protéine de pointe [333].	19
<b>Figure 14</b> : répartition à l'échelle mondiale des cas confirmés du variant sud-africain B.1.351 au 25 juin 2021 [307].	21
<b>Figure 15</b> : Évolution de la dissémination du variant Beta au cours du temps [307].	22
<b>Figure 16</b> : Mutations d'acides aminés du variant Beta représentées sur une carte du génome du SRAS-CoV-2, avec un accent porté sur la protéine de pointe [333].	22
<b>Figure 17</b> : répartition à l'échelle mondiale des séquences du variant brésilien B.1.351 au 21 avril 2021 [308].	25
<b>Figure 18</b> : pays avec des cas confirmés de variant P.1 au 4 avril 2021 [308].	25
<b>Figure 19</b> : Évolution de la dissémination du variant Gamma au cours du temps.	26
<b>Figure 20</b> : Mutations d'acides aminés du variant Gamma représentées sur une carte du génome du SRAS-CoV-2, avec un accent porté sur la protéine de pointe [333].	27
<b>Figure 21</b> : Répartition à l'échelle mondiale des séquences du variant Delta indien B.1.617.2 au 21 avril 2021 [309].	29
<b>Figure 22</b> : Évolution de la dissémination du variant Delta au cours du temps [309].	30
<b>Figure 23</b> : Schématisation des pays ayant séquencé le variant Delta indien B.1.617.2 au 21 avril 2021 [309].	30
<b>Figure 24</b> : Mutations d'acides aminés du variant Delta représentées sur une carte du génome du SRAS-CoV-2, avec un accent porté sur la protéine de pointe [333].	31

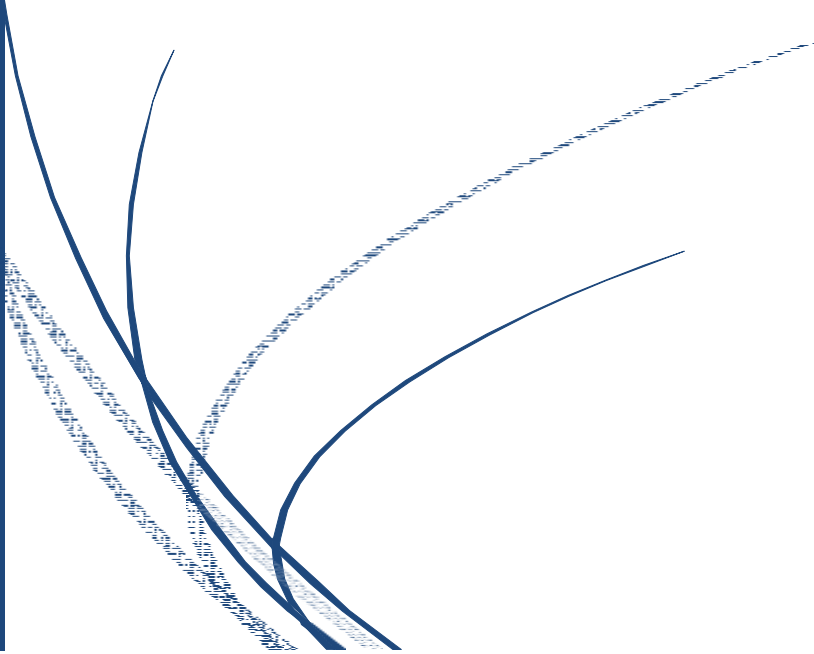
<b>Figure 25</b> : Proportion par municipalité (A) d'élevages de visons présentant le variant danois et (B) prévalence de la COVID-19 enregistrée auprès de personnes identifiées comme ayant un lien avec des élevages de visons, Danemark, 10 août-29 novembre 2020 [298].	35
<b>Figure 26</b> : Mutations d'acides aminés du variant B.1.1.298 Cluster 5 représentées sur une carte du génome du SRAS-CoV-2, avec un accent porté sur la protéine de pointe [333].	36
<b>Figure 27</b> : répartition à l'échelle mondiale du variant B.1.525 au 21 juin 2021 [310].	37
<b>Figure 28</b> : �volution de la dissémination du variant Eta au cours du temps.	38
<b>Figure 29</b> : Mutations d'acides aminés du variant Eta représentées sur une carte du génome du SRAS-CoV-2, avec un accent porté sur la protéine de pointe [333].	38
<b>Figure 30</b> : Fréquence du variant B.1.525 à l'échelle mondiale au 15 février 2021 [310].	38
<b>Figure 31</b> : répartition à l'échelle mondiale du variant californien B.1.429 en avril 2021.	39
<b>Figure 32</b> : schématisation des pays ayant séquencé le variant californien B.1.429 en avril 2021.	40
<b>Figure 33</b> : Mutations d'acides aminés du variant Epsilon représentées sur une carte du génome du SRAS-CoV-2, avec un accent porté sur la protéine de pointe [333].	40
<b>Figure 34</b> : répartition à l'échelle mondiale du variant Theta philippin P.3 en avril 2021.	41
<b>Figure 35</b> : Mutations d'acides aminés du variant Theta représentées sur une carte du génome du SRAS-CoV-2, avec un accent porté sur la protéine de pointe [333].	41
<b>Figure 36</b> : schématisation des pays ayant séquencé le variant Theta philippin P.3 en avril 2021.	42
<b>Figure 37</b> : Mutations d'acides aminés du variant Zeta représentées sur une carte du génome du SRAS-CoV-2, avec un accent porté sur la protéine de pointe [333].	43
<b>Figure 38</b> : répartition à l'échelle mondiale du variant Iota B.1.526 en juin 2021.	44
<b>Figure 39</b> : Mutations d'acides aminés du variant Iota représentées sur une carte du génome du SRAS-CoV-2, avec un accent porté sur la protéine de pointe [333].	44
<b>Figure 40</b> : répartition à l'échelle mondiale du variant Kappa indien B.1.617.1 en juin 2021 [334].	45
<b>Figure 41</b> : Mutations d'acides aminés du variant Kappa représentées sur une carte du génome du SRAS-CoV-2, avec un accent porté sur la protéine de pointe [333].	45
<b>Figure 42</b> : Les principaux réservoirs et le mode de transmission des coronavirus. Les réservoirs supposés du SRAS-CoV-2 sont entourés en rouge ; uniquement les coronavirus $\alpha$ et $\beta$ ont la faculté de contaminer les humains, la consommation d'un animal malade comme nourriture est la plus importante source de transmission du virus des animaux à l'homme et, du fait d'un rapprochement avec un sujet malade, le virus est alors transmis à des individus en bonne santé. La flèche noire en pointillés signale la probable transmission du virus depuis la chauve-souris, alors que la flèche noire pleine indique une transmission avérée [41].	51
<b>Figure 43</b> : Transmission aérienne de la COVID-19. L'atomisation humaine des virus résulte de la toux ou de l'éternuement d'une personne infectée, produisant des gouttelettes contenant le virus ( $>5 \mu\text{m}$ ) et des aérosols ( $<5 \mu\text{m}$ ). La transmission des virus d'une personne à l'autre se fait par contact direct/indirect et par la voie des aérosols ou des gouttelettes. Les grosses gouttelettes se déposent principalement dans l'air pour provoquer une contamination de la	

personne ou de l'objet, tandis que les aérosols sont efficacement dispersés dans l'air. Les transmissions directes et aéroportées se produisent respectivement à courte distance et à longue distance/temps. Les virus aéroportés inhalés se déposent directement dans les voies respiratoires humaines [299].	53
<b>Figure 44</b> : Transmission aérienne du SARS-CoV-2. 1) Après avoir toussé, éternué, crié et même après avoir parlé, de grosses gouttelettes (vertes) tombent sur le sol autour du jeune homme. 2) En outre, les aérosols (rouge) sont transportés par les courants d'air sur de plus longues distances [335].	53
<b>Figure 45</b> : Durée d'incubation et de contagiosité du Sras-cov-2 [40].	58
<b>Figure 46</b> : Mécanismes suspectées de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2 [17].	61
<b>Figure 47</b> : Tropisme et lésions multiviscérales dans le cadre de l'infection par le SRAS-CoV-2 [17].	61
<b>Figure 48</b> : Mécanismes proposés de la coagulopathie de la COVID-19 [17].	64
<b>Figure 49</b> : Symptômes et manifestations observés lors de la COVID-19 [94].	70
<b>Figure 50</b> : Cinétique des anticorps IgG/IgM du SRAS-CoV-2 [142].	81
<b>Figure 51</b> : images de condensation avec verre dépoli, bilatérales, prédominant en périphérie chez un patient positif à la Covid-19 (TDM) [93].	84
<b>Figure 52</b> : Image de nodule excavé évoquant un abcès chez un malade négatif à la COVID-19 (TDM) [93].	85
<b>Figure 53</b> : Radiographie de thorax : pneumopathie alvéolo- interstitielle bilatérale prédominant aux bases chez un COVID + [93].	85
Figure 54 : Échographie thoracique : image du rideau avec atténuation des lignes A avec larges lignes B [93].	86
<b>Figure 55</b> : Schéma conceptuel montrant trois types de vaccins pour la production de protéines SARS-CoV-2 afin de déclencher une réponse immunitaire : (1) vaccin à ARN, (2) vaccin à sous-unité, (3) vaccin à vecteur viral [344].	99
<b>Figure 56</b> : Part des personnes ayant reçu au moins une dose de vaccin contre la COVID-19 par pays au 3 juillet 2021 [345].	103
<b>Figure 57</b> : Nombre de doses de vaccins contre la Covid-19 administrées au Maroc. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data +Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [350].	105
<b>Figure 58</b> : Comparaison des décès journaliers en Italie, Etats-Unis, Espagne, Chine par millions d'habitants. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data +Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [346].	110
<b>Figure 59</b> : Comparaison des décès journaliers au Japan, Corée du Sud, Taiwan et Vietnam par millions d'habitants. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data +Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [346].	111
<b>Figure 60</b> : Décès journaliers en Italie par millions d'habitants. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data +Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [346].	112

<b>Figure 61</b> : Comparaison des décès journaliers au Royaume-Uni, Iran, Etats-Unis et Brésil par millions d’habitants. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data +Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [346].	113
<b>Figure 62</b> : Décès journaliers en France par millions d’habitants. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data +Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [346].	115
<b>Figure 63</b> : Décès journaliers en Allemagne par millions d’habitants. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data +Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [346].	116
<b>Figure 64</b> : Comparaison des décès journaliers dans les pays scandinaves par millions d’habitants (Suède, Norvège, Finlande, Danemark). Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data +Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [346].	117
<b>Figure 65</b> : Comparaison des décès journaliers dans les pays d’Amérique du Sud par millions d’habitants (Brésil, Mexique, Costa Rica, Cuba). Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data +Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [346].	119
<b>Figure 66</b> : Comparaison des nouveaux cas de contaminations journaliers en Australie et Nouvelle-Zélande par millions d’habitants. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data +Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [347].	120
<b>Figure 67</b> : Comparaison des nouveaux cas de contaminations journaliers en Afrique du Sud, Kenya, Maroc et Algérie par millions d’habitants. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data +Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [347].	122
<b>Figure 68</b> : Nombre de décès journaliers dans les pays d’Afrique du Nord (Maroc, Algérie, Tunisie, Egypt). Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data +Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [346].	124
<b>Figure 69</b> : Nombre de décès journaliers au Maroc, en Espagne, en Italie et en France. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data +Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [346].	126
<b>Figure 70</b> : Nombre de contaminations journalières au Maroc et en Algérie. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data +Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [347].	127
<b>Figure 71</b> : Nombre de décès journaliers dans les pays d’Afrique du Nord (Maroc, Algérie, Tunisie, Egypt). Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data +Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [346].	128
<b>Figure 72</b> : Comparaison du taux de létalité du Maroc, de la France, de l’Espagne, de l’Allemagne et de l’Italie. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data +Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [348].	130
<b>Figure 73</b> : Comparaison du taux de reproduction R0 du Maroc, de la France, de l’Italie et de l’Espagne. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data +Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [349].	131



# SOMMAIRE



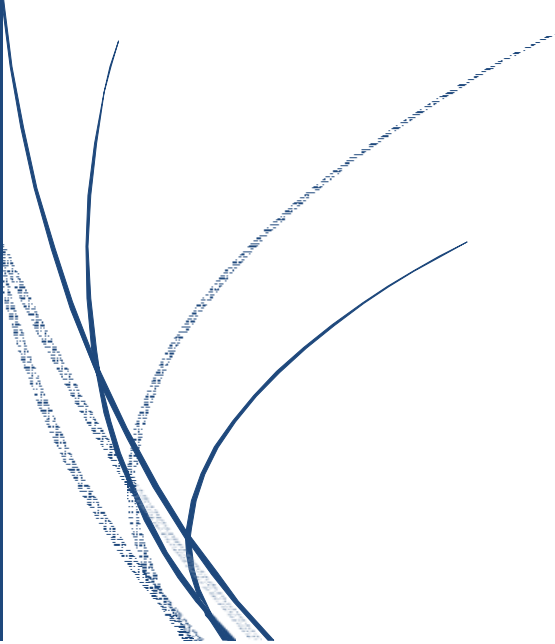
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>1. ASPECTS VIROLOGIQUES DU SARS-CoV-2</b> .....	<b>4</b>
<b>1.1 Caractéristiques Taxonomiques</b> :.....	<b>4</b>
<b>1.2 Structure</b> .....	<b>6</b>
<b>1.3 Génome</b> .....	<b>7</b>
<b>1.4 Caractéristiques protéiques</b> .....	<b>10</b>
<b>1.5 Cycle de réplication virale</b> .....	<b>11</b>
1.5.1 Attachement, endocytose et fusion : .....	11
1.5.2 Traduction , transcription, transport, assemblage et libération des Virions.....	13
<b>1.6 Variabilité génétique</b> .....	<b>15</b>
1.6.1 Le variant Alpha anglais B.1.1.7 .....	17
1.6.2 Le variant Beta sud-africain B.1.351 .....	21
1.6.3 Le variant Gamma brésilien P.1.....	24
1.6.4 Le variant Delta indien B.1.617.2.....	29
1.6.5 Le variant Omicron sud-africain B.1.1.529 .....	33
1.6.6 Autres variants .....	34
1.6.7 Les mutations les plus importantes .....	46
<b>2. EPIDÉMIOLOGIE</b> .....	<b>50</b>
<b>2.1 Réservoir</b> : .....	<b>50</b>
<b>2.2 Transmission</b> :.....	<b>51</b>
<b>2.3 Durée d'incubation et de contagiosité</b> .....	<b>56</b>
<b>2.4 Taux de reproduction (R0)</b> .....	<b>58</b>
<b>3. PATHOGÉNIE</b> .....	<b>59</b>
<b>3.1 Immunopathologie</b> .....	<b>59</b>
<b>3.2 Physiopathologie</b> .....	<b>61</b>
3.2.1. Tropisme respiratoire et lésions pulmonaires .....	61
3.2.2. Tropisme et lésions du tube digestif .....	62
3.2.3. Invasion des hépatocytes et lésions hépatiques .....	62
3.2.4. Neuro-invasion et lésions neurologiques .....	62
3.2.5. Tropisme rénal et néphropathie .....	63
3.2.6. Tropisme cardiaque et troubles cardiologiques .....	63
3.2.7. Dommage endothélial .....	64
3.2.8. Divers tropismes .....	65

<b>3.2 Facteurs de prédisposition.....</b>	<b>65</b>
<b>4. ASPECTS CLINIQUES .....</b>	<b>67</b>
<b>4.1 Classification clinique et critères de gravité.....</b>	<b>67</b>
<b>4.2 Principaux signes cliniques : .....</b>	<b>68</b>
<b>4.3 Complications.....</b>	<b>72</b>
<b>4.4 Pronostic .....</b>	<b>76</b>
<b>5. TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC .....</b>	<b>77</b>
<b>5.1 Diagnostic virologique.....</b>	<b>77</b>
5.1.1 Étape pré-analytique : Prélèvement et transport .....	77
5.1.2 RT-PCR .....	78
5.1.3 Tests antigéniques .....	79
5.1.4 Sérologie .....	80
5.1.5 Examens biologiques .....	82
<b>5.2 Diagnostic radiologique.....</b>	<b>84</b>
5.2.1 La tomodensitométrie (TDM) .....	84
5.2.2 Radiographie de thorax : .....	85
5.2.3 L'échographie pulmonaire :.....	86
<b>6. TRAITEMENT.....</b>	<b>87</b>
<b>6.1 Traitement symptomatique pour les formes bénignes: .....</b>	<b>87</b>
<b>6.2 Traitement de support : .....</b>	<b>87</b>
6.2.1 Hydroxychloroquine/Chloroquine .....	88
6.2.2 Azithromycine .....	88
6.2.3 Lopinavir / Ritonavir .....	89
6.2.4 Dexaméthasone .....	90
6.2.5 Vitamine C .....	90
6.2.6 Vitamine D .....	91
6.2.7 Zinc .....	91
6.2.8 Aspirine.....	92
6.2.9 Héparine de bas poids moléculaire (enoxaparine sodique).....	93
6.2.10 Tocilizumab .....	94
<b>7. PRÉVENTION .....</b>	<b>96</b>
<b>7.1 Mesures non spécifiques :.....</b>	<b>96</b>
<b>7.2 Mesures spécifiques (vaccination) : .....</b>	<b>97</b>
7.2.1 Les différents types de vaccins :.....	98
7.2.2 Efficacité contre les nouveaux variants .....	101
7.2.3 Effets indésirables des vaccins .....	103

<b>8. COMPARAISON DES DIFFÉRENTS MODÈLES DE GESTION DE LA PANDÉMIE</b>	<b>107</b>
<b>8.1 Évolution naturelle d'une pandémie</b>	<b>107</b>
<b>8.2 Aspects particuliers de la pandémie</b>	<b>108</b>
8.2.1 Premier foyer épidémique (Chine)	109
8.2.2 Bonne gestion (Taiwan, Vietnam, Japon, Corée du Sud et Singapour)	110
8.2.3 Surprise ou manque de planification (Italie)	111
8.2.4 Réticence ou déni à faire face à la crise sanitaire (Royaume-Uni, Iran, États-Unis et Brésil)	112
8.2.5 Préparation mitigée (France)	114
8.2.6 Excellente préparation (Allemagne)	115
8.2.7 L'immunité collective? Est-ce un choix judicieux ? (Suède)	116
8.2.8 Début décalé, puis répercussions considérables (Amérique du Sud)	117
8.2.9 Superbe isolement et endiguement de la pandémie (Nouvelle-Zélande et Australie)	119
8.2.10 Issue inconnu (Afrique)	120
<b>8.3. Analyse des indicateurs épidémiologiques</b>	<b>122</b>
8.3.1 Prévalence de la Covid-19	123
8.3.2 Personnes infectées par le SRAS-CoV-2 :	123
8.3.3 Nombre d'admission à l'hôpital et de patients traités dans des unités de soins intensifs (USI)	124
8.3.4 Mortalité due à la Covid-19	125
8.3.5 Comparaison entre les différents pays	126
8.3.6 Différence entre taux de létalité et taux de reproduction	129
8.3.7 Inquiétude sur la progression de la pandémie	131
<i>Conclusion</i>	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
<i>Résumés</i>	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
<b>Annexe</b>	<b>132</b>



# INTRODUCTION



Le SARS-CoV-2 est un virus de la famille des coronavirus qui est responsable de l'émergence de la pandémie de la Covid-19. En effet, cette virose est une zoonose qui engendre une infection respiratoire aiguë hautement contagieuse. Ce coronavirus fortement infectieux a été mis en évidence pour la première fois en décembre 2019 dans la ville de Wuhan en Chine [1].

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN monocaténaire de polarité positive du groupe IV de la classification Baltimore. Le SARS-CoV-2 est un nouveau représentant du genre des bêtacoronavirus, qui inclut aussi le virus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-1), le virus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) [2].

Il présente une forte similarité génétique par rapport aux coronavirus des chauves-souris. Néanmoins, l'origine du SARS-CoV-2 est mal connue. Cette acclimatation à l'humain serait le fruit d'un passage direct des chauves-souris vers notre espèce, d'un transfert incluant un hôte intermédiaire ou d'expériences menées dans un laboratoire [40][41].

Le SARS-CoV-2 se propage par les micro-gouttelettes respiratoires et aérosols rejetées par la bouche et le nez lorsqu'on parle, crie, chante, tousse ou éternue et présente un tropisme surtout envers le système respiratoire supérieur (nez, trachée) et inférieur (bronches, poumons). L'infection peut être transmise par des porteurs asymptomatiques, présymptomatiques et symptomatiques. Le virus pénètre dans les cellules humaines en se liant à une protéine membranaire qui régule le système rénine-angiotensine (enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2)) [17].

Les symptômes de la COVID-19 sont variables, mais comprennent souvent de la fièvre, de la toux, des maux de tête, de la fatigue, des difficultés respiratoires et une perte de l'odorat et du goût. Dans les formes cliniques les plus sévères, l'avènement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë peut engendrer le décès, surtout chez les sujets fragiles à cause de leur âge ou en cas de comorbidités. Une autre complication pouvant être fatal est une réaction disproportionnée de l'immunité innée (choc cytokinique). Certaines personnes continuent à ressentir une série d'effets (COVID long) pendant des mois après la guérison [47].

Plusieurs méthodes de test ont été développées pour dépister le virus. La méthode de diagnostic gold standard consiste à détecter l'acide nucléique viral par la reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) [47].

A l'heure actuelle, bien que des recherches soient actuellement menées pour mettre au point des médicaments qui inhibent le virus et plusieurs vaccins contre ce virus ont été homologués et administrés dans divers pays, lesquels ont depuis lancé des campagnes de vaccination de masse, la prise en charge reste symptomatique. Par conséquent, la COVID-19 représente toujours un problème de santé publique majeur. Par ailleurs, le risque de l'apparition de nouveaux variants reste un sujet constant d'inquiétude [47].

Les mesures préventives comprennent la distanciation physique ou sociale, la mise en quarantaine, la ventilation des espaces intérieurs, le lavage des mains et l'éloignement des mains non lavées du visage et bien entendu la vaccination. Le port du masque a été recommandé dans les lieux publics pour minimiser le risque de transmission [47].

A l'échelle planétaire, l'Institut John Hopkins a enregistré depuis le début de la pandémie 184 359 115 cas confirmés accompagnés de 3 987 555 décès au 6 juin 2021 [351]. Rien qu'au Maroc, selon les chiffres du ministère de la Santé, on dénombre 534 777 personnes infectées et 9 329 décès à la même date [352].

La présente thèse est une revue de littérature rétrospective réalisée entre décembre 2020 et juillet 2021 dont l'objectif est de :

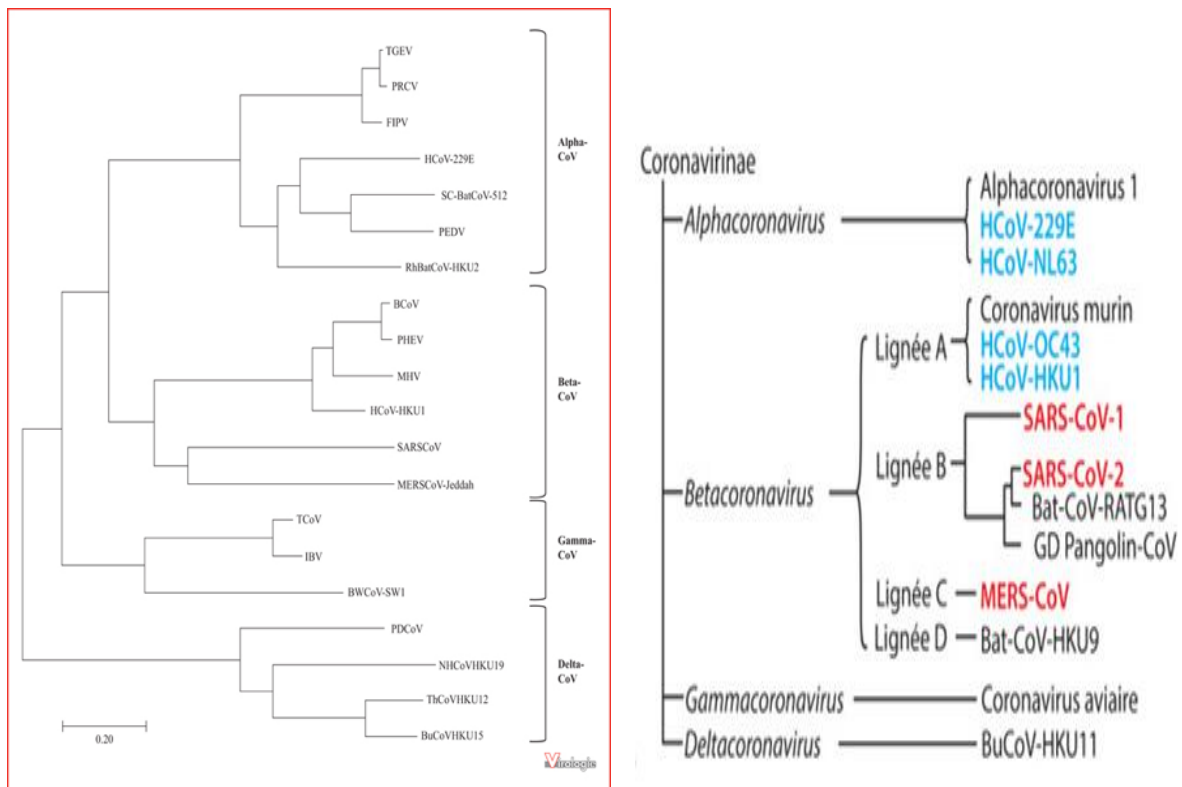
- Décrire les aspects virologiques de l'infection à SARS-CoV-2 en rappelant sa structure son génome et sa variabilité génétique responsable de l'émergence de nouveaux variants et leurs épidémiologies.
- Décrire les caractéristiques épidémiologiques, pathogéniques et cliniques de l'infection à SARS-CoV-2.
- Evoquer les différentes méthodes de diagnostic virologique et l'arsenal thérapeutique utilisés au Maroc.
- Décrire les différents vaccins homologués et utilisés pour la lutte et la prévention contre la COVID-19.
- Comparer les différents modèles de gestion de la pandémie au niveau mondial avec une analyse des indicateurs épidémiologiques employés durant cette pandémie.

# 1. ASPECTS VIROLOGIQUES DU SARS-CoV-2

## 1.1 Caractéristiques Taxonomiques :

La famille des Coronaviridae, qui provoque des infections respiratoires et digestives touchant de multiples mammifères et oiseaux, comprend quatre genres, alpha, bêta, delta et gammacoronavirus, de même que divers sous-genres et espèces. Avant la survenue de la pandémie provoquée par le SRAS-CoV-2, six Coronavirus étaient considérés comme responsables de maladies humaines : deux alphacoronavirus (HCoV-NL63, HCoV-229E) et quatre bêtacoronavirus (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV-1, MERS-CoV). En 2020, une analyse phylogénétique des génomes des coronavirus a conclu que le SRAS-CoV-2 était un nouveau représentant du genre des bêtacoronavirus, qui inclut aussi le virus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-1), le virus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), les coronavirus associés au SRAS chez la chauve-souris (SARSr-CoV), sans oublier les autres coronavirus répertoriés chez l'homme et de nombreux animaux. La transmission intra- et inter-espèces des Coronavirus et les capacités de recombinaison génétique participent à l'apparition de nouvelles variétés dans cette famille.

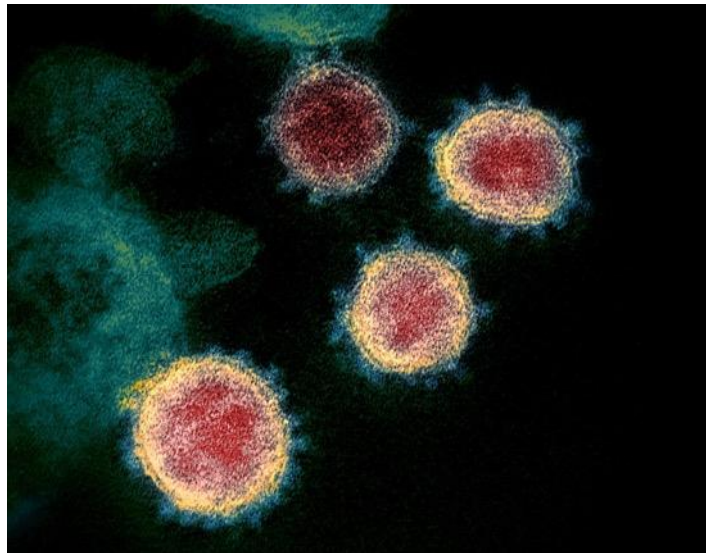
Le SARS-CoV-2 est taxonomiquement apparenté au sous-genre du virus Sarbeco avec le SARS-CoV-1 et celui des chauves-souris (type SARS). Le séquençage du génome a fait ressortir que le SARS-CoV-2 avait une forte parenté avec les bêtacoronavirus décelés chez les chauves-souris, tout en étant différent du SRAS-CoV-1 [1][2].



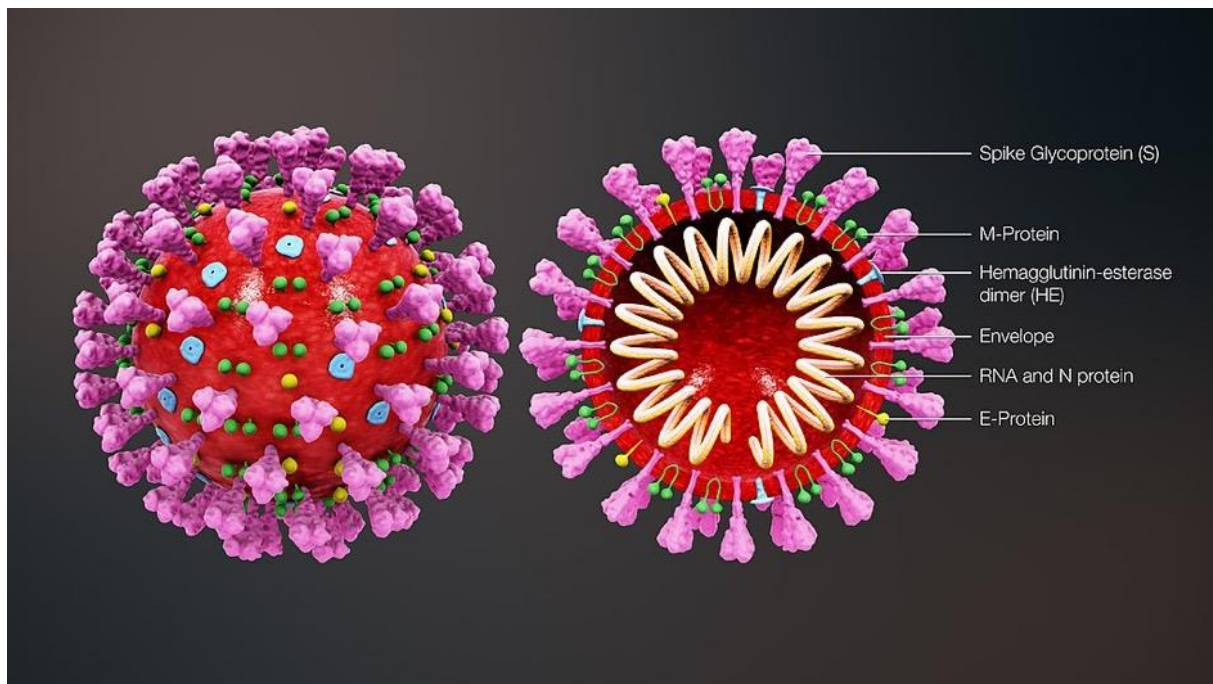
**Figure 1 :** Arbre phylogénétique montrant les relations entre les différents genres de la famille des Coronaviridae : Alpha (Alpha-CoV), Beta (Beta-CoV), Gamma (Gamma-CoV) et Delta (Delta-CoV) coronavirus [17].

## 1.2 Structure

Le Sars-cov-2 est un virus enveloppé, à peu près sphérique, présentant un diamètre de 60 à 220 nm, faisant de ce dernier un virus de grande taille. Le génome du virus est constitué d'un acide ribonucléique (ARN) de polarité positive (qui peut être directement traduit en protéine), simple brin ou monocaténaire avec 29903 nucléotides et non segmenté. Cette molécule d'ARN d'environ 30 kb code pour 7 à 10 protéines. De l'extérieur vers l'intérieur, le virus est composé de la glycoprotéine Spike (S) (qui lui confère son allure de couronne en microscopie électronique), de l'enveloppe, de la membrane et de la nucléocapside. Cette dernière est icosaédrique à symétrie cubique et renferme le génome [3][4].



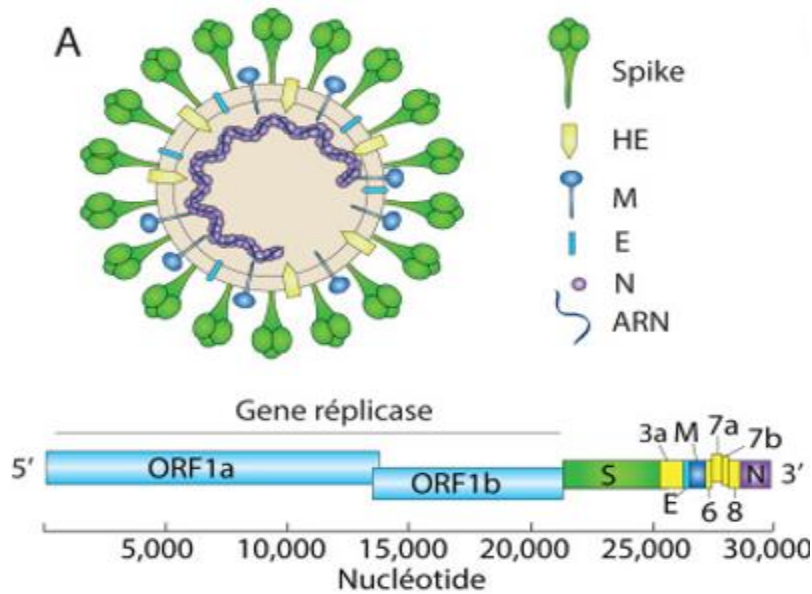
*Figure 2 : SRAS-CoV-2 vu au microscope électronique [300].*



*Figure 3 : Schéma 3D du Sars-cov-2. La figure dévoile la structure du virion dont un ARN simple-brin de 29 903 nucléotides[301].*

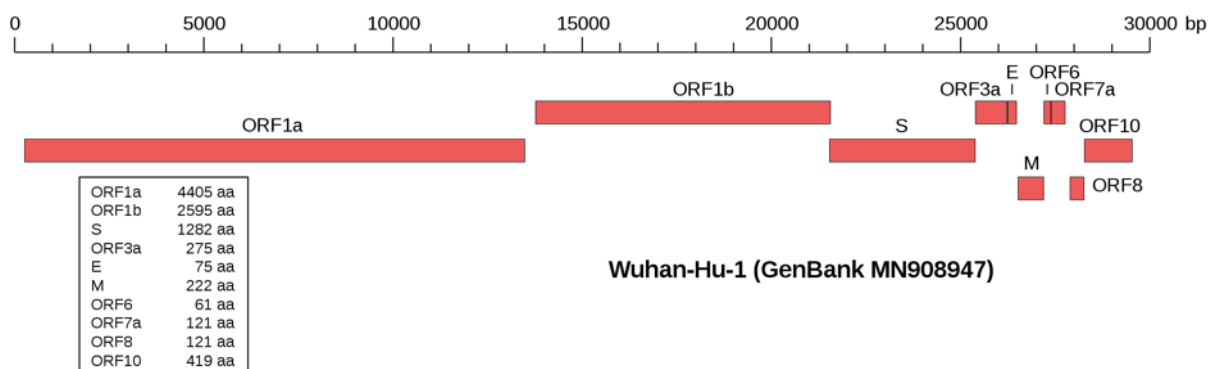
### 1.3 Génome

Le génome des Coronavirus présente un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF). Les deux tiers de l'ARN viral se situent essentiellement dans le premier ORF (ORF1a/b), permet de traduire deux polyprotéines, pp1a et pp1b, et sert à coder 16 protéines non structurales (NSP), alors que les autres ORF sont chargés de coder des protéines structurales et accessoires. L'autre partie du génome du virus code quatre protéines structurales fondamentales, dont la glycoprotéine (S), la protéine d'enveloppe (E), la protéine de matrice (M) et la protéine de nucléocapside (N), mais également diverses protéines accessoires qui perturbent la réponse immunitaire de l'hôte [3][5].



**Figure 4 :** Représentation de la structure interne et du génome du virion [17].

Les recherches de Wu et al. ont révélé une ressemblance génomique et phylogénétique avec le Sars-cov-1, notamment dans le gène de la glycoprotéine S [6]. Zhang et al. ont examiné le génotype de plusieurs malades atteints de Covid-19 et ont décelé des variations peu fréquentes et soudaines du génome viral [7]. Les travaux de Tang et al. ont permis d'examiner le génome de 103 sujets souffrant d'une infection par Covid-19 et de mettre en évidence deux souches de Sar-CoV-2 : la souche L et la souche S. La souche L est d'avantage virulente et transmissible [3][8].



**Figure 5 :** Organisation du génome de SARS-CoV-2 souche Wuhan-Hu-1 (GenBank MN908947, 29903 nts) [302].

Le génome du Sars-cov-2 contient les gènes suivants [9] :

<b>Gènes exprimés par SARS-CoV-2 [9]</b>		
Gène	Nombre d'acides aminés	Protéine
ORF1ab	7 096	Polyprotéine ORF1ab
ORF10	38	Protéine ORF10
ORF1a	4 405	Polyprotéine ORF1a
ORF2	1 273	Péplomère (protéine S)
ORF3a	275	Protéine ORF3a
ORF9	419	Phosphoprotéine de capsid (protéine N)
ORF4	75	Protéine d'enveloppe (protéine E)
ORF5	222	Protéine membranaire (protéine M)
ORF6	61	Protéine ORF6
ORF7a	121	Protéine ORF7a
ORF7b	43	Protéine ORF7b

**Tableau 1:** Gènes exprimés par SRAS-COV-2 [9].

En ce qui concerne la ressemblance, le génome du SARS-CoV-2 est :

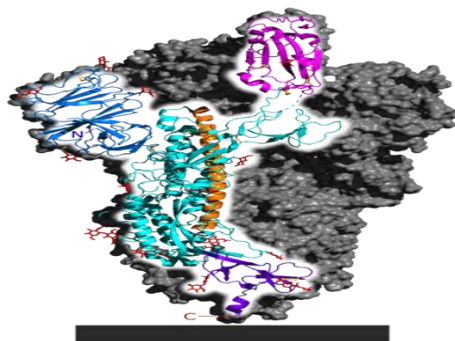
- ❖ À 96 % identique au coronavirus (BetaCoV/bat/Yunnan/RaTG13/2013) présent chez une chauve-souris originaire de Chine [10] [11].
- ❖ À 91 % identique à un coronavirus du pangolin javanais [12].
- ❖ À 79,5 % identique au génome du SARS-CoV [13].
- ❖ À 50 % identique au génome du MERS-CoV [13][14].

## 1.4 Caractéristiques protéiques

Le SARS-CoV-2 est formé de **quatre protéines de structure** :

➤ **Protéines S** ( plus connues sous le nom de protéines spike ou spicule):

Ce sont des glycoprotéines de grande dimension (de 1 100 à 1 450 acides aminés), elle constitue des extensions (spicules) à la surface du virion et est responsable de la fixation à la cellule hôte et de la fusion de la membrane du virus avec celle de la cellule, de même que de la production d'anticorps neutralisants [15]. La protéine S se fixe au récepteur cellulaire du SRAS-CoV-2 (ACE2) et facilite la pénétration dans la cellule. Elle se subdivise en deux sous-unités : S1, qui abrite le site de liaison du récepteur cellulaire, et S2, qui est nécessaire à la fusion de l'enveloppe du virus avec la membrane cellulaire [16][17]. Les protéines S constituent les péplomères, les excroissances de la "couronne" du virion [18]. Ces protéines seraient l'un des facteurs essentiels du tropisme viral [19]. Les virus à ARN subissent des mutations régulièrement et aisément. Lorsqu'une mutation amène le virus à altérer son tropisme, il est en mesure soit de traverser la barrière des espèces et de contaminer un nouvel hôte comme l'homme ou le porc, soit de toucher un autre organe [20]. Il apparaît que la protéine S du SRAS-COV-2 est nettement plus performante que celle du SRAS-COV-1, car elle confère au premier une affinité pour l'ACE2 10 à 20 fois plus forte que pour le SRAS responsable de la pandémie de 2003 [20][21]. Ainsi, ceci permettrait d'éclaircir la raison pour laquelle le COVID-19 se répand bien plus facilement que le SRAS du début des années 2000 [22].



*Figure 6: Représentation du péplomère, glycoprotéine du SARS-CoV-2, formant la protéine S [303].*

- **Protéine E** = protéine de l'enveloppe.
- **Protéine M** = protéine de la membrane.
- **Protéine HE** = protéine hémagglutinine estérase (protéine accessoire).

Les protéines M, E, HE sont des protéines transmembranaires [17].

- **Protéine N** = La protéine N est une nucléoprotéine qui s'associe à l'ARN pour constituer la nucléocapside qui abrite l'ARN viral. La nucléocapside hélicoïdale, qui provient de la protéine de capsid (N) combinée à l'ARN viral, est entourée d'une enveloppe phospholipidique au sein de laquelle les glycoprotéines de surface (S, HE, M et E) sont intégrées [17].

Les protéines S, E et M forment conjointement l'enveloppe virale [18].

## 1.5 Cycle de réplication virale

Le SRAS-COV-2 est un pathogène intracellulaire obligatoire qui se sert de la cellule hôte pour lui fournir l'énergie et la machinerie de synthèse ainsi que les précurseurs pour la synthèse des protéines virales et de l'acide nucléique (ARN) nécessaire pour produire de nouveaux virions. La réplication virale comprend les étapes suivantes [23] :

### 1.5.1 Attachement, endocytose et fusion :

Le virus doit pénétrer dans une cellule hôte pour être capable de se multiplier. La première étape de ce mécanisme est par conséquent la pénétration du matériel du virus dans le cytoplasme après avoir franchi la membrane de la cellule. La phase d'entrée débute par la liaison du virus à la surface de la cellule [23].

Le cycle viral démarre avec la fixation spécifique au récepteur de la cellule hôte du fait de la forte affinité entre les spicules à la surface du virus (protéine S du sars-cov-2) et la glycoprotéine ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine), le récepteur de la cellule hôte. La protéine S du SRAS-CoV-2 fait appel au récepteur cellulaire ACE2 - une métalloprotéase ayant pour mission primordiale la transformation de l'angiotensine II en angiotensine 1 pour accéder à la cellule hôte [10]. La protéine S est constituée de deux sous-unités fonctionnelles : la sous-unité S1 fait en sorte que le virus se fixe au récepteur de la cellule hôte et la sous-unité S2 garantit la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cellulaire [17][23].

Le virus peut pénétrer par "fusion" :

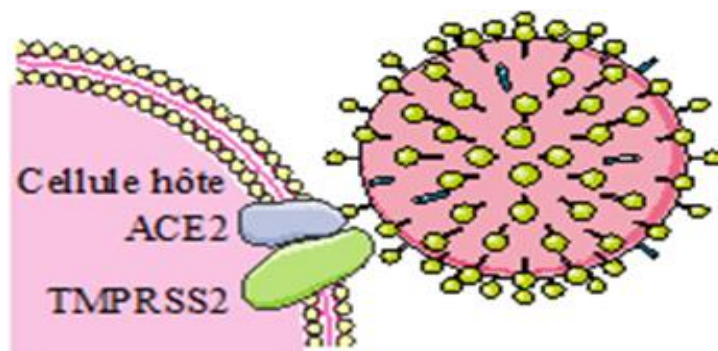
Une fois lié à l'ACE2, le spicule viral (S) est scindé en deux sous unités par une protéase (enzyme de coupe des protéines) de la cellule hôte. Ce qui permettra d'exposer une fraction de la séquence polypeptidique S baptisée "peptide de fusion" qui pénètre dans la membrane cellulaire. Il en découle un resserrement de l'enveloppe du virus et de la membrane cellulaire, les deux étant composées d'une bicouche lipidique, qui vont en conséquence fusionner [24]. Entre ces protéases, la molécule TMPRSS2, située à la surface de la cellule, assure la fusion du virus avec la membrane cellulaire [17][23][25].

Le virus peut aussi pénétrer par "endocytose" :

La fixation de Spike à l'ACE2 entraînera une invagination de la membrane plasmique, entourant le virus qui entrera dans un "endosome" où une protéase, stimulée par le pH acide du milieu, et amorcera la fusion entre la membrane de l'endosome et l'enveloppe virale. Cette fusion enclenchera la libération de l'ARN viral dans le cytoplasme cellulaire dans lequel le virus va se multiplier.

L'existence du récepteur viral est un facteur décisif pour le tropisme entre le virus et l'hôte.

Le SRAS-CoV-2 est ainsi susceptible de contaminer les cellules humaines exprimant l'ACE2 : cellules du poumon (principalement le pneumocyte de type 2), des artères, du cœur, des reins et de l'intestin [23].



**Figure 7:** Représentation de la fixation de la protéine Spike à l'ACE 2 [23].

## **1.5.2 Traduction, transcription, transport, assemblage et libération des**

### **Virions**

À la suite de la fusion et de la dissémination de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) scindées en de multiples protéines indispensables au cycle viral [17][23][26].

En effet, ces deux polyprotéines sont dotées d'une fonction protéase assurant leur auto-clivage en diverses protéines matures, dites protéines non structurales parce qu'elles ne contribuent pas à la constitution du virion. Ce sont elles qui donnent naissance au complexe réplicase-transcriptase (CRT) indispensable à la réplication du génome du virus. On peut citer entre autres l'ARN polymérase ou réplicase ARN-dépendante (RdRp), qui se charge de réaliser de nouvelles copies de l'ARN viral. Au sein de la RdRp, de minuscules transcrits viraux dénommés sous-génomiques peuvent par ailleurs voir le jour. Ils servent à coder les protéines structurales (M, E, S et N) qui composent le virion. Aussitôt qu'elles émergent des ribosomes, les protéines M, E et S sont intégrées dans la membrane du réticulum endoplasmique. La protéine N (ribonucléoprotéine) est capable de détecter et emballer le génome viral répliqué pour produire la nucléocapside. Par le biais de la protéine N, la nucléocapside entrera à son tour en interaction avec la protéine M pour amorcer la fabrication du virion. De ce fait, les vésicules constituées des protéines virales membranaires, et entourant la nucléocapside, surgissent dans la lumière (l'intérieur) d'un segment provenant du réticulum endoplasmique, baptisé ERGIC (un phénomène connu sous le nom de bourgeonnement) [23][24]. Durant cette phase, la protéine S est insérée dans le virion. Les virions fabriqués sont acheminés à la surface de la cellule contaminée par sécrétion (appareil de Golgi, ensuite vésicules sécrétoires), pour être ensuite relâchés dans le milieu extracellulaire par "exocytose", afin de contaminer d'autres cellules [23].

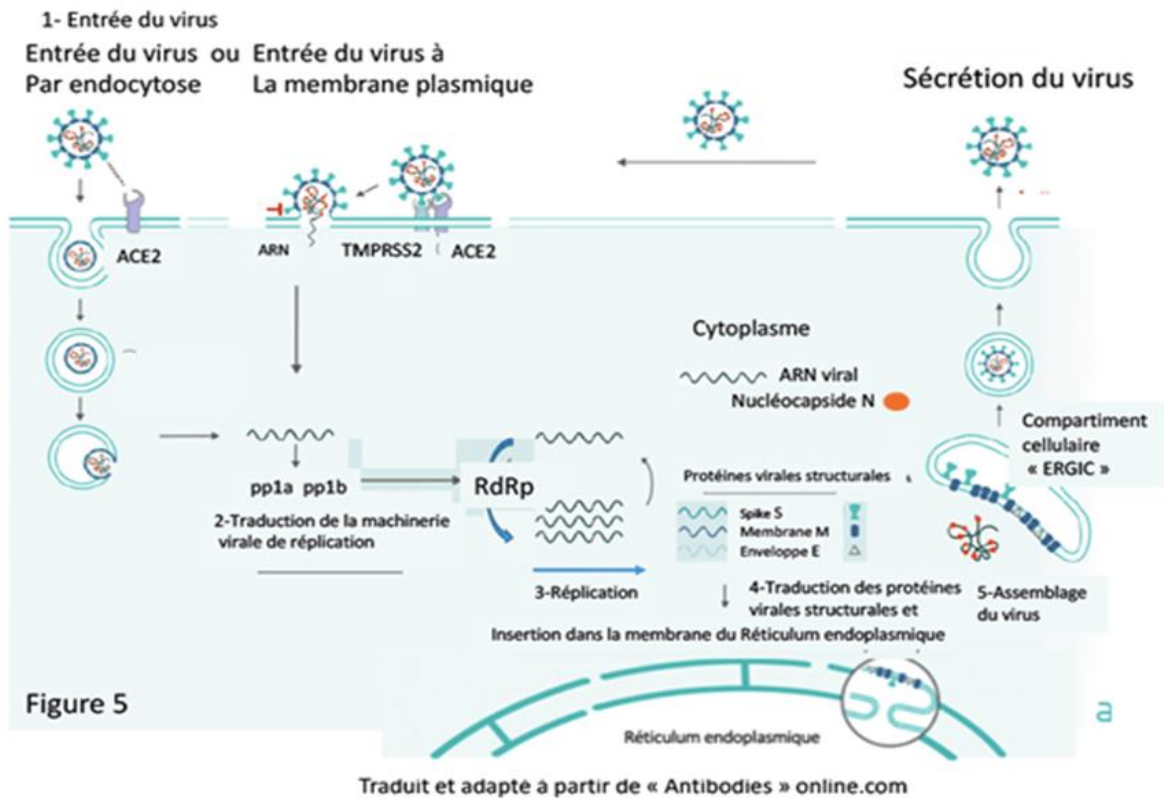


Figure 8 : Représentation de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule, principalement le pneumocyte de type 2, et de son cycle de réplication [23].

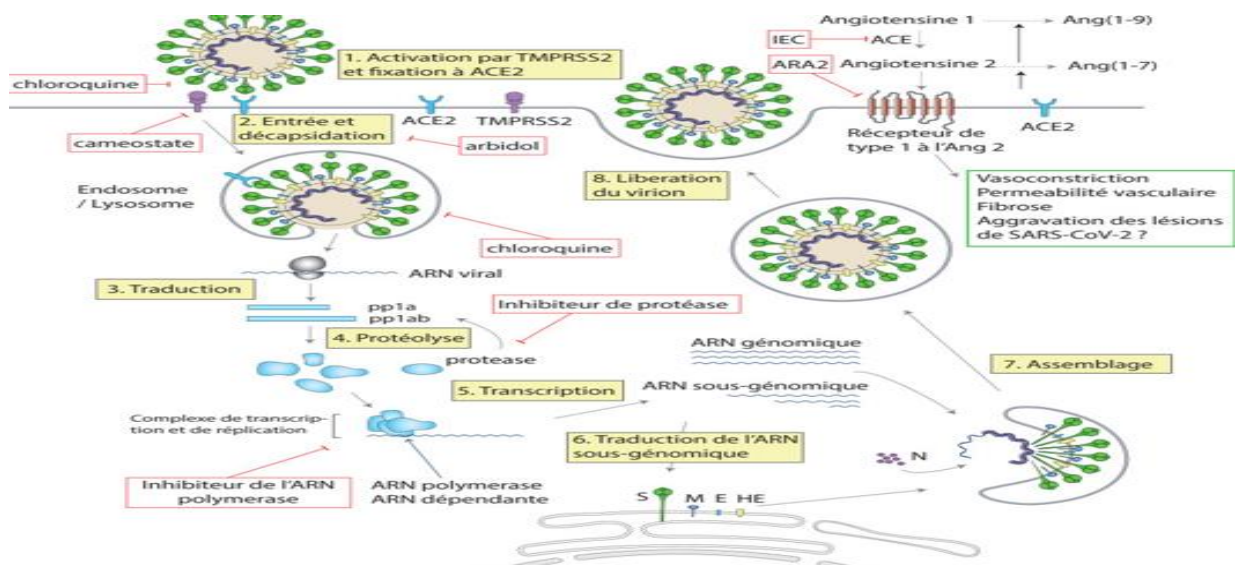
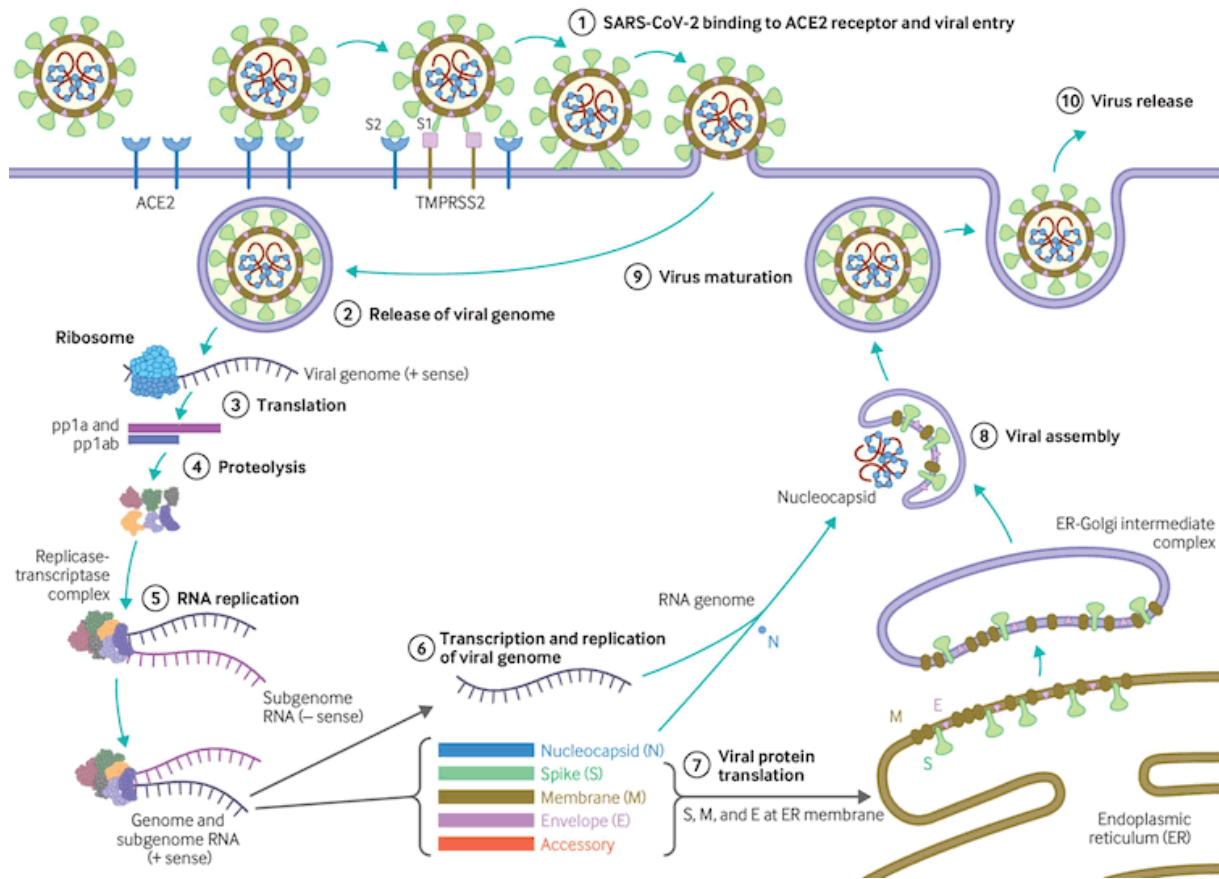


Figure 9 : Cycle de réplication virale du sars-cov-2 [17].



*Figure 10 : Cycle de répliation virale du sars-cov-2[304].*

## 1.6 Variabilité génétique

Le virus subit des mutations, toutefois avec un taux plus faible par rapport à la plupart des virus à ARN identifiés. Cela est dû au fait que les coronavirus produisent une enzyme de correction d'erreurs connue sous le nom d'exoribonucléase [28]. En conséquence, ils présentent normalement deux mutations (d'une seule base) mensuelles, ce qui correspond à approximativement la moitié de celles du virus de la grippe et quatre fois moins que celles du VIH. Par ailleurs, comme son génome n'est pas segmenté comme celui du virus grippal, sa structure globale est moins sujette au réassortiment et est ainsi naturellement plus stable au fil du temps [27].

Bien que ces modifications génomiques semblent dépourvues de tout impact, elles sont susceptibles, dans certaines circonstances, d'avoir une incidence, en particulier sur la

contagiosité ou la virulence du virus. Les mutations permettent également de comprendre le transfert d'un virus d'une espèce à une autre : elles interviennent dans le processus d'adaptation du virus au nouvel hôte [28].

Les mutations virales se retrouvent essentiellement au niveau de la glycoprotéine S (spicule ou spike), un peplomère qui recouvre la surface du virus et lui confère la capacité de se fixer aux cellules humaines. Ainsi, cette mutation s'avère être un élément déterminant du tropisme viral et du processus infectieux en fin de compte [27].

Entre fin 2020 et début 2021, la communauté internationale a désigné plusieurs variants préoccupants ou inquiétants (variants of concern), du fait de leur impact néfaste sur les humains tel que pour l'efficacité des vaccins, la contagiosité ou la virulence. Il s'agit du variant Alpha britannique B.1.1.7 ou VOC-202012/01, du variant Beta sud-africain B.1.351 ou 501.V2, du variant Gamma brésilien P.1 et du variant Delta indien B.1.617.2 [36][306].

Label officiel de l'OMS	Nom scientifique (Lignée Pango)	Nom scientifique (Lignée GISAID)	Nom scientifique (Lignée Nextstrain)	Datation de la première apparition	Date de désignation comme variant
<b>Alpha</b>	B.1.1.7	GRY (formerly GR/501Y.V1)	20I (V1)	Royaume-Uni, septembre 2020	18 décembre 2020
<b>Beta</b>	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	Afrique du Sud, mai 2020	18 décembre 2020
<b>Gamma</b>	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	Brésil, novembre 2020	11 janvier 2021
<b>Delta</b>	B.1.617.2	G/478K.V1	21A	Inde, octobre 2020	11 mai 2021

**Tableau 2 :** Variants préoccupants (variants of concern ou VOC) du Sars-cov-2 [305].

D'autres variants d'intérêts ont été mis sous surveillance car ils ont déclenché des clusters ou ils ont été décelés dans plusieurs endroits dans le monde, cependant ils ne sont pas considérés comme inquiétants (variants of interest). Il s'agit du variant Epsilon américain B.1.427/B.1.429, du variant Zeta brésilien P.2, du variant Eta B.1.525, du variant Theta des Philippines P.3, du variant Iota américain B.1.526 et du variant Kappa indien B.1.617.1 [306].

Label de l'OMS	Nom scientifique (lignée Pango)	Nom scientifique (Lignée GISAID)	Nom scientifique (Lignée Nextstrain)	Date de la première apparition	Date de désignation comme variant
<b>Epsilon</b>	B.1.427/B.1.429	GH/452R.V1	21C	États-Unis, mars 2020	5 mars 2021
<b>Zeta</b>	P.2	GR/484K.V2	20B/S.484K	Brésil, avril 2020	17 mars 2021
<b>Eta</b>	B.1.525	G/484K.V3	21D	Plusieurs pays, avril 2020	17 mars 2021
<b>Theta</b>	P.3	GR/1092K.V1	21E	Philippines, janvier 2021	24 mars 2021
<b>Iota</b>	B.1.526	GH/253G.V1	21F	États-Unis, novembre 2020	24 mars 2021
<b>Kappa</b>	B.1.617.1	G/452R.V3	21B	Inde, octobre 2020	4 avril 2021

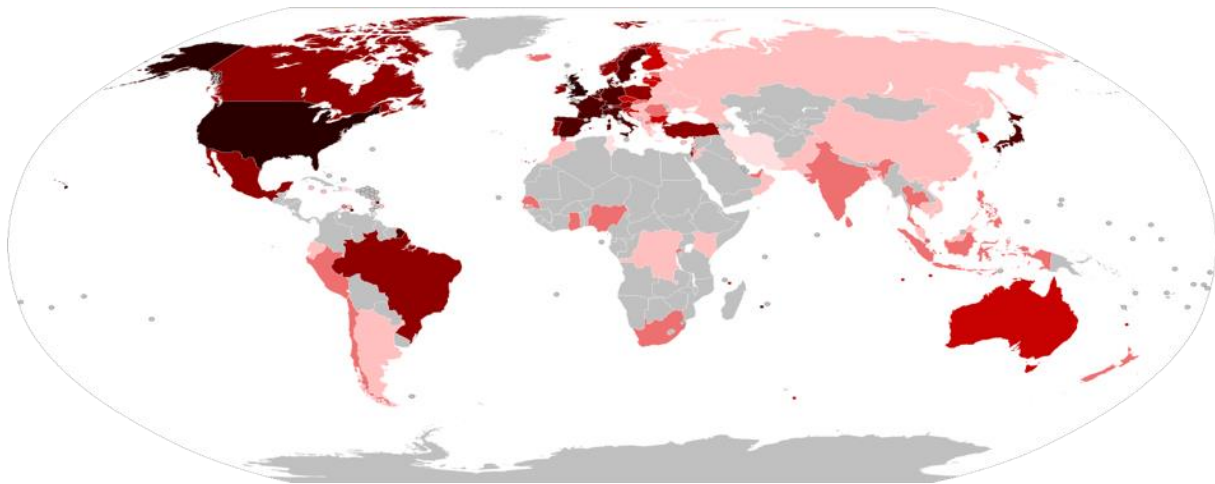
**Tableau 3 :** Variants d'intérêt sous surveillance (variants of interest ou VOI) du Sars-cov-2 [305].

### 1.6.1 Le variant Alpha anglais B.1.1.7

#### Historique et épidémiologie

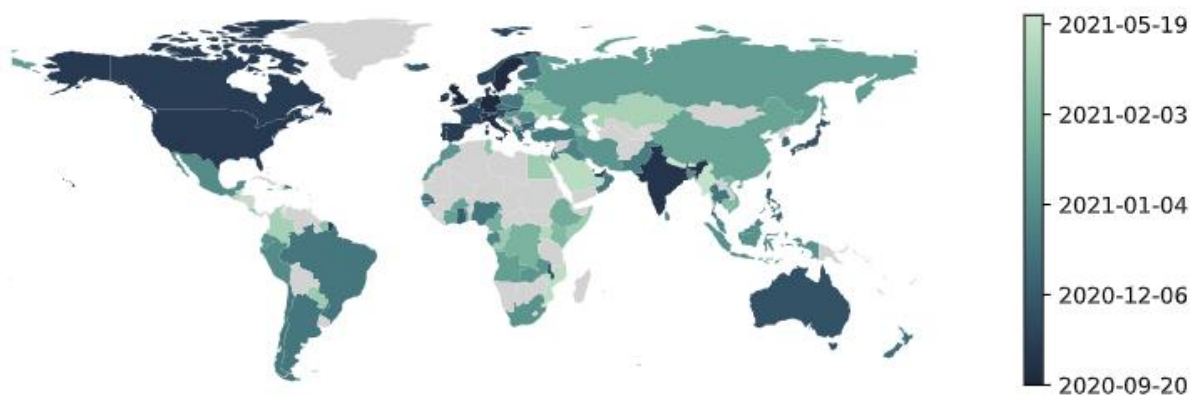
Le 14 décembre 2020, le Royaume-Uni a notifié à l'OMS le variant Alpha B.1.1.7 ( baptisé SARS-CoV-2 VOC 202012/01 par les experts britanniques). Ce variant a été découvert initialement en septembre 2020. Des analyses phylogénétiques ont rapidement montré que ce nouveau mutant comportait une succession insolite de substitutions et connaissait une dynamique de propagation considérable au regard des autres souches virales en cours [215]. Au fil des semaines, B.1.1.7 à supplanter les autres variants et, à compter de décembre 2020, les scientifiques ont établi que ce nouveau mutant était prépondérant dans tout le territoire. Depuis fin décembre 2020, les principales zones anglaises affichant les plus forts taux de contamination par cette souche sont l'Est et Sud-Est de la Grande-Bretagne [215]. À compter de ce moment, B.1.1.7 s'est progressivement généralisé sur tout le territoire national mais

aussi à l'international [216]. En effet, entre novembre et décembre de l'année 2020, 41% des 9321 malade de la Covid-19 anglais ayant un séquençage génétique ont été infectés par la variante B.1.1.7 [217]. Au 13 février 2021, cette souche était recensée dans 82 pays [218].



Total number of B.1.1.7 sequences by country as of 25 March 2021<sup>[1]</sup> Legend: 10,000+ confirmed sequences 5,000–9,999 confirmed sequences 1,000–4,999 confirmed sequences 500–999 confirmed sequences 100–499 confirmed sequences 2–99 confirmed sequences 1 confirmed sequence None or no data available

**Figure 11 :** Répartition à l'échelle mondiale du variant B.1.1.7 au 25 mars 2021 [306].



**Figure 12 :** Évolution de la dissémination du variant Beta au cours du temps [306].

## Virologie

B.1.1.7 est caractérisé par un taux particulièrement significatif de variations génomiques au niveau de la protéine S. Pour le moment il a été recensé 23 mutations : 14 mutations non

silencieuses, 3 délétions et 6 mutations silencieuses (délétion 69-70, délétion 144, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I). Parmi ces mutations 3 sont considérées comme alarmantes par la communauté scientifique [219][220] :

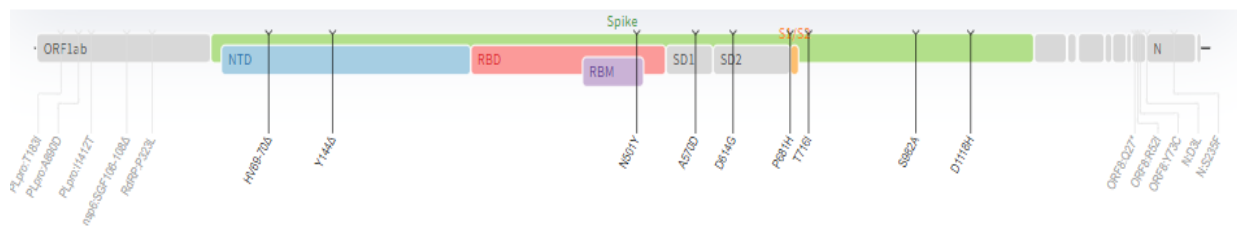
1. Mutation N501Y
2. Délétion 69-70
3. Mutation P681H

La prolifération fulgurante de cette souche requiert une plus grande surveillance des mutations et des variations génomiques et un approfondissement des recherches épidémiologiques à l'échelle mondiale, ainsi que des études in vitro portant sur la contagiosité, la virulence et l'antigénicité de ce variant [219].

### Alpha variant, aka B.1.1.7, 501Y.V1, 20I/501Y.V1, and UK COVID variant

Rambaut A, Loman N, et int., and Volz E. "Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations." Virological.org, 2020. [1]

Outbreak.info B.1.1.7 Lineage Report [2]



**Figure 13 :** Mutations d'acides aminés du variant Alpha représentées sur une carte du génome du SRAS-CoV-2, avec un accent porté sur la protéine de pointe [333].

## Transmission

Selon les données provisoires épidémiologiques ainsi que cliniques des études effectuées par diverses équipes de recherches de renommée mondiale, le variant B.1.1.7 serait sensiblement plus contagieux (+50% à +75%) que les autres souches qui se propageaient autrefois [215][221]. Ainsi, il présenterait un taux de reproduction virale (R) entre 0,4 et 0,7 plus grand que celui de la souche initiale de Wuhan [37]. Une recherche menée par le centre de modélisation mathématique des maladies infectieuses de la London School of Hygiene & Tropical Medicine a conclu que cette souche était 43 à 90 % plus contagieuse que les autres

variants qui circulent en Grande-Bretagne. Par ailleurs, une hausse comparable de la contagiosité par le variant B.1.1.7 a été enregistré au Danemark, en Suisse et aux États-Unis [222]. Une autre recherche a établi qu'il était 75% (70%-80%) plus contagieux au Royaume-Uni entre octobre et novembre 2020 [223].

### **Répercussions cliniques**

Dans un rapport qui reprend douze recherches comparant le taux de mortalité du variant anglais B.1.1.7 aux autres souches de Sars-cov-2, il a été conclu que la proportion de décès était plus significative (71 % selon la London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM), 70 % selon l'Université d'Exeter, 65 % selon le Public Health England et 36 % selon l'Imperial College de Londres), ce qui a conduit le New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group (NERVTAG) à affirmer que l'infection par le variant anglais B.1.1.7 est vraisemblablement assortie d'un accroissement du nombre d'hospitalisations et un taux de mortalité plus important, par rapport à l'infection par d'autres souches de Sars-cov-2 [224]. Selon une étude plus récente publiée le 15 juin 2021, le taux d'hospitalisation des sujets contaminés par ce variant serait 52% (intervalle entre 47%-57%) plus important si on le comparait avec les autres variants qui circulaient précédemment. Par ailleurs, le taux de mortalité serait de l'ordre de 59% (intervalle entre 44%-74%) plus élevé [327].

### **Échappement au système immunitaire**

Selon Novavax, leur vaccin a montré une plus grande efficacité contre la souche initiale (95,6%) que contre la souche B.1.1.7 (85,6%) [225]. Une autre recherche in vitro plus restreinte incluant 16 sujets vaccinés par Pfizer-BioNTech a établi que leurs sérums étaient dotés d'un taux anticorps neutralisant similaires aussi bien pour la souche B.1.1.7 que pour la souche initiale de Wuhan [226].

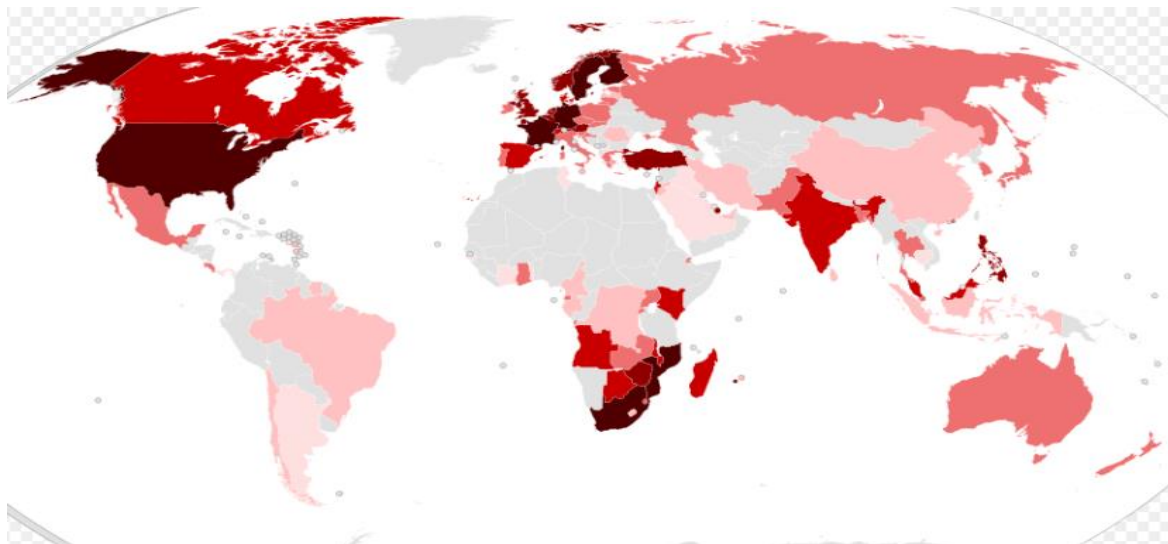
En outre, une étude également de Pfizer- BioNTech in vitro sur le sérum de 20 participants recueillis quinze jours à un mois après l'injection de deux doses vaccinales séparées de trois semaines a affirmé que le taux d'anticorps neutralisant était un peu plus faible dans le sérum de sujets infectés par le variant sud-africain contenant les mutations (E484K + N501Y + D614G) que ceux infecté par une souche portant seulement la mutation N501Y ou par le variant britannique avec les mutations ( $\Delta$ 69/70 + N501Y + D614G). Ainsi, en se basant sur

les données actuelles les vaccins produits seraient vraisemblablement efficaces contre le variant britannique [227].

## 1.6.2 Le variant Beta sud-africain B.1.351

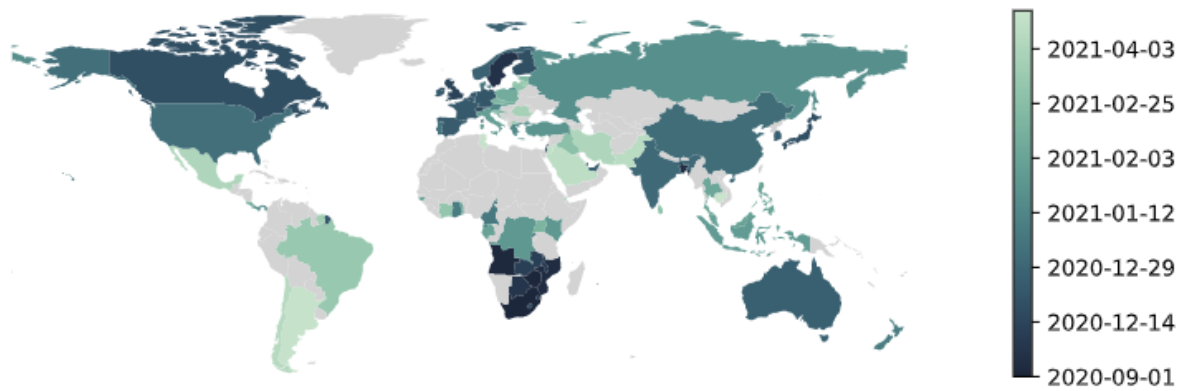
### Historique et épidémiologie

Le 18 décembre, l'Afrique du Sud a fait part de la mise en évidence d'un nouveau variant. Cette nouvelle souche a été décelée initialement à Nelson Mandela Bay dans la province du Cap oriental en octobre 2020 [218][228]. Elle est apparue dans une région métropolitaine gravement touchée, Nelson Mandela Bay, située sur la côte de la province du Cap oriental. Le variant sudafricain s'est disséminé à une vitesse fulgurante et a supplanté presque entièrement les autres souches. En peu de temps, il est parvenu à se hisser au rang de variant prédominant dans tout le pays [38][229]. A la mi-février 2021, cette souche s'est disséminée dans une quarantaine de pays du globe [218].



Countries with confirmed cases of Beta variant as of 25 June 2021<sup>[4]</sup> **Legend:** ■ 1000+ confirmed sequences ■ 250–999 confirmed sequences ■ 100–249 confirmed sequences ■ 10–99 confirmed sequences ■ 2–9 confirmed sequences ■ 1 confirmed sequence ■ None or no data available

*Figure 14 : répartition à l'échelle mondiale des cas confirmés du variant sud-africain B.1.351 au 25 juin 2021 [306].*



**Figure 15 :** Évolution de la dissémination du variant Beta au cours du temps [307].

## Virologie

Le variant Beta sud-africain présente huit mutations au niveau de deux domaines importants de la protéine spicule :

Au niveau du domaine N-terminal on constate quatre substitutions et une délétion (L18F, D80A, D215G, Δ242-244, et R246I).

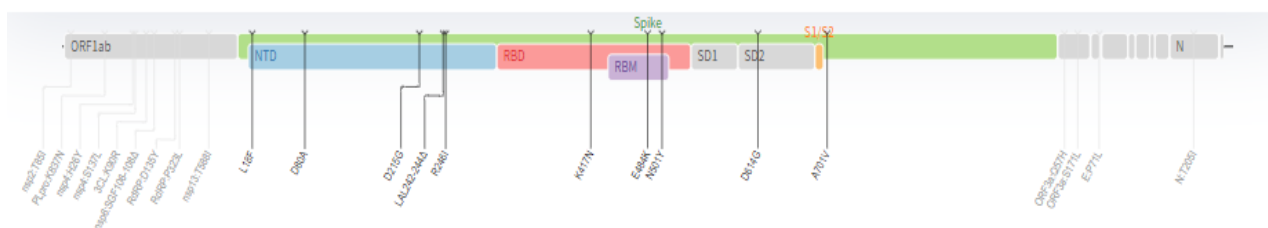
Au niveau du domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine de pointe on observe trois substitutions (K417N, E484K and N501Y) [229].

A la différence du variant britannique (B.1.1.7), le variant sud-africain (B.1.351) ne renferme pas de délétion 69/70 [218].

### Beta variant, aka B.1.351, 501Y.V2, 20C/501Y.V2, and South African COVID-19 variant

Tegally H, Wilkinson E, et int., and Oliveira T. "Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa." *nature*, 2020. doi.org/10.1038/s41586-021-03402-9. [3]

Outbreak.info B.1.351 Lineage Report [2]



**Figure 16 :** Mutations d'acides aminés du variant Beta représentées sur une carte du génome du SRAS-CoV-2, avec un accent porté sur la protéine de pointe [333].

## **Transmission**

En se basant sur les données épidémiologiques et cliniques, la souche sud-africaine (B.1.351) semble être beaucoup plus contagieuse que les autres souches qui se propageaient auparavant en Afrique du Sud [229]. Selon certaines modélisations ce variant pourrait être 50% plus contagieux [230].

## **Répercussions cliniques**

Pour le moment aucune donnée ne permet d'affirmer catégoriquement que cette souche est assortie d'un accroissement du nombre d'hospitalisations et du taux de mortalité par rapport aux autres souches qui se propageaient précédemment. En effet des recherches additionnelles sont nécessaires pour pouvoir l'affirmer, cependant il se pourrait que ce variant soit associé avec une plus grande mortalité [218].

## **Échappement au système immunitaire**

Les différents essais cliniques réalisés pour évaluer l'efficacité des vaccins contre ce variant ont montré une baisse d'efficacité significative par rapport à celle enregistré contre d'autres souches de Sras-cov-2 en circulation :

Le vaccin d'Astra Zeneca est efficace à seulement 10,4% contre le variant sudafricain (B.1.351). Selon certaines études, ce vaccin n'a pas eu d'effet significatif sur les formes légères-modérées de la Covid-19 engendrées par cette souche. Ainsi, 3,2% des sujets ayant reçu un placebo et 2,5% ayant reçu le vaccin Astra Zeneca ont contracté une forme légère-modérée [231].

Selon les résultats provisoires d'une étude menée en Afrique du Sud et comprenant 4400 individus sur le vaccin de Novavax, on constate une diminution importante de l'efficacité aux alentours de 60% de ce vaccin contre la souche sudafricaine B.1.351 sur les formes bénignes modérées et sévères de la Covid-19. Ces chiffres sont beaucoup plus faibles que l'efficacité de 89,3% constaté pour ce même vaccin contre le variant britannique [225].

Un autre essai clinique mené par Janssen sur son vaccin a démontré une efficacité de 57% contre le variant sudafricain [232].

Par ailleurs, selon des recherches réalisées sur 12 individus ayant reçu le vaccin de Moderna et 10 ayant reçu le vaccin Pfizer-BioNTech il a été constaté que le sérum des patients était six

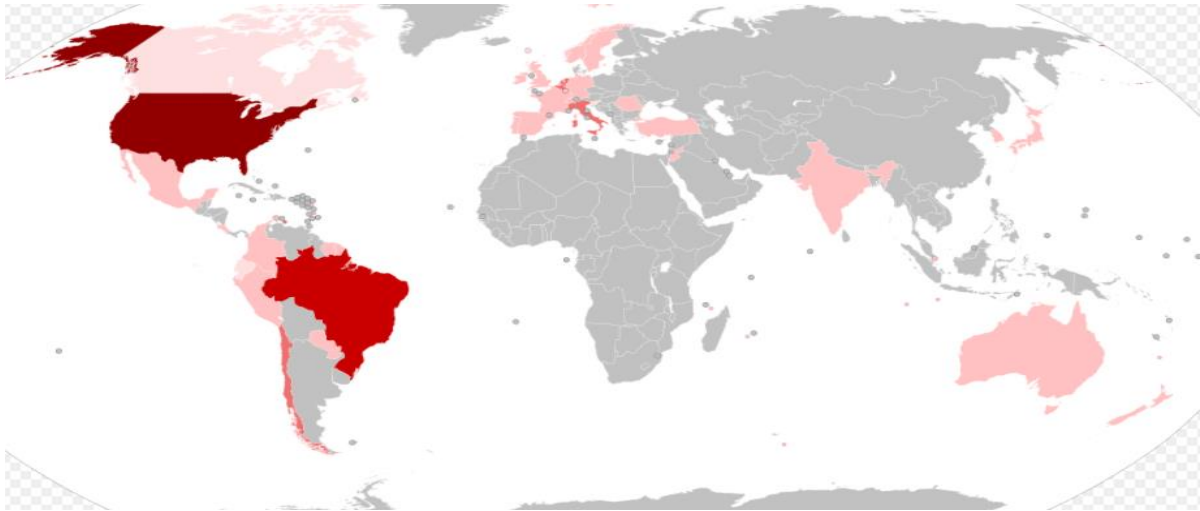
à neuf fois moins efficace contre la souche B.1.351, tandis que, le sérum de 20 sujets qui avait contracté cette même souche quelques mois avant était 11 à 33 fois moins protecteur [233].

Au vu des données actuelles, ce variant contrecarrait le système immunitaire en se révélant beaucoup moins facilement neutralisé par les immunoglobulines produites à la suite d'une infection naturelle ou de la vaccination et des récentes études montrent que cette souche augmenterait le risque de réinfection chez les sujets immunisés [39].

### **1.6.3 Le variant Gamma brésilien P.1**

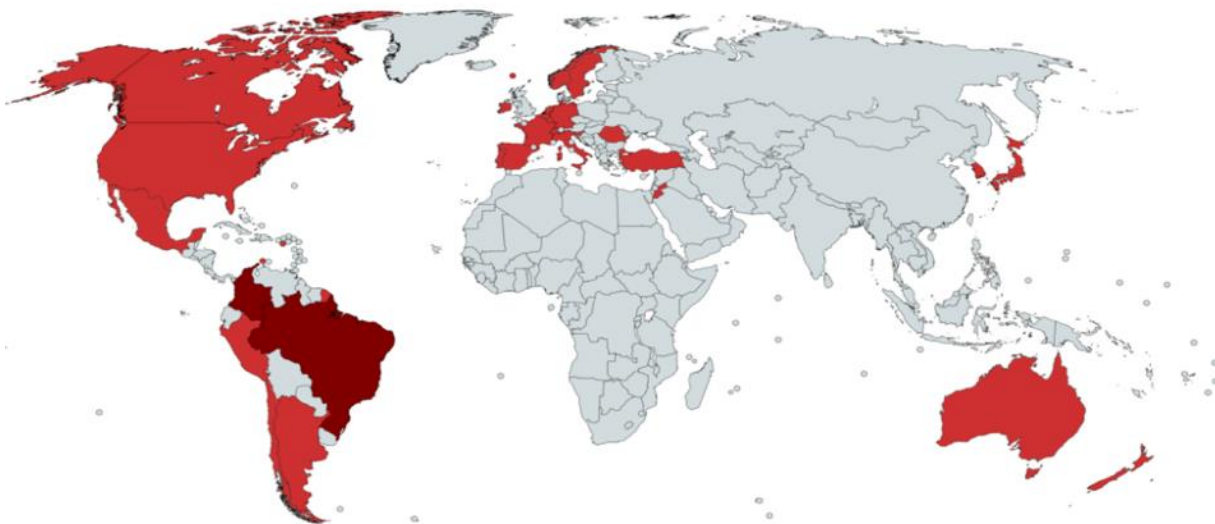
#### **Historique et épidémiologie**

Le 6 janvier 2021, l'Institut national des maladies infectieuses (NIID) du Japon a identifié un nouveau variant du SRAS-CoV-2 dans des prélèvements effectués durant un test de dépistage PCR à l'aéroport Haneda de Tokyo auprès de quatre individus qui était arrivé sur sol nippon depuis le Brésil quatre jours auparavant. Le prélèvement comportait des mutations similaires à celles signalées au Royaume-Uni et en Afrique du Sud [234][235]. La nouvelle souche possédait 12 mutations au niveau de la protéine spicule, notamment N501Y et E484K. Moins d'une semaine plus tard, une recherche préliminaire a mis en évidence une souche retrouvée à Manaus, au Brésil, qui correspondait à celle observée au Japon [236]. La nouvelle souche, P.1, a été détecté dans 42 % des prélèvements positifs par RT-PCR effectués entre le 15 et le 23 décembre dans la capitale de l'État de l'Amazonas [236]. À cette date, la ville était confrontée à une explosion du nombre de contaminations par le Sars-cov-2 [218].



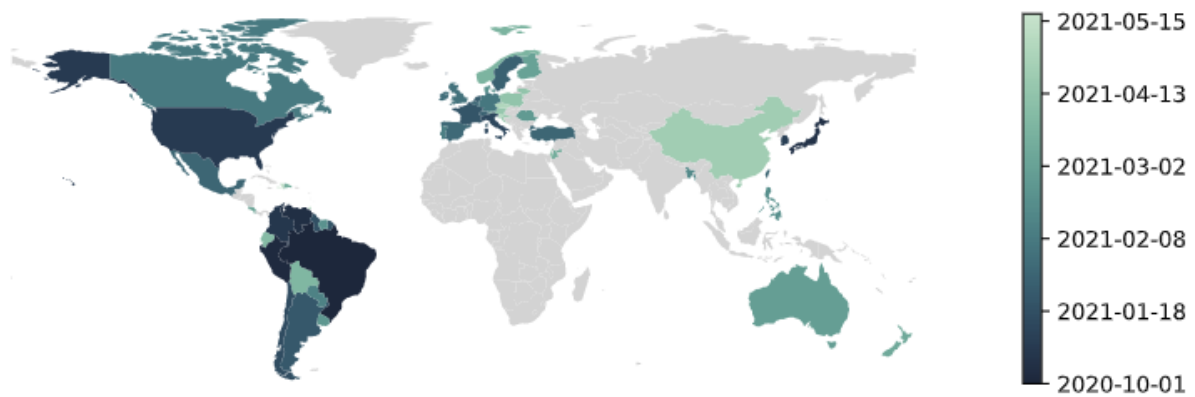
Total number of P.1 sequences by country as of 21 April 2021<sup>[1]</sup> **Legend:** ■ 1,000+ confirmed sequences ■ 500–999 confirmed sequences ■ 100–499 confirmed sequences ■ 2–99 confirmed sequences ■ 1 confirmed sequence ■ None or no data available

**Figure 17 :** répartition à l'échelle mondiale des séquences du variant brésilien B.1.351 au 21 avril 2021 [308].



Countries with confirmed cases of Lineage P.1 as of 4 April 2021. (map made on mapchart.net)<sup>[2]</sup> **Legend:** ■ Local transmission ■ Imported transmission ■ Unknown method of transmission

**Figure 18 :** pays avec des cas confirmés de variant P.1 au 4 avril 2021 [308].



*Figure 19 : Évolution de la dissémination du variant Gamma au cours du temps.*

## **Virologie**

La souche brésilienne P.1 comprend 11 variations d'acides aminés au niveau de la protéine spicule par rapport à la souche la plus proche phylogénétiquement B.1.1.28 (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, H655Y, T1027I, et V1176F). Quelques-unes de ces mutations, en particulier E484K, N501Y et K417T sont susceptibles de compromettre la capacité à neutraliser le virus d'anticorps et de vaccins. Cette souche n'est pas phylogénétiquement très apparentée à B.1.1.7 ou B.1.351 [236].

La souche brésilienne P.1 et la souche britannique B.1.1.7 ont toutes les deux la mutation N501Y de la protéine Spike et une délétion au niveau de l'ORF1b (del11288-11296, 3675-3677SGF) [237].

Le variant P.1 et le variant sudafricain B.1.351 ont en commun 3 variations au niveau de la protéine de pointe (K417N/T, E484K, N501Y). Ils partagent en outre une délétion dans l'orf1b del11288-11296 (3675-3677 SGF) [229][236].

Une nouvelle lignée identifiée au Brésil, P2, ne semble pas être préoccupante selon les chercheurs brésiliens. Néanmoins, P2 suscite une attention particulière et beaucoup de recherches sont centrées sur elle en raison de la présence de la mutation E484K au niveau de la protéine Spike. Il faut mentionner que sa prévalence est en constante progression depuis quelques mois [218].



## **Répercussions cliniques**

Le Centre pour la découverte, le diagnostic, la génomique et l'épidémiologie des arbovirus (CADDE) a publié un autre article scientifique basé sur des échantillons recueillis entre novembre 2020 et janvier 2021 à Manaus. La recherche a déterminé que la lignée P.1 est deux fois plus contagieuse et présente une augmentation à hauteur de 32% de l'aptitude à s'échapper à l'immunité acquise lors d'infections antérieures provoquées par le Sras-cov-2, ce qui laisse supposer un éventuel risque de réinfection significatif. Par ailleurs, cette lignée a aussi des répercussions considérables sur la mortalité, puisque les infections à P.1 peuvent être 50 % plus mortelles (indice de confiance de 50 %, 20-90 %) par rapport à la souche initiale [322].

## **Échappement au système immunitaire**

Il y a lieu de penser que certaines des mutations du variant P.1 comme la mutation E484K peuvent avoir une incidence sur sa contagiosité et son profil antigénique, pouvant ainsi compromettre la faculté des anticorps issus d'une infection naturelle antérieure ou d'une vaccination à identifier et à neutraliser le virus [235].

Une recherche a fait état d'un foyer de contaminations à Manaus, la capitale de l'Etat de l'Amazonas, au sein duquel le variant P.1 a été retrouvé dans 42% des prélèvements analysés au cours de décembre 2020 [238]. Les chercheurs supposent que près de trois quarts des citoyens de cette ville avait été atteints par la Covid-19 en octobre 2020. Néanmoins, à compter de la mi-décembre, il y a eu une flambée des contaminations. La montée en puissance de cette nouvelle souche pourrait expliquer l'augmentation de la transmission virale ou les cas de réinfection qui ont été décrits [235].

Dans le cadre d'une recherche, les scientifiques ont testé la capacité de cette lignée à neutraliser les anticorps. Il en découle que huit individus immunisés par CoronaVac avaient une faible réponse du plasma sanguin à la lignée P.1. L'étude ayant porté sur un nombre limité de participants, aucune conclusion statistique n'a pu être tirée, car il aurait fallu examiner un plus grand nombre de personnes vaccinées [323]. Dans une autre recherche, des scientifiques du MIT, de Harvard et de Cambridge, ainsi que des médecins hospitaliers de Boston, ont confirmé que les personnes complètement vaccinées avec les vaccins à ARN

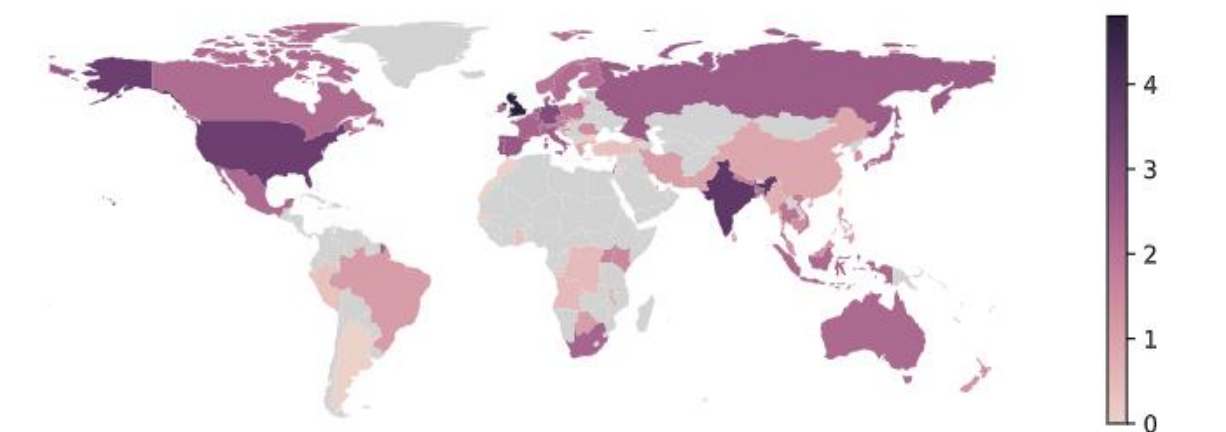
messenger Pfizer et Moderna présentait une réduction substantielle de la neutralisation du P.1 [324].

Par ailleurs, une étude brésilienne a suggéré que ce variant serait entre 21% et 46% plus apte à contourner l'immunité acquise par d'autres infections à Sars-cov-2 [322].

#### 1.6.4 Le variant Delta indien B.1.617.2

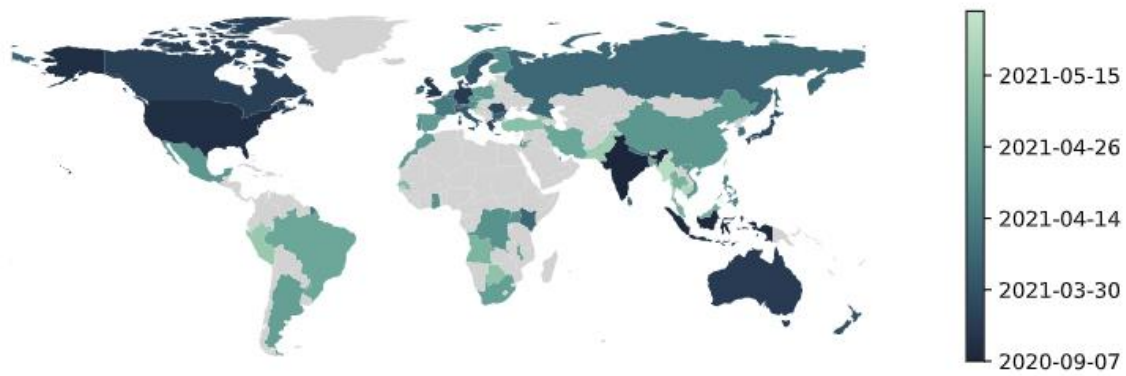
##### Historique et épidémiologie

Le variant Delta, également appelée B.1.617.2 G/452R.V3, 21A ou 21A/S:478K a été décelée initialement en Inde le 5 octobre 2020. Cette souche est descendante de la lignée B.1.617, qui contient la variant Kappa. Elle s'est caractérisée par une diffusion rapide, spécialement après janvier 2021. Si bien qu'en avril 2021 elle circulait dans une vingtaine de pays comme on peut le voir dans la figure ci-dessous [239].

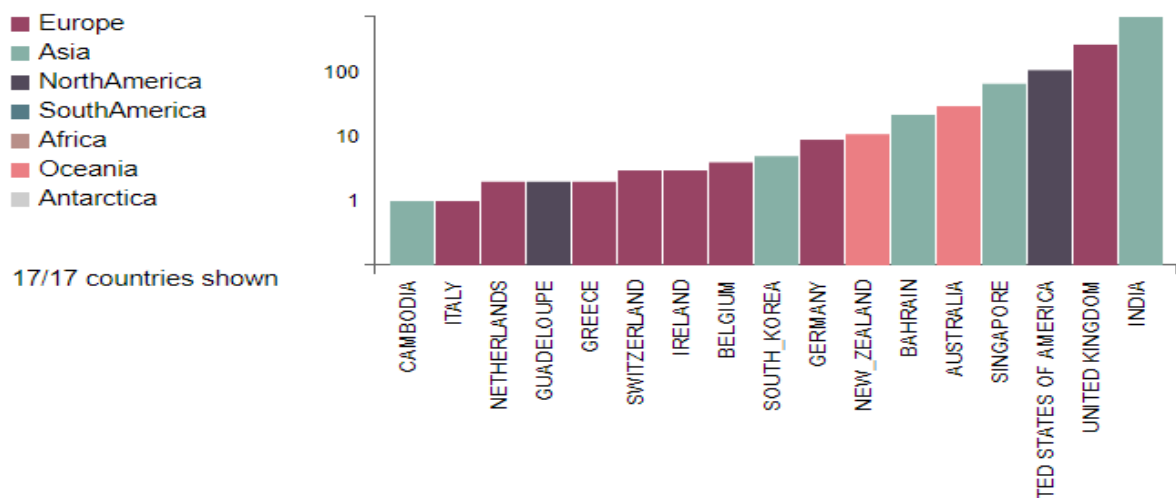


Total number of B.1.617 sequences by country as of 21 April 2021<sup>[1]</sup> Legend: ■ 10,000+ confirmed sequences ■ 5,000–9,999 confirmed sequences ■ 1,000–4,999 confirmed sequences ■ 500–999 confirmed sequences ■ 100–499 confirmed sequences ■ 2–99 confirmed sequences ■ 1 confirmed sequence ■ None or no data available

**Figure 21** : Répartition à l'échelle mondiale des séquences du variant Delta indien B.1.617.2 au 21 avril 2021 [309].



**Figure 22 :** *Évolution de la dissémination du variant Delta au cours du temps [309].*



**Figure 23 :** *Schématisation des pays ayant séquencé le variant Delta indien B.1.617.2 au 21 avril 2021 [309].*

## Virologie

Le variant indien Delta B.1.617.2 comporte 13 mutations qui engendrent des changements dans son code génétique. Ce variant est très similaire au variant kappa B.1.617.1. Ainsi, l'unique différence est qu'il ne possède pas la mutation E484Q. Quatre modifications qui se situent au niveau de la protéine de pointe sont jugées particulièrement alarmantes [239][314]:

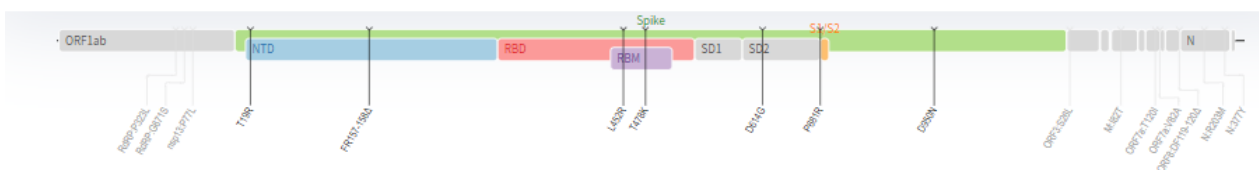
- La mutation D614G. La substitution de l'acide aspartique par la glycine en position 614 est partagée avec d'autres variants hautement transmissibles tels que les variants Alpha, Beta et Gamma [314].
- La mutation L452R est une substitution de la leucine en arginine en position 452. Elle

augmente également la capacité de fixation de la protéine spicule du virus au récepteur ACE2 humain, mais aussi une plus faible aptitude à être détectée par le système immunitaire [240].

- La mutation T478K. La substitution en position 478 est un remplacement de la thréonine par la lysine [314].
- La mutation P681R est un remplacement de la proline par l'arginine en position 681. Elle rendrait cette souche plus redoutable au niveau cellulaire en permettant le clivage de la protéine S pour adopter la conformation S1/S2 [241].
- La mutation E484Q n'est pas retrouvée dans le génome de B.1.617.2 (variant Delta). Cependant, elle observée dans le génome de B.1.617.1 (variant Kappa) [314]. La mutation E484Q est une substitution de l'acide glutamique en glutamine en position 484. Elle augmente la capacité de fixation de la protéine de pointe virale au récepteur ACE2 humain, sans oublier le fait qu'elle accroît la faculté d'échappement aux effecteurs de l'immunité de l'hôte par rapport aux autres lignées [240].

#### Delta variant, aka B.1.617.2

Outbreak.info B.1.617.2 Lineage Report <sup>[2]</sup>



**Figure 24 :** Mutations d'acides aminés du variant Delta représentées sur une carte du génome du SRAS-CoV-2, avec un accent porté sur la protéine de pointe [333].

## Transmission

Ce variant présente des modifications connues pour avoir un impact sur la transmissibilité du virus et sa capacité à être neutralisé par les anticorps contre les versions du virus COVID-19 circulant précédemment. En mai 2021, Public Health England (PHE) a signalé que le taux d'attaque secondaire était 51 à 67 % plus élevés si on le comparait à celui du variant Alpha [320]. En outre, une étude japonaise publiée le 15 juin 2021 a suggéré que le variant Delta serait 1,356 fois plus contagieux que le variant Alpha et qu'il deviendra le variant prédominant au Japon avant le début des Jeux Olympiques de Tokyo [330]. De plus, une

recherche menée par une équipe anglaise publiée le 11 juin 2021 a indiqué que Delta serait de l'ordre de 64% (intervalle entre 26%-113%) plus contagieux que Alpha [331].

Le 7 mai 2021, le PHE a fait passer la lignée B.1.617.2 du statut de variant en cours d'investigation (VUI) à variant préoccupant (VOC) du fait d'une transmissibilité accrue et d'une neutralisation réduite. Cette souche est soupçonnée d'être partiellement responsable de la deuxième vague pandémique en Inde qui a débuté en février 2021 serait directement imputable à ce variant [320].

### **Répercussions cliniques**

Une recherche menée par une équipe écossaise a indiqué que ce variant augmenterait à hauteur de 85% (intervalle entre 39%-147%) le risque d'hospitalisation par rapport au variant Alpha [332].

### **Efficacité vaccinale**

L'ICMR (The Indian Council of Medical Research) a constaté que le sérum de patient infecté par le Sras-cov-2 et les individus ayant reçu le vaccin BBV152 (Covaxin) de la firme indienne Bharat Biotech étaient capables de neutraliser le variant Delta indien B.1.617.2 [242].

Après la première dose, les vaccins Pfizer-BioNTech et AstraZeneca-Oxford offrent tous deux une protection de 33 % contre la maladie symptomatique causée par le variant, selon une recherche effectuée par Public Health England. Par ailleurs, le vaccin Pfizer-BioNTech s'est révélé efficace à 88 % pour stopper les formes symptomatiques engendrées par la variant Delta deux semaines après la deuxième dose, tandis que le vaccin AstraZeneca-Oxford n'était efficace qu'à 60 % [311]. Les humains complètement vaccinés avec le vaccin Pfizer-BioNTech devraient présenter des taux d'anticorps neutralisants contre la forme Delta au moins cinq fois plus faibles, selon une étude publiée dans The Lancet par un consortium de chercheurs de l'Institut Francis Crick [312]. En juin 2021, Public Health England a publié les résultats d'une étude qui stipulait que le vaccin Pfizer-BioNTech et le vaccin AstraZeneca étaient respectivement efficaces à 96 % et 92 % après deux doses en termes de réduction des hospitalisations consécutives à la souche Delta [313].

## **1.6.5 Le variant Omicron B.1.1.529**

Le variant Omicron (B.1.1.529) a été signalée pour la première fois à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en Afrique du Sud le 24 novembre 2021 [353].

### **Virologie**

Le variant Omicron présente un total de 60 mutations par rapport au variant de référence: 50 mutations non silencieuses, 8 mutations silencieuses et 2 mutations non codantes. Parmi ces mutations, 32 affectent la protéine spike [354]. Le variant se caractérise par 30 changements d'acides aminés, trois petites délétions et une petite insertion dans la protéine spike par rapport au virus original, dont 15 sont situés dans le domaine de liaison au récepteur. Il porte également un certain nombre de modifications et de délétions dans d'autres régions de son génome. En outre, le variant présente trois mutations au niveau du site de clivage de la furine, qui stimulent la capacité de dissémination du virus [355].

### **Transmission et virulence**

Omicron se multiplie environ 70 fois plus vite que le variant Delta dans les bronches, mais les données suggèrent qu'il serait moins virulent que les souches précédentes, surtout si on le compare au variant Delta [356]. La souche Omicron présente un taux de mortalité 91 % inférieur à celui du variant Delta. En ce qui concerne le taux d'hospitalisation, il est diminué de moitié par rapport au variant originaire d'Inde. [357]. Dans l'ensemble, sa forte capacité de dissémination, combiné à son aptitude à échapper à la fois à la double vaccination et au système immunitaire de l'organisme, entraîne un nombre significatif de patients nécessitant des soins hospitaliers [358].

### **Répercussions cliniques**

Selon résultats d'une étude réalisée par le Center for Disease Control les symptômes les plus fréquemment signalés étaient la toux, la fatigue et la congestion ou l'écoulement nasal et les sueurs nocturnes, ce qui rend difficile la distinction avec d'autres virus comme celui de la grippe. En revanche, il semble que l'anosmie est beaucoup moins décrite par rapport à la souche de référence [359].

## **Échappement au système immunitaire**

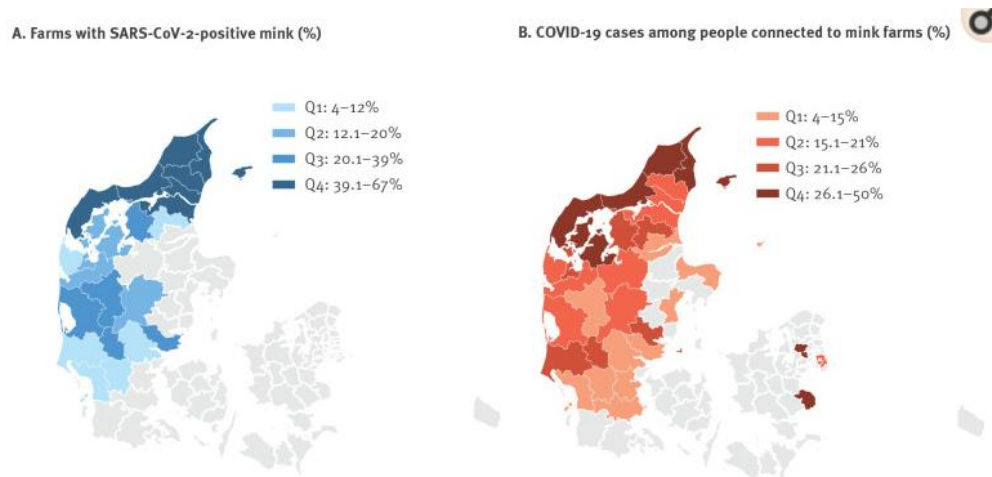
Les vaccins continuent à être un rempart contre les formes graves de la maladie qui nécessitent une prise en charge dans un centre hospitalier, notamment après l'injection d'une troisième dose d'un vaccin à ARNm. Selon certaines données la double vaccination offre une protection de 30 à 40 % contre le risque d'infection et d'environ 70 % contre le risque d'hospitalisation. L'administration récente d'une troisième dose de vaccin diminue la probabilité d'infection d'environ 75 %, et de 88 % pour les formes graves [360][361].

### **1.6.6 Autres variants**

#### **1.6.6.1 Cluster 5**

##### **Historique et épidémiologie**

Le 2 novembre 2020, le cluster 5, aussi baptisé  $\Delta$ FVI-spike par le Danish State Serum Institute (SSI), a été mis en évidence dans le nord du Jutland, au Danemark, et semble s'être diffusé depuis les visons vers les êtres humains par le biais des exploitations de visons. Par conséquent, le 4 novembre 2020, il a été notifié que la totalité du cheptel, soit quinze millions de visons du Danemark, allait être supprimée dans le but de contrer la diffusion éventuelle de cette nouvelle souche. En plus de cette décision, sept communes du nord du Jutland ont été confinées et des restrictions de déplacements ont été imposées pour tenter de bloquer la circulation virale d'un variant dont on craignait qu'il ne soit pas neutralisé par le système immunitaire des personnes précédemment infectées ou qu'ils induisent une faible efficacité vaccinale. Le 5 novembre 2020, près de 214 contaminations humaines par cette souche avait été recensés dans plus de 200 fermes d'élevage de visons [243][244].



Proportion by municipality of (A) farms with SARS-CoV-2-positive mink among mink farms and (B) COVID-19 cases among people identified as connected to mink farms<sup>a</sup>, Denmark, 10 August–29 November 2020<sup>b</sup>

Source: The original shapefile of Danish municipalities is from the Database of Global Administrative Areas, GADM ([www.gadm.org](http://www.gadm.org)), version 2.5, July 2015.

**Figure 25 :** Proportion par municipalité (A) d'élevages de visons présentant le variant danois et (B) prévalence de la COVID-19 enregistrée auprès de personnes identifiées comme ayant un lien avec des élevages de visons, Danemark, 10 août-29 novembre 2020 [298].

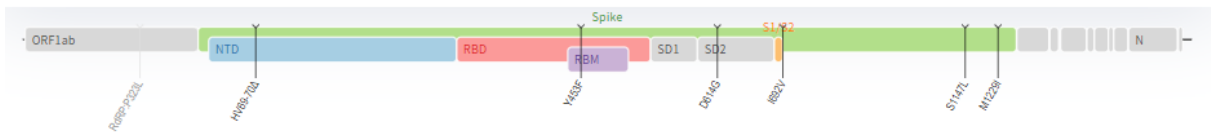
## Virologie

Au Danemark, il a été constaté la présence de cinq foyers de contaminations de variants de vison du SRAS-CoV-2 par le Danish State Serum Institute (SSI). Ce dernier les a baptisés sous la dénomination de cluster allant du chiffre 1 au 5. Le cluster qui a le plus attiré l'attention des chercheurs fut le numéro 5. Au niveau du cluster 5, désigné également sous le nom de  $\Delta$ FVI-spike par le SSI [243], il a été établi l'existence diverses variations génomiques de la protéine de pointe virale. Parmi elles, citons 69-70deltaHV (délétion des résidus histidine et valine en position 69 et 70), Y453F (substitution de la tyrosine par la phénylalanine en position 453, dans le domaine de liaison au récepteur de la protéine spike), I692V (substitution de l'isoleucine par la valine en position 692), M1229I (substitution de la méthionine par l'isoleucine en position 1229) [243][244].

### B.1.1.298, aka Cluster 5

Lassaunière R, Fonager J, et int., and Fomsgaard A. "SARS-CoV-2 spike mutations arising in Danish mink and their spread to humans." Statens Serum Institut, 2020. [14]

Outbreak.info B.1.1.298 Lineage Report [2]



**Figure 26 :** Mutations d'acides aminés du variant B.1.1.298 Cluster 5 représentées sur une carte du génome du SRAS-CoV-2, avec un accent porté sur la protéine de pointe [333].

## Transmission

Les résultats dont on dispose à ce jour au Danemark et aux Pays-Bas au sujet des variants du Sars provenant des visons laissent à penser que ces souches sont à même de se propager de manière exponentielle dans les exploitations et dans les populations humaines proches de ces élevages. Par ailleurs, ces nouvelles souches ne sont pas plus contagieuses que les autres souches en circulation. C'est pourquoi, la probabilité de contamination par les variants provenant des visons est considérée faible pour la population globale, modérée pour les individus habitant dans des zones avec une forte densité d'exploitations de visons et très forte pour les sujets travaillant dans ces élevages [244].

## Répercussions cliniques

Il n'y a aucune preuve qui pourrait indiquer que l'infection par un variant provenant des visons, notamment le cluster 5 danois, serait associée avec des manifestations cliniques plus graves. En effet, cette souche n'est pas plus virulente que la souche initiale de Wuhan ou d'autres souches en circulation. Comme pour les autres souches l'âge est un facteur de mauvais pronostic [244].

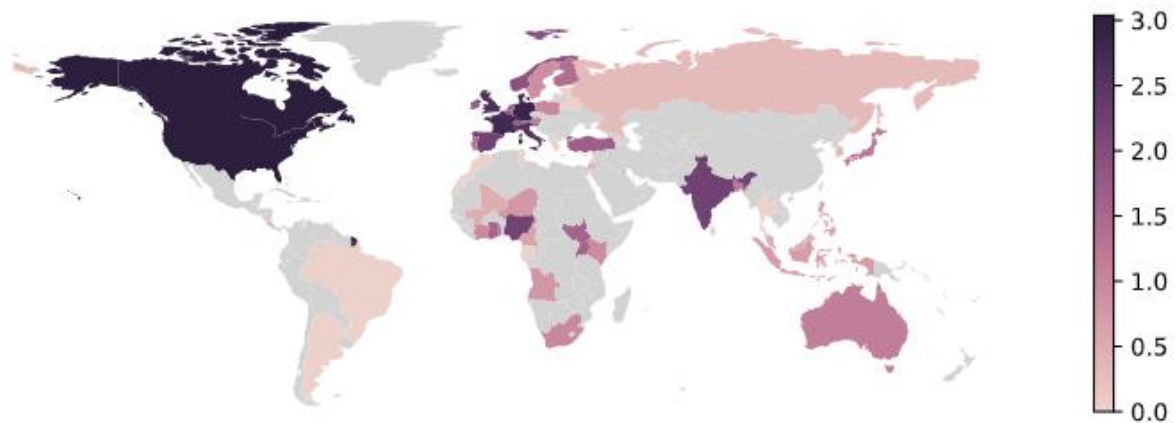
## Immunité, réinfection, vaccin et traitement

Sur toutes les souches apparentées aux visons, seul le Cluster 5 a soulevé des craintes en ce qui concerne sa capacité à échapper au système immunitaire et donc d'être moins sensible au pouvoir neutralisant des anticorps. Ainsi, des investigations plus poussées sont indispensables pour estimer l'incidence éventuelle sur a) la probabilité de se réinfecter, b) la diminution de l'efficacité vaccinale ou c) la baisse des effets bénéfiques liés au recours au plasma de

malades convalescents ou aux anticorps monoclonaux. Il conviendrait de préciser que la persistance de la propagation des variants associés aux élevages de visons est susceptible de favoriser l'émergence d'autres variants plus transmissibles et virulents [244].

### 1.6.6.2 Le variant Eta B.1.525

Le variant Eta B.1.525, également dénommé VUI-21FEB-03 ou UK1188, ne possède pas la mutation N501Y que l'on trouve dans B.1.1.7, 501.V2 et P.1, mais présente la mutation E484K observée dans les variants P.1, P.2 et 501.V2. Il est aussi doté de la délétion  $\Delta H69/\Delta V70$  observée dans les souches B.1.1.7, N439K (B.1.141 et B.1.258) et la souche Y453F (Cluster 5). Le variant Eta se distingue de toutes les autres lignées en raison du fait qu'il renferme à la fois la mutation E484K, Q677H et la mutation F888L (une substitution de la phénylalanine (F) par la leucine (L) en position 888 dans le domaine S2 de la protéine de pointe). Au 5 mars, cette souche a été retrouvée dans 23 pays du globe. Les pays ayant séquencé le plus de fois cette souche est : les États-Unis 23%, le Royaume-Uni 16%, l'Allemagne 14%, l'Italie et la France avec respectivement 7%. Les premiers cas ont été décelés en décembre 2020 au Royaume-Uni et au Nigéria et, au 15 février 2021, la fréquence la plus élevée a été observée dans l'Afrique de l'Ouest (Nigeria, Togo, Côte-d'Ivoire) [310].



**Figure 27 :** répartition à l'échelle mondiale du variant B.1.525 au 21 juin 2021 [310].

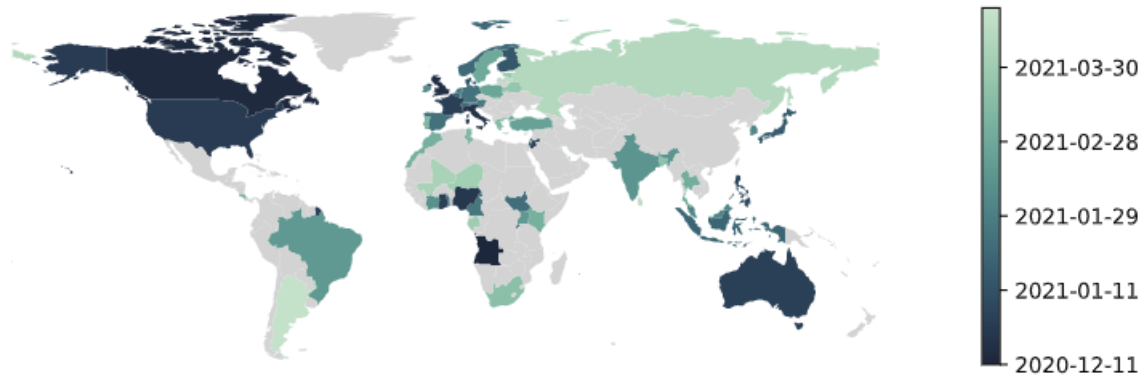


Figure 28 : Évolution de la dissémination du variant Eta au cours du temps.

### Eta variant, aka B.1.525

Outbreak.info B.1.525 Lineage Report [2]

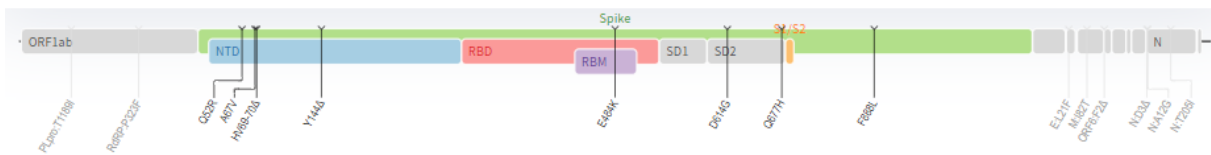


Figure 29 : Mutations d'acides aminés du variant Eta représentées sur une carte du génome du SRAS-CoV-2, avec un accent porté sur la protéine de pointe [333].



Figure 30 : Fréquence du variant B.1.525 à l'échelle mondiale au 15 février 2021 [310].

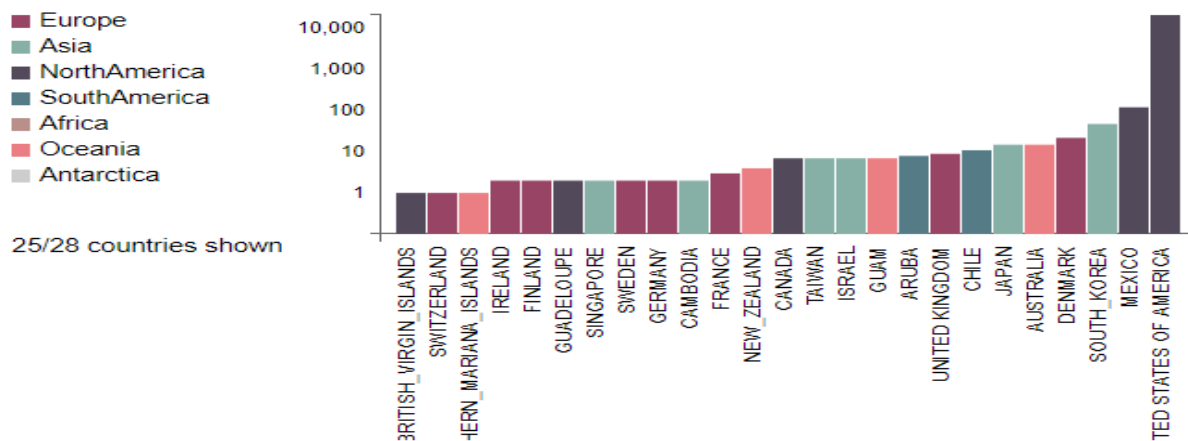
### 1.6.6.3 Le variant Epsilon californien B.1.429 (CAL.20C)

En Californie, il y a eu une flambée du nombre de cas attribués à ce nouveau variant. Ainsi, en à peine un mois entre novembre et décembre 2020 le taux de prévalence est monté de 3,8%

à 25%. Cette souche est caractérisée par des mutations au niveau de la protéine de pointe (L452R, S13I, W152C), de la protéine ORF1a (I4205V) et de la protéine ORF1b (D1183Y). Dans un article préliminaire, CAL.20C est défini comme provenant du clade 20C et constitue environ 36 % des prélèvements positifs détectés par PCR, tandis qu'une autre étude réalisée en Californie du Sud fait état de 24% des échantillons [245]. Il est à noter que la montée en puissance de cette souche est accompagnée par une recrudescence des cas d'infections par le Sars-cov-2, ce qui pourrait nous amener à déduire qu'elle pourrait augmenter la transmissibilité du virus [218]. Ainsi, selon une étude ce variant serait 20% (intervalle entre 19%-24%) plus transmissible que les autres souches de Sars-cov-2 qui étaient en circulation précédemment [328]. Par ailleurs, certaines recherches suggèrent que l'efficacité des vaccins contre ce variant est modérément réduite et qu'il existe un risque modéré de réinfection à cause d'une baisse de l'activité neutralisante des anticorps. La même étude fait savoir que cette lignée pourrait être associée à un taux d'hospitalisation et de mortalité un peu plus importante, mais des recherches complémentaires sont nécessaires pour pouvoir l'affirmer [329].



**Figure 31** : répartition à l'échelle mondiale du variant californien B.1.429 en avril 2021.



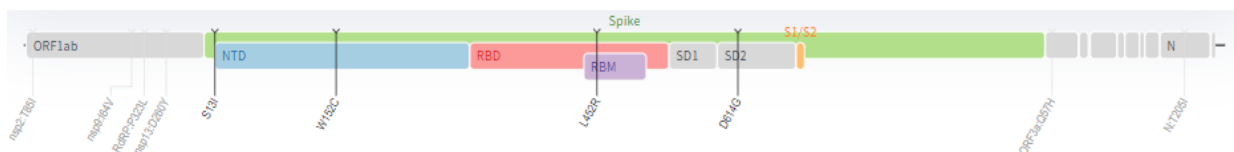
**Figure 32 :** schématisation des pays ayant séquencé le variant californien B.1.429 en avril 2021.

### Epsilon, aka B.1.427/B.1.429, and CAL.20C/S:452R

Deng X, Garcia-Knight MA, et int., and Chiu CY. "Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation." *medRxiv*, 2021. doi.org/10.1101/2021.03.07.21252647.<sup>[6]</sup>

[Outbreak.info B.1.427 Lineage Report](#) <sup>[2]</sup>

[Outbreak.info B.1.429 Lineage Report](#) <sup>[2]</sup>



**Figure 33 :** Mutations d'acides aminés du variant Epsilon représentées sur une carte du génome du SRAS-CoV-2, avec un accent porté sur la protéine de pointe [333].

### 1.6.6.4 Le variant Theta philippin P.3

Le variant philippin P.3 a été repéré dans les Visayas centrales (région des Philippines) à la mi-mars 2021. Il s'agit d'un variant de troisième génération qui provient de la souche brésilienne B.1.1.248 et présente plusieurs caractéristiques génomiques proches du variant brésilien P.1. Au niveau de la spicule cette souche présente des mutations retrouvées dans d'autres souches du Sars-cov-2 tel que D614G, E484K, N501Y et P681H. Dans le domaine N terminal il porte deux séries de délétions de la position 141 à 143 et de 243 à 244. Ces délétions pourraient jouer un rôle dans la capacité du virus à échapper au système

immunitaire. Il a également été constaté l'existence de mutations ponctuelles : E1092K (substitution de l'acide glutamique par lysine en position 1092) et H1101Y (substitution de l'histidine par la tyrosine en position 1101). A ce jour on ne connaît pas les répercussions qu'on ces deux dernières mutations sur la transmissibilité ou la virulence du virus [246]. Fin avril 2021, les pays qui ont enregistré le plus de contaminations par ce variant sont : Philippines 74.0%, l'Allemagne 5.0%, le Royaume-Uni 5.0%, la Hollande 4.0% et le Japon 3.0% [247].

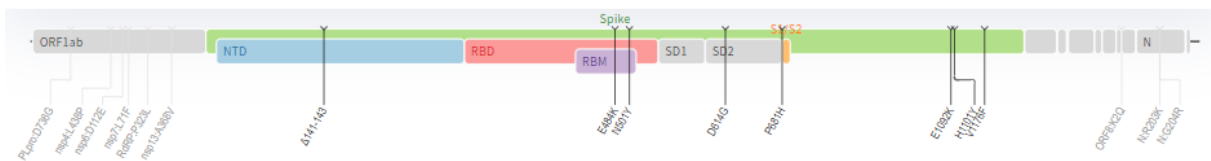


**Figure 34** : répartition à l'échelle mondiale du variant Theta philippin P.3 en avril 2021.

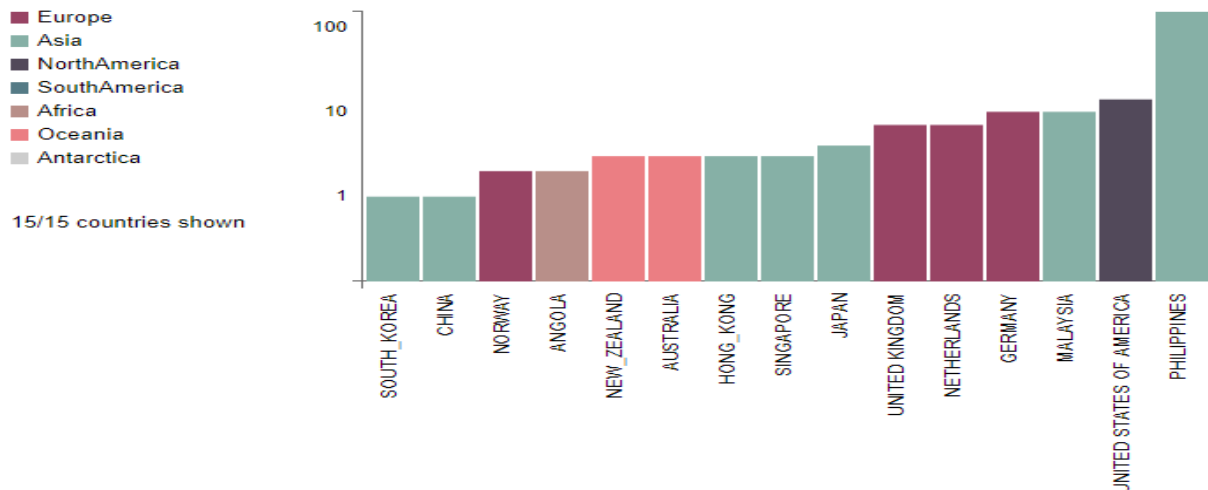
**Theta variant, aka P.3, and PHL-B.1.1.28**

Tablizo FA, Kim KM, et int., and Saloma CP. "Genome sequencing and analysis of an emergent SARS-CoV-2 variant characterized by multiple spike protein mutations detected from the Central Visayas Region of the Philippines." *bioRxiv*, 2021. doi.org/10.1101/2021.03.03.21252812. [7]

Outbreak.info P.3 Lineage Report [2]



**Figure 35** : Mutations d'acides aminés du variant Theta représentées sur une carte du génome du SRAS-CoV-2, avec un accent porté sur la protéine de pointe [333].



*Figure 36 : schématisation des pays ayant séquencé le variant Theta philippin P.3 en avril 2021.*

### 1.6.6.5 Le variant Zeta brésilien P.2

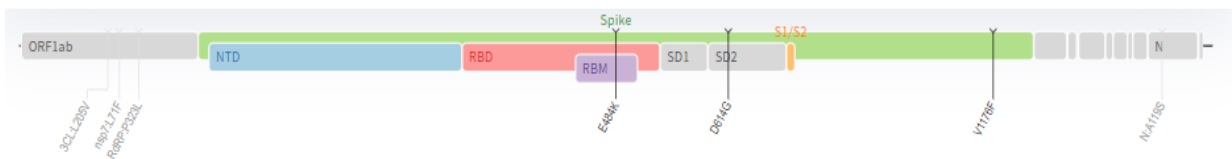
Le variant Zeta, également connu sous le nom de lignée P.2, est une sous-lignée de B.1.1.28 qui, comme P.1, a été initialement découverte en circulation à Rio de Janeiro en octobre 2020, cependant les experts pensent qu'il était déjà actif début juillet 2020. Elle porte la mutation E484K mais pas les mutations N501Y ou K417T. La lignée P.2 ne présente qu'une seule mutation préoccupante par rapport à P.1, à savoir la E484K. En effet, ce variant ne possède pas les mutations N501Y ou K417T. Les autres mutations P.2 ne sont pas préoccupantes et sont rarement observées dans d'autres variants. Les cinq mutations spécifiques à P.2 sont les suivantes : E484K dans le gène S, A119S dans le gène N, C100U dans le 5'UTR, ainsi que L3468V et synC11824U dans le gène ORF1ab. De plus, le 3'UTR C29754U, F120F (synC28253U) dans l'ORF8, M234I dans le gène N, et L3930F et synA12964G dans l'ORF1ab sont souvent présents dans P.2 [315][316].

Il est apparu de manière indépendante à Rio de Janeiro et n'est pas liée à la version Gamma de Manaus. P.2 a été classé "variant Zeta" selon la méthode de nomenclature simplifiée de l'Organisation mondiale de la santé, et est considéré comme un variant d'intérêt (VOI), mais pas encore comme un variant préoccupant [315][316].

### Zeta variant, aka P.2, evolved from B.1.1.28

Naveca F, Nascimento V, et int., and Bello G. "Phylogenetic relationship of SARS-CoV-2 sequences from Amazonas with emerging Brazilian variants harboring mutations E484K and N501Y in the Spike protein." *Virological.org*, 2021.<sup>[4][5]</sup>

Outbreak.info P.2 Lineage Report <sup>[2]</sup>



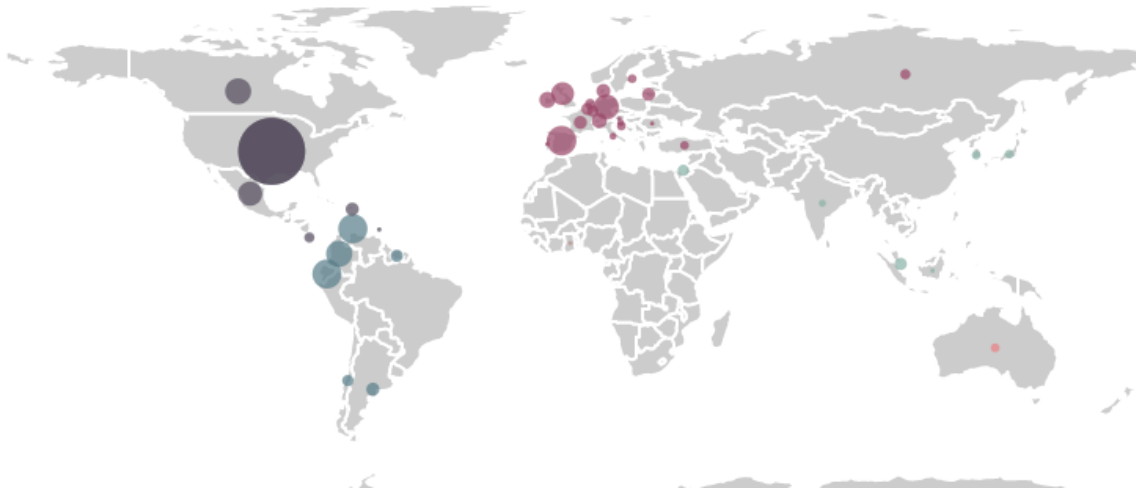
**Figure 37** : Mutations d'acides aminés du variant Zeta représentées sur une carte du génome du SRAS-CoV-2, avec un accent porté sur la protéine de pointe [333].

### 1.6.6.6 Le variant Iota B.1.526

Le variant Iota du SRAS-CoV-2 est également connue sous le nom de lignée B.1.526. Il a été initialement découvert en novembre 2020 alors qu'il représentait <1% des génomes de coronavirus séquencés qui ont été collectés dans la ville de New York. Les mutations au niveau de la protéine Spike les plus importantes dans cette lignée sont L5F, T95I, D253G, E484K ou S477N, D614G et A701V. La mutation au niveau de la protéine de pointe E484K améliore la capacité du virus à contourner le système immunitaire, et la mutation S477N favorise l'aptitude du virus d'adhérer plus fermement aux cellules humaines [318].

En février 2021, il s'était rapidement répandu dans toute la région de New York et représentait ~32% des 3288 génomes séquencés dans la grande métropole américaine [318]. Par ailleurs, cette souche a été trouvée dans au moins 48 États américains et 18 pays au 11 avril 2021 [319].

B.1.526 a été désignée comme le variant Iota selon la méthode de nomenclature simplifiée de l'Organisation mondiale de la santé, et est considérée comme un variant d'intérêt (VOI), sans toutefois être jugée préoccupante [318].

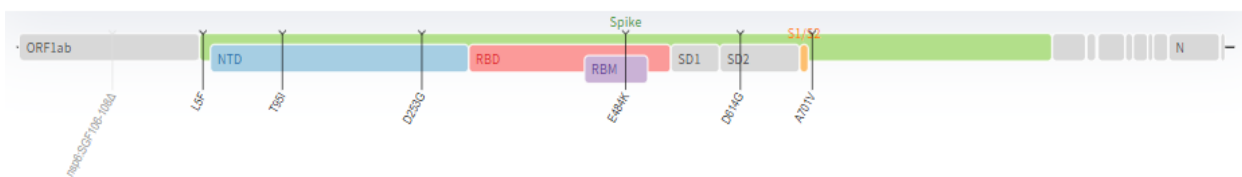


**Figure 38 :** répartition à l'échelle mondiale du variant Iota B.1.526 en juin 2021.

### Iota variant, aka B.1.526

West A, Barnes C, et int., and Bjorkman P. "SARS-CoV-2 lineage B.1.526 emerging in the New York region detected by software utility created to query the spike mutational landscape." *bioRxiv*, 2020. doi.org/10.1101/2021.02.14.431043. [8]

Outbreak.info B.1.526 Lineage Report [2]



**Figure 39 :** Mutations d'acides aminés du variant Iota représentées sur une carte du génome du SRAS-CoV-2, avec un accent porté sur la protéine de pointe [333].

### 1.6.6.7 Le variant Kappa indien B.1.617.1

Le variant Kappa indien B.1.617.1 est l'une des trois sous-lignées de la lignée B.1.617. Il a été identifié pour la première fois en Inde en décembre 2020. À la fin du mois de mars 2021, cette souche représentait plus de la moitié des génomes séquencés en Inde. Kappa a été identifié par Public Health England comme un variant en cours d'investigation (VUI-21APR-01) le 1er avril 2021 [320].

Ce variant présente trois substitutions significatives d'acides aminés, qui se trouvent toutes au niveau de la protéine de pointe du virus : L452R, E484Q et P681R [320].

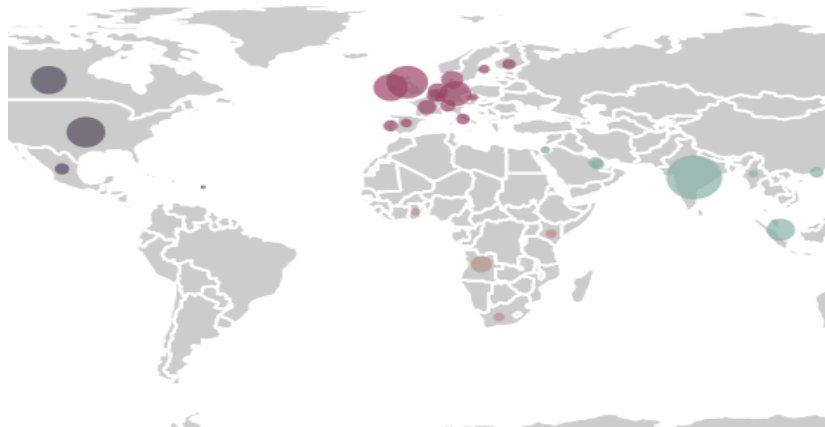
- La mutation L452R. La substitution leucine-arginine en position 452. Cette

substitution augmente l'affinité de la protéine spike pour le récepteur ACE2 tout en diminuant la capacité de détection du système immunitaire [325].

- La mutation E484Q. Une substitution de l'acide glutamique en glutamine se trouve en position 484. Cette modification confère au variant une plus grande affinité pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 et la capacité d'échapper aux systèmes immunitaires des hôtes [240][314][326].
- La mutation P681R. La substitution de proline en arginine en position 681 [241].

En outre, le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) identifie une quatrième mutation potentielle en pointe [314]:

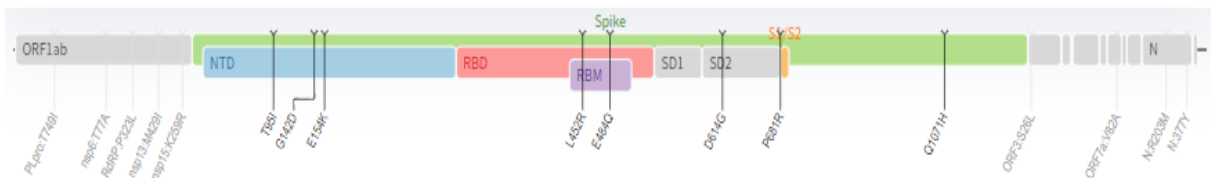
- La mutation D614G. Il s'agit d'une substitution de la glycine par l'acide aspartique en position 614. Les versions Beta et Delta comprennent également la mutation D614G, qui est liée à une infectivité accrue [314].



**Figure 40 :** répartition à l'échelle mondiale du variant Kappa indien B.1.617.1 en juin 2021 [334].

### Kappa variant, aka B.1.617.1

Outbreak.info B.1.617.1 Lineage Report [2]



**Figure 41 :** Mutations d'acides aminés du variant Kappa représentées sur une carte du génome du SRAS-CoV-2, avec un accent porté sur la protéine de pointe [333].

### **1.6.6.8 Le variant nigérian B.1.1.207**

Ce nouveau variant a été décelé initialement en août 2020 au Nigeria par le centre d'excellence africain pour la génomique des maladies infectieuses de ce même pays (ACEGID – African Centre of Excellence for Genomics of Infectious Diseases). Pour le moment on ne connaît pas les conséquences qu'a cette souche sur la contagiosité et la virulence du virus, cependant elle est étudiée de manière assidue par les CDC américaines (US Centers for Disease Control) [235][248]. Ce variant est porteur d'une mutation P681H, qui se trouve aussi chez le variant britannique B.1.1.7. La mutation P681H est voisine de la zone de clivage de la furine S1/S2, cet emplacement possède une forte diversité génétique chez les coronavirus. À ce stade, on ignore à quand remonte l'émergence de cette souche. À ce jour, rien ne laisse penser que cette souche a un réel retentissement sur la gravité des manifestations cliniques ou qu'elle favorise la dissémination du SRAS-CoV-2 au Nigéria [235].

Fin 2020 cette souche totalisait au moins 1% des variants qui circulait au Nigéria [248]. En avril 2021, la lignée B.1.1.207 a été identifiée dans différents pays du globe : en Amérique latine (Pérou, Costa Rica...) en Europe (Allemagne, France, Italie, Angleterre...) en Asie (Singapour, Hong Kong, Vietnam...) , en Amérique du Nord (États-Unis et Canada) et jusqu'en Australie [249].

### **1.6.7 Les mutations les plus importantes**

#### **D614G**

D614G est une mutation faux-sens ou une substitution non synonyme qui touche la spicule du SRAS-CoV-2. Cette modification génomique indique le remplacement de G (glycine) par D (acide aspartique) en position 614 [29]. La mutation D614G atténue l'excrétion de la protéine S1, cela engendre une meilleure intégration de la protéine S dans les virions et donc renforce le pouvoir infectieux de ces derniers [30][31]. Sa prévalence a connu une croissance exponentielle et il s'est imposé comme le génotype prépondérant au niveau mondial. Cette variation génomique est assortie de seuils de cycle RT-PCR plus bas, ce qui évoque une charge virale accrue dans les voies respiratoires supérieures (renforcement de la transmissibilité virale), sans pour autant être synonyme de mauvais pronostic ou de hausse de la virulence du virus [29][31].

Selon une étude cette mutation est en étroite relation avec la perte de l'odorat (anosmie) et augmenterait la fréquence de ce signe clinique assez fréquent chez les sujets infectés par la Covid-19. Ce phénomène serait provoqué sans doute par une plus forte adhésion du RBD au récepteur de l'ACE2 ou d'une stabilité protéique accrue et par conséquent une meilleure capacité à envahir les cellules de l'épithélium des fosses nasales [250].

### **N501Y**

La mutation N501Y est l'un des six acides aminés cruciaux entrant en relation avec les récepteurs de l'ACE2 et les résultats des recherches empiriques laissent penser qu'elle améliore l'affinité du domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 aux récepteurs ACE2 des cellules humaines pour assurer la fixation virale [251]. N501Y signale un remplacement de l'asparagine (N) par la tyrosine (Y) en position 501 de l'acide aminé [33]**Erreur ! Source du renvoi introuvable.** Ce remplacement par la tyrosine entraîne l'augmentation de l'affinité de la liaison avec le récepteur de l'ACE2 [252]. N501Y est relié à une transmissibilité et une virulence plus importante dans un modèle animal (souris de laboratoire) [253]. Les changements à ce niveau altèrent la détection des anticorps et peuvent avoir un impact sur l'efficacité des futurs vaccins [34]. Les principaux variants portant la mutation N501Y sont : variant britannique B.1.1.7 [219], le variant sudafricain 501.V2 [229] et le variant brésilien P.1 [236].

### **E484K**

E484K est une "mutation d'évasion" d'au minimum une sorte d'anticorps monoclonal dirigés contre le SRAS-CoV-2. Elle permettrait au virus d'échapper au système immunitaire et pourrait diminuer l'efficacité vaccinale [35]. Le variant brésilien P.1 découvert au Japon et à Manaus [236], le variant P.2 ou B.1.1.248 (Brésil/Japon) et le variant sud-africain 501.V2 [229] disposent de cette variation génomique. E484K, fait allusion à un échange dans lequel l'acide glutamique (E) est substitué par la lysine (K) à la position 484 [35].

## **P681H**

La mutation P681H est située à proximité du site de clivage de la furine entre S1 et S2 au niveau de la protéine de pointe. Le point de clivage de la furine S1/S2 du SRAS-CoV2 est absent chez les autres coronavirus humains. Par ailleurs, il semble que ce site stimule la pénétration dans les cellules de l'épithélium des voies respiratoires ainsi que la propagation virale (Hoffmann 2020) [254]. Cette mutation a été repérée chez le variant britannique (B.1.1.7) [219] et chez le variant nigérian (B.1.1.207) [235].

## **69-70delHV**

Il s'agit d'une délétion de deux acides aminés : l'histidine en position 69 et la valine en position 70 de la région N-terminale de la sous-unité S1 de la protéine spicule S virale. Cette mutation a été décelée pour la première fois au Danemark dans des échantillons provenant de visons et Elle est combinée à trois autres (Y453F, I692V et M1229I). L'ensemble des quatre variations génomiques est reconnue comme  $\Delta$ FVI-spike17 [243].

## **L452R**

La mutation L452R de la protéine spike est observée dans diverses souches. Il s'agit du remplacement de la leucine par l'arginine en position 452. Il apparaît que cette mutation renforce la capacité à échapper au système immunitaire et à se fixer à l'ACE2 [255].

Elle a été repérée en Amérique du Nord et en Europe en 2020, avant de connaître une recrudescence importante au début de l'année 2021, en raison du fait qu'elle se trouve dans le variant californien CAL.20C mais aussi dans le variant indien B.1.617 [255].

## **E484Q**

Il s'agit de la substitution de l'acide glutamique (E) par la glutamine (Q) en position 484. Elle augmente la capacité de fixation de la protéine de pointe virale au récepteur ACE2 humain, sans oublier le fait qu'elle accroît la faculté d'échappement de cette souche aux effecteurs de l'immunité de l'hôte par rapport aux autres lignées [255].

Identification			Émergence			Changements par rapport aux variants circulant précédemment au moment et au lieu de l'émergence			Précision du test	Activité des anticorps neutralisants (ou efficacité lorsqu'elle est disponible)				
Label WHO	PANGO lineage	PHE variant	Nextrain clade	Première épidémie	Échantillon le plus ancien	Variante désignée comme préoccupante	Mutations notables	Transmissibilité	Hospitalisation	Mortalité	Précision	Après une infection naturelle (risque de réinfection)	De la vaccination	Anticorps monoclonaux
<b>Alpha</b>	B.1.1.7	VOC-20DEC-01	20I (V1)	Royaume-Uni	20-Sep-20	18-Dec-20	69-70del, N501Y, P681H	67% (43-90%)	+52% (47-57%)	+59% (44-74%)	Pas de changement	Réduction minimale	Réduction minimale	Pas de changement
<b>Beta</b>	B.1.351	VOC-20DEC-02	20H (V2)	Afrique du Sud	May-20	14-Jan-21	K417N, E484K, N501Y	+52% (46-58%)	En cours d'investigation	Augmentation possible	Pas de changement	Réduite, la réponse des cellules T provoquée par le virus avec la mutation D614G reste efficace	Efficacité réduite pour de nombreux vaccins	Réduite pour certains
<b>Gamma</b>	P.1	VOC-21JAN-02	20J (V3)	Brésil	Nov-20	15-Jan-21	K417T, E484K, N501Y	1.7x à 2.4x	Augmentation possible	+50% (50% CrI, 20-90%)	Pas de changement	Réduite	Diminuée pour plusieurs vaccins	Réduite pour certains
<b>Alpha</b>	B.1.1.7 avec E484K	VOC-21FEB-02	20I (V1)	Royaume-Uni	26-Jan-21	05-Feb-21	69-70del, E484K, N501Y, P681H	+82% (43-130%)	+52% (47-57%)	+59% (44-74%)	Pas de changement	Considérablement réduite	Considérablement réduite	Réduite pour certains
<b>Epsilon</b>	B.1.429, B.1.427	—	21C	États-Unis	Mar-20	17-Mar-21	L452R	+20% (19%-24%)	En cours d'investigation	En cours d'investigation	Pas de changement	Modérément réduit	Modérément réduite	Réduite pour certains, implications inconnues
<b>Delta</b>	B.1.617.2	VOC-21APR-02	21A	Inde	Oct-20	06-May-21	L452R, T478K, P681R	+64% (26-113%) relative à Alpha	+85% (39-147%) relative à Alpha	En cours d'investigation	Pas d'évidence de changement	Réduite	Réduction minime de l'efficacité	Réduite pour certains
<b>Kappa</b>	B.1.617.1	VUI-21APR-01	21B	Inde	Oct-20	—	L452R, E484Q, P681R	En cours d'investigation	En cours d'investigation	En cours d'investigation	En cours d'investigation	Légèrement réduite	Légèrement réduite	Possiblement réduite
<b>Eta</b>	B.1.525	VUI-21FEB-03	21D	Nigéria	11-Dec-20	—	E484K, F888L	En cours d'investigation	En cours d'investigation	En cours d'investigation	En cours d'investigation	Possiblement réduite	Possiblement réduite	Possiblement réduite
Source : " Point épidémiologique hebdomadaire sur le COVID-19 - 22 juin 2021 ", Organisation mondiale de la santé, 2021.								Niveau de risque relatif	Très élevé	Élevé	Moyen	Bas	Inconnu	

Tableau 4 : Récapitulatif de divers variants du Sars-cov-2.

## 2. EPIDÉMIOLOGIE

### 2.1 Réservoir :

D'où provient-il ?

On ne connaît pas encore parfaitement l'origine du SRAS-CoV-2. Les coronavirus, très présents chez quelques animaux, ne traversent la barrière des espèces qu'occasionnellement pour contaminer l'homme. Il y a toutefois des exceptions, comme le SARS-CoV-1, qui a été fortuitement propagé à l'homme par la consommation de civettes masquées, et le MERS-CoV-2 par le biais des dromadaires [40][41].

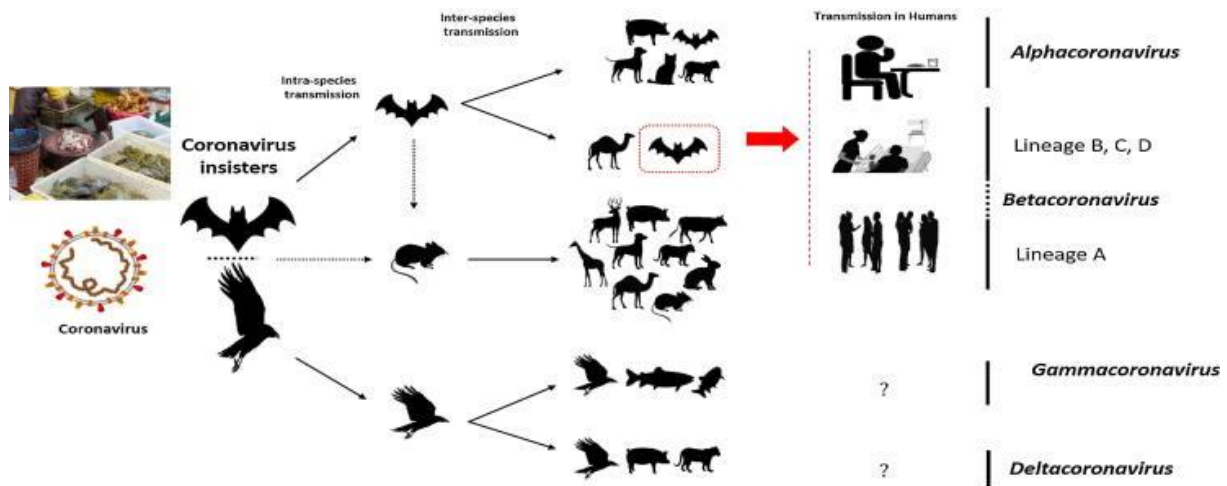
Le SRAS-CoV-2 est sur le plan génétique beaucoup plus semblable aux virus qui attaquent les chauves-souris que le MERS-CoV ou le SRAS-CoV. Néanmoins, à notre connaissance, aucune transmission virale directe n'a jamais été signalée entre cette espèce et l'homme. Pour cette raison, les scientifiques jugent vraisemblable que la contamination de l'homme se soit produite par la voie d'une espèce hôte intermédiaire. Le pangolin a dans un premier temps été désigné en tant que porteur d'un coronavirus similaire au SRAS-CoV-2. Néanmoins, divers éléments mettent en question cette hypothèse, en particulier le fait que les séquences génétiques virales impliquées dans la pandémie en cours et celles du coronavirus qui attaque le pangolin demeurent nettement éloignées l'une de l'autre [40][41].

Deux possibilités subsistent :

I. le virus a été véhiculé de la chauve-souris à l'homme par une espèce animale qui n'a pas à ce jour été déterminée ;

II. le virus aurait diffusé pendant de nombreuses années chez les êtres humains, de manière silencieuse, avant qu'une mutation récente ne le fasse devenir plus infectieux et pathogène.

Il n'y a à ce jour aucune preuve d'une fuite accidentelle du virus depuis le laboratoire P4 de Wuhan [40][41].



**Figure 42 :** Les principaux réservoirs et le mode de transmission des coronavirus. Les réservoirs supposés du SRAS-CoV-2 sont entourés en rouge ; uniquement les coronavirus  $\alpha$  et  $\beta$  ont la faculté de contaminer les humains, la consommation d'un animal malade comme nourriture est la plus importante source de transmission du virus des animaux à l'homme et, du fait d'un rapprochement avec un sujet malade, le virus est alors transmis à des individus en bonne santé. La flèche noire en pointillés signale la probable transmission du virus depuis la chauve-souris, alors que la flèche noire pleine indique une transmission avérée [41].

## 2.2 Transmission :

Les principales sources de transmission de la pandémie de la COVID-19 sont désormais parfaitement établies. En effet, la communauté internationale est unanime sur les points suivants [338]:

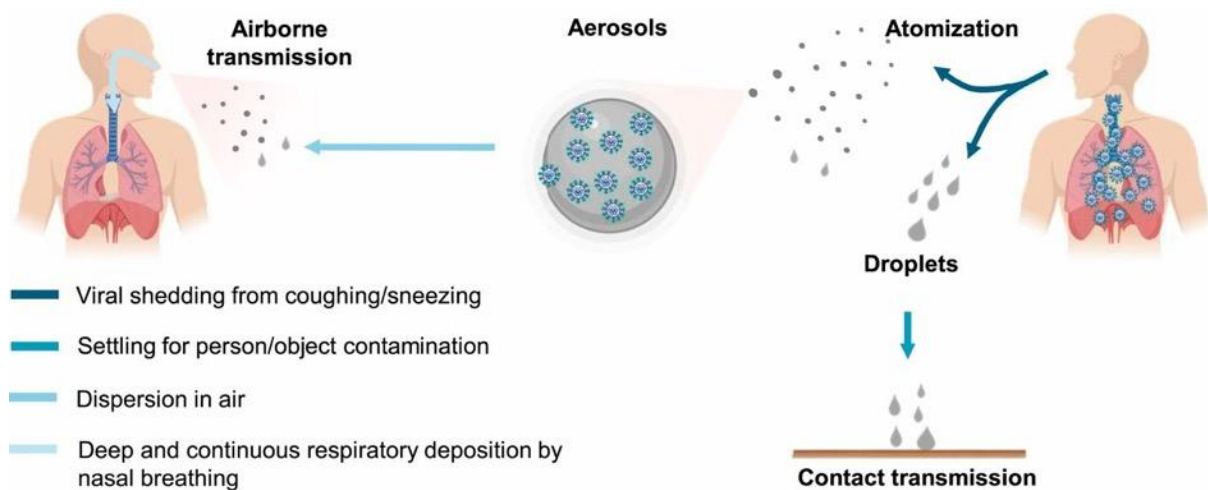
- ❖ La voie de transmission prédominante est respiratoire.
- ❖ La transmission verticale est rare, cependant il existe des preuves de transmission transplacentaire.
- ❖ Bien que le contact direct et la transmission par des fomites (objets inanimés) soient évoqués, il s'agit très probablement d'un mode de transmission peu fréquent.
- ❖ Même si le virus vivant a été décelé dans la salive et les matières fécales, et que l'ARN viral a été identifié dans des dons de sperme et de sang, aucun cas de transmission du SRAS-CoV-2 par voie fécale-orale, sexuelle ou sanguine n'a été enregistré. Jusqu'à présent, un seul groupe de transmission fécale-respiratoire éventuelle a été relevé.
- ❖ Les chats et les furets sont susceptibles d'être infectés et transmis, mais aucun cas de

transmission à l'homme n'a été enregistré ; les virus se transmettent entre eux et à l'homme.

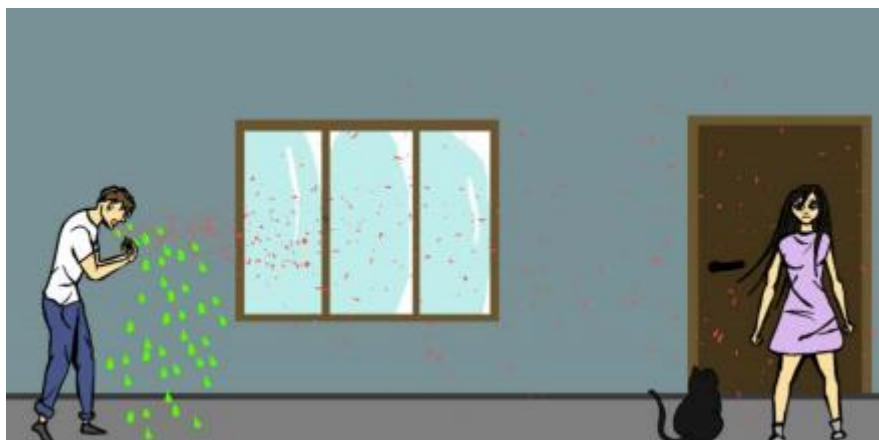
### 1) Transmission aérienne ou aéroportée directe :

C'est la plus fréquente. Elle s'effectue par le biais des gouttelettes ou d'aérosols émanant de l'individu contaminé. Le SARS-CoV-2 se propage par les gouttelettes respiratoires (1  $\mu\text{m}$  à 1 mm, certains chercheurs parlent d'un diamètre supérieur à 5  $\mu\text{m}$ ) rejetées par la bouche et le nez lorsqu'on parle, crie, chante, tousse ou éternue [17][40][42][335]. Les aérosols, en revanche, sont des suspensions de particules plus fines (quelques nanomètres à 100  $\mu\text{m}$ , certains chercheurs parlent d'un diamètre inférieur à 5  $\mu\text{m}$ ). Plus petit est le diamètre des gouttelettes rejetées par le sujet malade, plus ces gouttelettes sont susceptibles d'être emportées par l'air avoisinant, et de demeurer en suspension [40][335]. Au début de la pandémie on pensait que la transmission se faisait principalement par les gouttelettes générées par les éternuements et la toux des personnes malades. Cependant, il semble qu'une part importante de la dissémination virale se fasse par transmission aérienne des aérosols générés par les personnes asymptomatiques lorsqu'elles respirent et parlent [335]. Les aérosols peuvent s'accumuler dans l'air intérieur d'une pièce mal aérée, restent contagieux pendant deux à trois heures dans l'air, probablement plus si l'humidité est assez importante et sont facilement absorbés en profondeur dans les poumons. Par conséquent, il faut adopter des mesures visant à réduire la transmission des aérosols, notamment le port du masque universel et des tests approfondis et de routine pour détecter et isoler les personnes asymptomatiques infectées [336].

Une seule toux d'une personne ayant une charge virale élevée dans son liquide respiratoire (2,35  $\times 10^9$  copies par ml) peut produire jusqu'à 1,23  $\times 10^5$  copies de virus qui peuvent rester en suspension dans l'air pendant 10 secondes, contre 386 copies pour un patient sain (7,00  $\times 10^6$  copies par ml) [337].



**Figure 43 :** Transmission aérienne de la COVID-19. L'atomisation humaine des virus résulte de la toux ou de l'éternuement d'une personne infectée, produisant des gouttelettes contenant le virus ( $>5 \mu\text{m}$ ) et des aérosols ( $<5 \mu\text{m}$ ). La transmission des virus d'une personne à l'autre se fait par contact direct/indirect et par la voie des aérosols ou des gouttelettes. Les grosses gouttelettes se déposent principalement dans l'air pour provoquer une contamination de la personne ou de l'objet, tandis que les aérosols sont efficacement dispersés dans l'air. Les transmissions directes et aéroportées se produisent respectivement à courte distance et à longue distance/temps. Les virus aéroportés inhalés se déposent directement dans les voies respiratoires humaines [299].



**Figure 44 :** Transmission aérienne du SARS-CoV-2. 1) Après avoir toussé, éternué, crié et même après avoir parlé, de grosses gouttelettes (vertes) tombent sur le sol autour du jeune homme. 2) En outre, les aérosols (rouge) sont transportés par les courants d'air sur de plus longues distances [335].

## 2) Transmission indirecte :

- a. Par contact avec une surface ou un objet contaminé par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales : les mains qui ont été souillées sur une surface, s'ils se retrouvent par la suite dans la bouche, près des narines ou sur l'œil, sont susceptibles de véhiculer le virus. Ce dernier peut perdurer durant quelques heures sur une surface inerte souillée. Cette période peut durer en fonction de la nature de la surface et de certains paramètres : température, humidité et lumière ambiante [43]. La transmission par les fomites ne se produirait que si une personne infectée toussait ou éternuait sur une surface et que quelqu'un d'autre touchait cette surface peu après (dans les 1 à 2 heures) [339]. Une autre recherche a estimé que le risque d'infection en touchant une surface contaminée était inférieur à 5 sur 10 000 après avoir évalué 33 surfaces dans des lieux publics tels que des magasins d'alcool et d'alimentation, des banques, des stations-service, des laveries automatiques et des restaurants, ainsi que sur les portes de métro et les boutons de passage pour piétons [340]. Le SARS-CoV-2 a été détecté dans 29 des 348 échantillons de surface (8,3 %). Selon ces scientifiques, les fomites pourraient jouer un rôle mineur dans la transmission communautaire du SARS-CoV-2 [218].

En résumé, il est peu probable que le contact direct et la transmission par les fomites soient des modes de transmission courants, et sur la base des données actuellement disponibles, nous devons supposer que les niveaux d'ARN viral ou de virus vivant restant transitoirement sur les surfaces sont peu susceptibles de provoquer une infection, en particulier en dehors des zones où des cas actifs sont connus [338]. Il est essentiel de souligner que cette découverte ne devrait pas convaincre qui que ce soit d'abandonner la pratique du lavage fréquent et minutieux des mains ; elle pourrait plutôt apaiser les craintes de ceux qui craignent de manipuler des objets de la vie quotidienne (poignées de porte, clés, argent, téléphones, etc.) [218].

- b. La transmission verticale (materno-fœtale) est plutôt rare. La présence d'IgM du SRAS-CoV-2 chez les nouveau-nés a été signalée [341], mais il n'y a pas de consensus sur la manière dont il faut interpréter ce résultat. Bien que le SRAS-CoV-2 ait été

identifié dans le lait maternel, aucune transmission prouvée du lait maternel au bébé n'a été établie [218].

- c. Les animaux en tant qu'hôtes intermédiaires dans le cycle de transmission homme-animal-homme semblent improbables pour le moment. Seules des conditions exceptionnelles, telles que les fortes densités de population animale observées dans les élevages de visons, peuvent mettre les personnes en danger de transmission de l'animal à l'homme [342]. Il faut conseiller aux personnes atteintes du COVID-19 d'éviter toute interaction avec les animaux. Les animaux de compagnie qui sont infectés par le SARSCoV-2 doivent être surveillés et tenus à l'écart des humains et des autres animaux jusqu'à leur guérison [343].
- d. Par les particules ou gouttelettes fécales : la symptomatologie inclut fréquemment des diarrhées, et une nouvelle étude a révélé que le déclenchement de la chasse d'eau, engendrait un "déplacement en masse vers le haut de gouttelettes virales" [44].
- e. Via l'usage du climatiseur [45].

Les cinq règles suivantes sont utiles dans la vie quotidienne [218]:

1. Évitez les zones densément peuplées (plus de 5 à 10 personnes). Plus le nombre d'individus regroupés est élevé, plus la probabilité de rencontrer un "superspreader", qui produit des particules infectieuses des dizaines ou des centaines de fois plus qu'un individu "typiquement" contagieux, est grande.
2. Évitez en particulier les lieux clos et surpeuplés (les pires sont les salles fermées climatisées où circule un "air vicié"). Un virus viable peut être décelé dans des échantillons prélevés à une distance de 2 à 4,8 mètres dans une pièce où un individu infecté par le SRAS-CoV-2 tousse régulièrement.
3. Évitez les lieux bondés, confinés et bruyants où les gens doivent communiquer en criant. Crier ou parler fort libère un flux continu d'aérosols qui restent dans l'air pendant de nombreuses minutes. Une conversation intime dans une pièce bruyante et bondée, où les gens se crient dessus à une distance de 30 centimètres, en inhalant profondément dans leurs poumons les expirations de la personne à qui ils parlent/crient dessus pendant 5, 10, 20 minutes ou plus, est l'environnement optimal de transmission du virus. La combinaison de

bruits mécaniques et de musique dans un espace confiné offre le scénario idéal pour un événement de type "superspreader".

4. Lorsqu'on se trouve à l'extérieur de lieux très fréquentés, fermés ou bruyants, maintenir une distance de deux mètres avec les autres individus.

5. Dans les lieux publics, portez toujours un masque de protection.

Modalités du contact	Faible densité de personnes			Forte densité de personnes		
	En extérieur bien ventilé	En intérieur bien ventilé	Mal ventilé	En extérieur bien ventilé	En intérieur bien ventilé	Mal ventilé
<b>Contact bref avec un masque</b>						
Se taire	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Orange
Parler	Vert	Vert	Vert	Vert	Vert	Orange
Crier	Vert	Vert	Orange	Orange	Orange	Rouge
<b>Contact prolongé avec un masque</b>						
Se taire	Vert	Vert	Orange	Vert	Orange	Rouge
Parler	Vert	Vert	Orange	Orange	Orange	Rouge
Crier	Vert	Orange	Rouge	Orange	Rouge	Rouge
<b>Contact bref sans masque</b>						
Se taire	Vert	Vert	Orange	Orange	Orange	Rouge
Parler	Vert	Orange	Orange	Orange	Rouge	Rouge
Crier	Orange	Orange	Rouge	Rouge	Rouge	Rouge
<b>Contact prolongé sans masque</b>						
Se taire	Vert	Orange	Rouge	Orange	Rouge	Rouge
Parler	Orange	Orange	Rouge	Rouge	Rouge	Rouge
Crier	Orange	Rouge	Rouge	Rouge	Rouge	Rouge

\*]: niveau de risque incertain, dépend des définitions quantitatives de la distanciation, de la densité et de la durée de contact.

Source]: Jones et coll, 2020 (BMJ)

**Tableau 5** : Risque de transmission du SARS-CoV-2 par des personnes asymptomatiques dans différentes situations. En vert : risque faible. En orange : risque modéré. En rouge : risque fort [40].

## 2.3 Durée d'incubation et de contagiosité

### Quelle est la période d'incubation ?

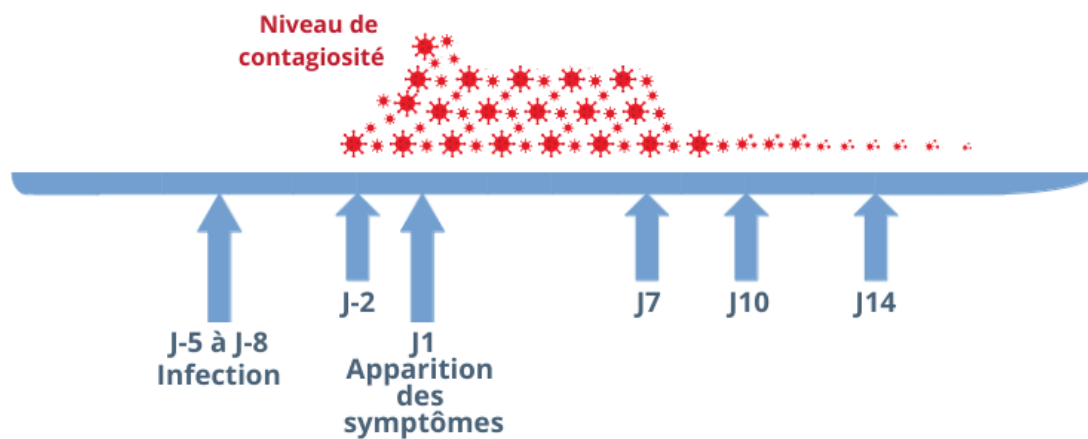
La période d'incubation est le laps de temps qui sépare l'exposition au virus et la survenue des symptômes. La durée d'incubation médiane pour le SRAS-CoV-2 est de cinq jours (de 2 à 14 jours)[46][47]. Selon des études 97,5 % des sujets qui manifestent des symptômes le font en

moins de 11,5 jours [51]. Des périodes d'incubation atteignant jusqu'à 17, voire 24 jours, ont été rapportées chez les sujets âgés et les enfants [46][48].

### **Quand est ce qu'on est contagieux ?**

La répétition des tests de reverse-transcriptase polymérase-chain-reaction (RT-PCR) sur des échantillons nasopharyngés a révélé que la charge virale est à son apogée durant les premiers jours de symptômes. Le risque de transmission est particulièrement élevé au début des symptômes ( quand ils se manifestent), cependant, il démarre en moyenne 2 à 3 jours plus tôt . Toutefois, ce danger décroît graduellement à compter du 7<sup>e</sup> jour après la survenue des symptômes. Il est réduit après 10 jours et devient rare au bout de 14 jours [49][50]. Néanmoins, ces délais ne représentent que des moyennes : ainsi, à mesure que les symptômes s'aggravent et perdurent, la probabilité de transmission du virus grandit[40].

Conformément à une étude chinoise, la durée de la positivité de la RT-PCR pourrait se prolonger dans certains cas pour atteindre 25 jours après le commencement de la symptomatologie et serait supérieure à 20 jours chez un tiers des malades [50][52]. Il convient toutefois de peser ces résultats, un test RT-PCR positif ne veut pas forcément dire que le virus est vivant et qu'il est contagieux. Ainsi, des cultures virales sont par conséquent nécessaires [50]. On estime qu'une grande partie des infections sont imputables à des personnes asymptomatiques [51].



*Figure 45 : Durée d'incubation et de contagiosité du Sras-cov-2 [40].*

## 2.4 Taux de reproduction (R0)

Le taux de reproduction (R0) est un paramètre qui sert à évaluer le degré de contagiosité d'un agent infectieux. Il s'agit du nombre moyen de sujets auxquels un malade est susceptible de transmettre la maladie dans une population qui n'est pas immunisée contre le virus et qui est entièrement sensible à l'infection.

Quand le R0 est supérieur à 1, la maladie tend alors à se propager d'elle-même en raison du manque de mesures pour y faire face. Il est à noter que le confinement permet de diminuer significativement cet indicateur. Des recherches suggèrent que le risque d'infection est plus élevé pendant les tout premiers jours des signes cliniques et peut perdurer au-delà de trois semaines [3][49].

Au tout début de l'épidémie en Chine, l'OMS a évalué le R0 à 2,6 (1,5-3,5). Toutefois, en mars 2020, une méta-analyse publiée dans le Journal Of Travel Medicine et qui se base sur 12 estimations différentes a révélé que ce R0 était sans doute plus élevé, estimé à 3,3 [50][53].

### **3. PATHOGÉNIE**

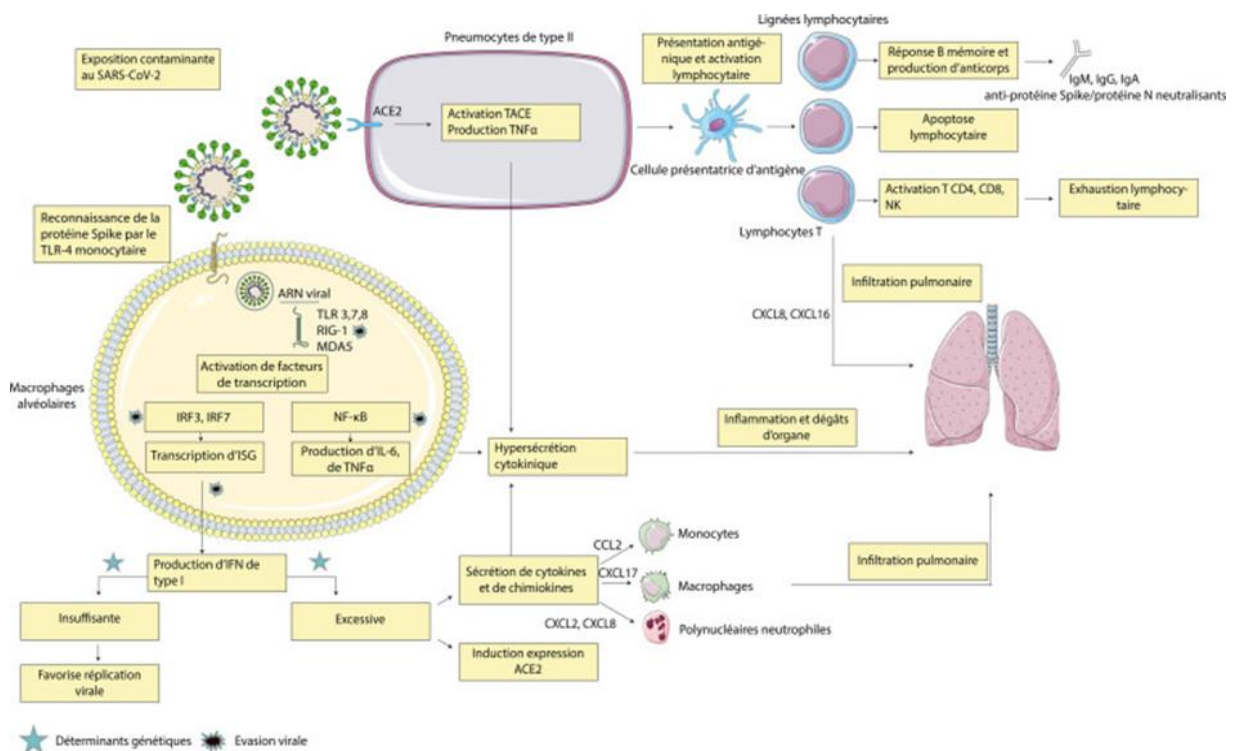
#### **3.1 Immunopathologie**

Les composants de la réponse immunitaire immédiate au SRAS-CoV-2 ne parviennent pas à ce jour à être déterminés, en revanche, ils semblent susceptibles d'être déduits via les récentes études sur le processus infectieux (voir schéma). La contamination des cellules épithéliales et immunitaires des voies respiratoires déclenche de nombreux signaux de danger, détectés par divers récepteurs (Pattern Recognition Receptors, ou PRR) qui se fixent à l'ARN viral (TLRs 3, 7, 8, RIG-1, MDA-5) ainsi qu'aux protéines de surface virales (TLR 2, TLR 4). Ces récepteurs déclencheront à leur tour des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF- $\kappa$ B) [54]. Cette stimulation aboutit à la libération de cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6), qui engendrent une hyperperméabilité capillaire et favorisent le recrutement de cellules inflammatoires, et d'interférons de type I (IFN-1), qui favorisent l'expression de gènes cibles (ISG, pour "interferon-stimulated genes") [55]. Les interférons stimuleront la production de gènes cibles (ISG pour les gènes stimulés par l'interféron) en se fixant à leur récepteur IFNAR, signalé par JAK/STAT [56]. L'interféron de type I est essentielle à la réponse antivirale précoce, car il entrave la réplication virale, confère une protection aux cellules non

infectées et renforce l'immunité antivirale des lymphocytes (lymphocytes T CD8, lymphocytes NK), ce qui se traduit par la lyse des cellules atteintes [17][57].

La stimulation des facteurs de transcription conduit à la sécrétion initiale de cytokines par les cellules qui sont infectées (interférons, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, chimiokines). Les antigènes du virus sont internalisés par les cellules présentatrices d'antigènes, amorcées et ensuite présentées par le biais des complexes majeurs d'histocompatibilité de type 1 (pour l'ARN viral) et de type 2 (pour les protéines de surface) aux cellules T CD4, CD8 et aux cellules B, qui sont polarisées par la libération précoce de cytokines, garantissant le développement d'une immunité pérenne [17].

Dans le cas où cette réponse initiale est insuffisante, la sécrétion de cytokines se dérègle et provoque un processus hyperinflammatoire : cet épisode, qualifié de " tempête ou orage de cytokines ", se déclenche généralement aux alentours du 8e jour après la survenue des symptômes. Il suscite une réaction immunitaire anarchique et non-contrôlée, avec des répercussions susceptibles de compromettre le pronostic vital et de justifier une hospitalisation en soins intensifs [17].

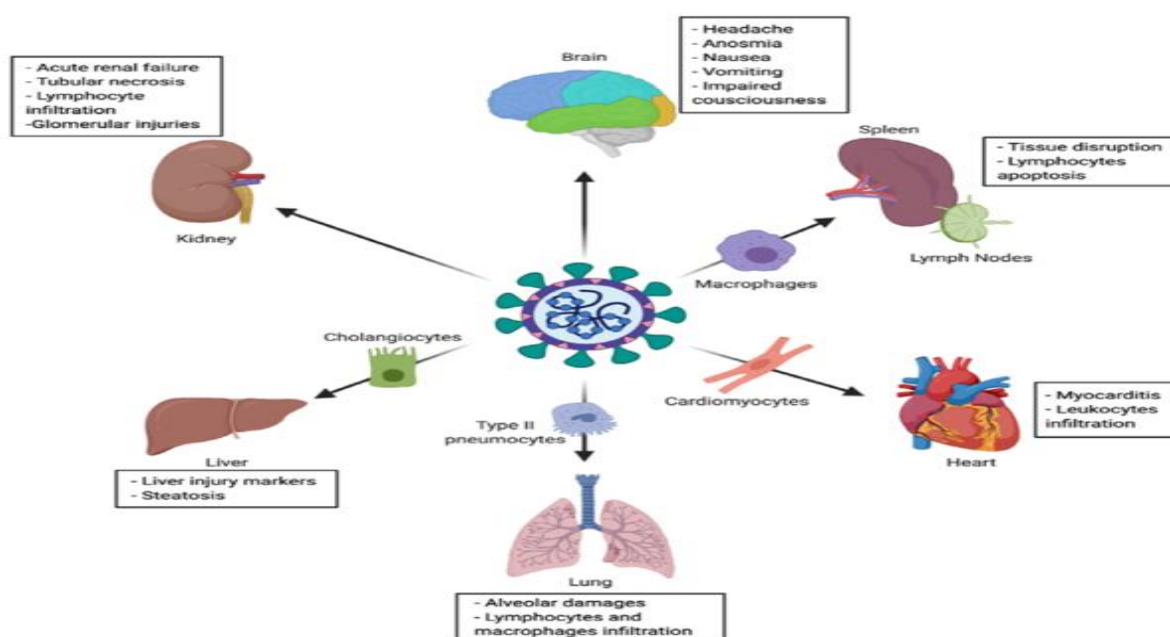


**Figure 46 :** Mécanismes suspectés de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2 [17].

### 3.2 Physiopathologie

Dans la mesure où ACE2 est le principal récepteur cellulaire du Sars-Cov-2, les chercheurs ont avancé qu'une importante expression d'ACE2 entraînait une prédisposition plus élevée à développer la maladie. Ce phénomène est susceptible de justifier le fait que les sujets avec un diabète ou un cancer, exprimant de manière accrue ACE2, sont particulièrement vulnérables aux formes graves de la maladie [17][58].

Cependant, la répartition anatomique de ACE2 ne correspond pas exactement aux symptômes engendrés par la Covid19. Alors que l'ACE2 est largement exprimé dans le tube digestif, les reins, le cœur, la vésicule biliaire, les glandes séminales et les testicules, la COVID-19 occasionne des troubles respiratoires, neurologiques, digestifs, cardiologiques, hépatiques, oculaires et/ou cutanés [17][50].



**Figure 47 :** Tropisme et lésions multiviscérales dans le cadre de l'infection par le SRAS-CoV-2 [17].

#### 3.2.1. Tropisme respiratoire et lésions pulmonaires

Le SRAS-CoV-2, majoritairement véhiculé par les gouttelettes respiratoires, est capable d'infecter les pneumocytes qui expriment l'ACE2 et de déclencher une réaction inflammatoire entraînant une détresse respiratoire plus ou moins grave qui, dans sa forme la plus sévère, peut conduire à un SDRA [59]. La plupart (67-85%) des malades hospitalisés dans les unités de soins intensifs avec un diagnostic avéré de SRAS-CoV-2 souffrent d'un SDRA [60]. Selon une étude rétrospective, la mortalité de ces sujets est forte (61,5 %) et les facteurs responsables de cette sévérité sont toujours méconnus [17][61].

Les examens histologiques des poumons atteints ont fait apparaître des inclusions virales, des infiltrats interstitiels à majorité lymphocytaire, des atteintes oedémateuses pulmonaires évocatrices d'un SDRA et des thromboses évoquant fréquemment une microangiopathie thrombotique [17][62][63].

### **3.2.2. Tropisme et lésions du tube digestif**

ACE2 est largement présent dans le système digestif, et le virus est décelé durablement dans les selles que dans les prélèvements nasopharyngiens. Par ailleurs, il a notamment été établi que le SRAS-COV-2 est en mesure de contaminer les entérocytes humains [17][64][65].

### **3.2.3. Invasion des hépatocytes et lésions hépatiques**

L'atteinte des hépatocytes par le SRAS-CoV-1 a été mise en évidence par RT-PCR, cependant les fragments et le génome viral n'ont jamais été identifiés par immunohistochimie et microscopie électronique [66]. Concernant le SRAS-CoV-2, les résultats histologiques ont fait ressortir des foies volumineux, avec des œdèmes et comportant des cellules inflammatoires infiltrées, sans toutefois qu'aucune inclusion virale ne soit signalée [67]. Qui plus est, le fossé entre les signes biologiques hépatiques (cytolyses hépatiques courantes, cholestases ou ictères exceptionnels) [68][69][70] et l'expression de ACE2 (principalement dans les voies biliaires) suggère, une origine plurifactorielle des lésions hépatiques au lieu d'une invasion virale par les hépatocytes [17][71].

### **3.2.4. Neuro-invasion et lésions neurologiques**

ACE2 est peu présent dans le cerveau, mais les particules virales du SRAS-CoV-1 ont été retrouvées chez les malades morts des suites du SRAS, et sont principalement situées dans le tronc cérébral [72], l'hypothalamus et le cortex [66]. Ce constat tend à indiquer la présence de récepteurs cellulaires différents de l'ACE2. Quelques chercheurs affirment que le récepteur nicotinique de l'acétylcholine peut être associé à la neuroinvasion, ce qui justifierait la sous-représentation des fumeurs dans les études cliniques, bien que cette supposition demeure à prouver [73]. Hormis quelques cas d'encéphalite à SRAS-CoV-2 confirmés par RT-PCR dans le LCR [74], il manque à ce jour la certitude d'un tropisme neurologique du SRAS-CoV-2.

Néanmoins, l'équipe de Li et al. avance que le possible tropisme neurologique du SRAS-CoV-2 est probablement la cause de l'anosmie/agueusie, de lésions neuromusculaires qui réduiraient l'efficacité de la toux, de même que de lésions du centre respiratoire de la moelle épinière qui offriraient une raison à l'absence de respiration spontanée constatée chez certains malades et contribueraient aux détresses respiratoires aiguës [17][74].

### **3.2.5. Tropisme rénal et néphropathie**

L'ACE2 se trouve dans la totalité des fragments tubulaires et, à un degré plus faible, par le glomérule [75]. L'insuffisance rénale aiguë est souvent signalée (5 à 20 % des personnes touchées [76]). L'hématurie ou la protéinurie sont également répandues (36-44 % des malades) [77].

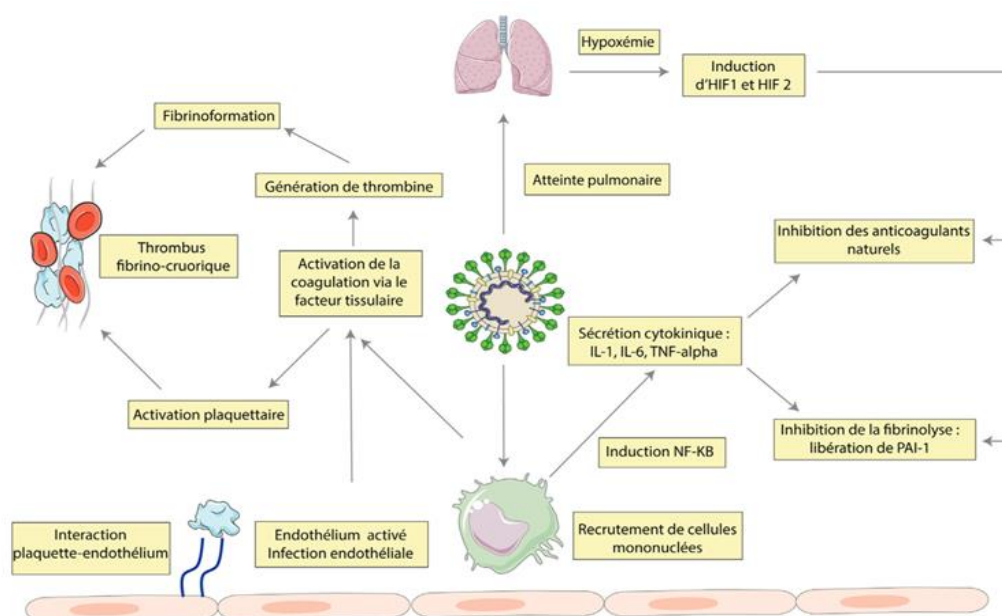
Bien qu'il y ait de multiples facteurs de lésions rénales, la prolifération du virus dans les cellules tubulaires proximales et les podocytes a été confirmée par microscopie électronique. Cependant, le mode de pénétration dans le parenchyme rénal n'est pas entièrement éclairci, car cette pénétration requiert, en plus de la présence d'ACE-2, une protéase TMPRSS2, qui n'est que faiblement décelable dans la partie S3 du tubule proximal chez la souris [78].

Les examens histologiques ont révélé des lésions de nécrose tubulaire aiguë, des suffusions hémorragiques, de faibles dépôts d'hémosidérine tubulaire et quelquefois la formation de bouchons de myoglobine dans les tubules (chez les patients atteints de rhabdomyolyse). Les atteintes glomérulaires étaient essentiellement des troubles de néphropathie antérieurs [17][79].

### **3.2.6. Tropisme cardiaque et troubles cardiologiques**

ACE2 est fortement présent dans les cellules du myocarde et de nombreux cas de myocardite ont été signalés, tout comme cela s'est produit lors de la crise du MERS-CoV [80][81]. Dans les résultats de recherches médicales, l'insuffisance cardiaque a touché 7 à 20 % des sujets atteints de COVID-19 [82][83] et les lésions myocardiques, caractérisées par une augmentation du niveau de la troponine au-delà de 0,028 ng/mL, ont été signalées chez près de 17 % des personnes nécessitant une hospitalisation [84].

Malgré la grande incidence des accidents cardiovasculaires, on ne dispose pas à ce stade de résultats d'autopsie confirmant le lien causal possible avec le virus, dans la mesure où aucun ARN n'a été identifié à partir des biopsies cardiaques effectuées sur des malades en Chine[85] et aux États-Unis [17][86].



**Fig. 3.** Mécanismes proposés de la coagulopathie de la COVID-19. L'infection par le SARS-CoV-2 engendre une atteinte pulmonaire, principalement décrite comme du dommage alvéolaire diffus. Une hypoxémie survient en cas d'atteinte sévère. En réponse à l'hypoxémie, il existe une induction de la voie de signalisation des « hypoxia inducible transcription factors » qui concoure à activer la coagulation, à supprimer la fibrinolyse et à inhiber les anticoagulants circulants naturels. Dans le même temps, l'infection engendre un recrutement de cellules mononucléées au niveau de la barrière alvéolo-capillaire. Celles-ci, à la suite de l'induction de la voie NF-κB, vont sécréter des cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1 et IL-6) qui vont favoriser la libération de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et l'inhibition des anticoagulants naturels. Aussi, elles favorisent l'activation de la coagulation par la génération de facteur tissulaire. Cette activation est soutenue par l'activation plaquettaire. L'activation de l'endothélium, secondaire à une atteinte virale spécifique et/ou une activation du complément, favorise la coagulation et l'interaction avec les plaquettes circulantes. Finalement, la fibrine, les globules rouges et les plaquettes s'agrègent, réalisant un thrombus fibrino-cruorique.

**Figure 48 :** Mécanismes proposés de la coagulopathie de la COVID-19 [17].

### 3.2.7. Dommage endothélial

ACE2 est largement présent dans les cellules endothéliales et une analyse histologique de trois patients a révélé des atteintes endothéliales au niveau de différents organes (poumon,

cœur, rein, foie, intestin grêle) accompagnées d'inclusions virales dans les cellules endothéliales. Ces résultats portent à croire que les lésions organiques constatées dans la COVID-19 semblent être en rapport avec des atteintes vasculaires [17][87].

### **3.2.8. Divers tropismes**

Cutané : les signes cutanés évoqués dans la COVID-19 sont inflammatoires (érythème, vésicules, urticaire) et également vasculaires (macules violettes, livedo, purpura, gelures, angiomes). Elles seraient consécutives à la réaction inflammatoire dérégulée ainsi qu'à l'état d'hypercoagulabilité [88].

Ophthalmologique : SRAS -CoV-2 a été décelé dans des échantillons de larmes. Les symptômes oculaires ont été majoritairement inflammatoires (conjonctivite, kératite) mais des atteintes vasculaires oculaires restent possibles [89].

La COVID-19 est par conséquent une pathologie compliquée, impliquant des phases virales, inflammatoires et thrombotiques. Une plus grande connaissance de ces différentes phases est primordiale, car elle nous servira à bien les discerner dans la pratique clinique et à sélectionner le traitement le plus appropriée en fonction de la gravité de la maladie. Cependant, la compréhension des processus physiopathologiques ne saurait remplacer les essais cliniques, qui demeurent fondamentaux pour garantir une meilleure prise en charge des malades [17].

## **3.2 Facteurs de prédisposition**

La dissémination virale est favorisée par le déplacement grégaire de l'homme : transport aérien ou maritime, migrations saisonnières liées aux vacances.

Lors des activités sociales durables et des périodes de froid, la transmission est facilitée par la promiscuité en collectivité semi-close.

Selon le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) et le ministère français de la Santé [90], les individus à risque de contracter une forme grave de coronavirus sont :

- ❖ Les personnes âgées de 65 ans et plus.
- ❖ Les individus avec des antécédents cardiovasculaires : hypertension artérielle mal contrôlée, antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de coronaropathie, chirurgie

cardiaque, insuffisance cardiaque de stade NYHA III ou IV.

- ❖ Les sujets avec un diabète insulino-dépendant mal contrôlé ou présentant des complications consécutives à leur maladie (micro ou macro-angiopathie)
- ❖ Les individus souffrant d'une affection respiratoire chronique (asthme, mucoviscidose, etc.) risquant de se décompenser en cas d'infection virale.
- ❖ Les personnes souffrant d'insuffisance rénale chronique sous dialyse.
- ❖ Les patients cancéreux soumis à une thérapie.
- ❖ Les sujets ayant une immunodépression congénitale ou acquise :

- I. Provoquée par la prise de médicaments (chimiothérapie anticancéreuse, immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie à doses immunosuppresseives).
- II. Causée par une infection par le VIH non contrôlée ou avec des CD4 <200/mm<sup>3</sup>.
- III. À la suite d'une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques.
- IV. Associée à une hémopathie maligne survenant pendant le traitement.
  - ❖ Les patients présentant une cirrhose au stade B ou C de la classification Child-Pugh.
  - ❖ Les individus souffrant d'obésité (indice de masse corporelle > 30 kg/m<sup>2</sup>).
  - ❖ Les femmes enceintes dès le troisième trimestre[90].
  - ❖ Les hommes, selon une recherche de la faculté de médecine de l'université du Maryland, présentent une probabilité de décéder 30 % plus élevé que les femmes du même âge et du même état de santé [91].

## 4. ASPECTS CLINIQUES

### 4.1 Classification clinique et critères de gravité

Il n'existe pas de classification clinique universellement approuvée ou reconnue pour la COVID-19.

Cependant, quelques chercheurs proposent la répartition ci-dessous composée de quatre niveaux :

1. Cas légers : les signes cliniques sont bénins et sans pneumonie à l'imagerie
2. Cas courants : fièvre et autres signes respiratoires avec la présence d'une pneumonie à l'imagerie
3. Cas graves : incluant l'un des signes qui suit : dépression respiratoire, hypoxie ( $SpO_2 \leq 93\%$ ), analyse anormale des gaz du sang : ( $PaO_2 < 60$  mm Hg,  $PaCO_2 > 50$  mm Hg)
4. Cas critiques : comprenant l'un de ces différents scénarios : Insuffisance respiratoire requérant une ventilation mécanique, choc, associé à une autre défaillance d'organe exigeant une surveillance et un traitement en soins intensifs [92].

#### **Critères de gravité imposant le transfert en réanimation [93][144]:**

- Polypnée : Fréquence respiratoire supérieure à 30 cycles par minute au repos.

- Saturation en oxygène SpO2 < 90 % en air ambiant ou oxygéno-requérance > 3 L/mn.
- Pression partielle d'oxygène PaO2 < 70 mm Hg sur gaz du sang artériel.
- Rapport pression en oxygène sur concentration en oxygène inférieur à 300 mm de mercure (PaO2/FiO2).
- Température > 40 °C.
- Pression artérielle systolique < 100 mm Hg.
- Autre insuffisance organique aiguë (rénale, hépatique) nécessitant une suppléance ou une surveillance spécialisée.
- Troubles de la vigilance : Score de glasgow < 12.

## 4.2 Principaux signes cliniques :

La forme respiratoire est la manifestation clinique la plus répandue. La survenue des signes se déroule graduellement sur un laps de temps de plusieurs jours, à la différence de la grippe, qui se déclenche brusquement [92].

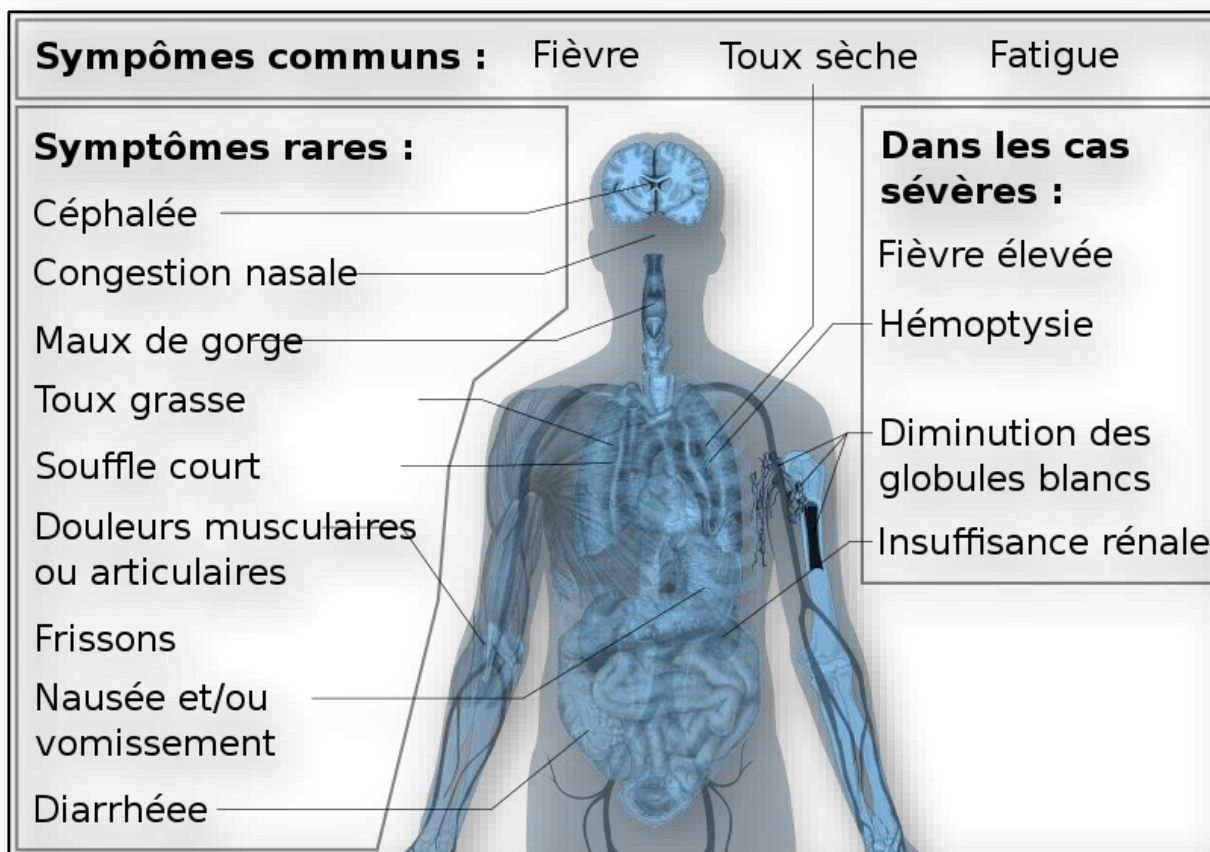
En décembre 2020, selon le British Medical Journal [94], les symptômes, en se basant sur leur prévalence, sont les suivants :

<b>SIGNES CLINIQUES PRINCIPAUX</b>	<b>FREQUENCE EN % DE PATIENTS</b>
<b>FIEVRE (sauf chez l'enfant) Peut apparaître plusieurs jours après la toux</b>	77 %
<b>TOUX (le plus souvent sèche)</b>	68%
<b>ANOSMIE (perte totale de l'odorat)</b>	41 %
<b>AGUEUSIE (perte du goût)</b>	35 %
<b>DYSPNEE (gêne respiratoire)</b>	38 %

*Tableau 6 : Fréquence des signes cliniques principaux [94].*

<b>SIGNES CLINIQUES SECONDAIRES</b>	<b>FREQUENCE EN % DE PATIENTS</b>
<b>FATIGUE</b>	30 %
<b>MANIFESTATIONS GASTROINTESTINALES</b> (Perte d'appétit, diarrhées, nausées, vomissements, douleur abdominale)	20 %
<b>CRACHATS</b>	18 %
<b>MYALGIE ET ARTHRALGIE</b>	17 % et 11 % respectivement
<b>MAUX DE GORGE</b>	16 %
<b>CEPHALEES</b>	16%
<b>VERTIGES</b>	11 %
<b>CONFUSION</b>	11 %
<b>MANIFESTATIONS OCULAIRES</b> (douleur oculaire, yeux rouges, conjonctivite...)	11.6 %
<b>RHINOREE / CONGESTION NASALE</b>	8 % et 5 % respectivement
<b>DOULEUR THORACIQUE</b>	7 %
<b>MANIFESTATIONS CUTANEEES</b> (Exanthème viral, éruption maculopapuleuse, engelure de l'orteil)	5.7 %
<b>HEMOPTYSIE</b>	2 %

*Tableau 7 : Fréquence des signes cliniques secondaires [94].*



*Figure 49 : Symptômes et manifestations observés lors de la COVID-19 [94].*

- **Manifestations Respiratoires et ORL**

Les symptômes les plus courants de la Covid-19 sont ceux d'une maladie respiratoire aiguë, qui va de formes paucisymptomatiques aux formes rappelant une pneumonie, accompagnée ou non de signes de gravité (syndrome de détresse respiratoire aiguë, voire défaillance multiviscérale). Les autres organes se trouvent moins souvent atteints [95].

Ainsi, on observe que les signes cliniques les plus répandus sont la fièvre (environ 77 % des cas), la toux sèche (68 %), la fatigue (30 %), les expectorations (18 %), la dyspnée (38 %), le mal de gorge (16 %), la myalgie/arthralgie (17 % et 11 % respectivement), la rhinorrhée et la congestion nasale (environ 8 % et 5 % respectivement) [94]. Les troubles de l'odorat (anosmie) et du goût (agueusie) sont également fréquents - de l'ordre de 41 % et 35 % des malades -, concernent d'avantage les femmes que les hommes et se présentent comme le

premier signe dans près de 15 % des cas [96]. Notons toutefois que ces manifestations oto-rhino-laryngologiques sont apparemment nettement plus prononcées en Europe qu'en Asie. Néanmoins, on ignore encore s'il y a véritablement une différence ou si ces symptômes du début de l'infection sont insuffisamment documentés en Chine [97] .

Les résultats du scanner révèlent des lésions pulmonaires bilatérales dans près de 75 % des cas [98][99], essentiellement dans la périphérie. La manifestation radiologique la plus commune est le "verre dépoli" (68-83% des patients), puis viennent les dégâts pulmonaires en " crazy-paving " (15-34%). Des consolidations sont retrouvées chez 32 à 58% des sujets [98]. En revanche, l'apparition d'un épanchement pleural est rare (5 %) [97].

- **Manifestations gastro-intestinales**

Ces manifestations ont été signalées chez 20 % des patients. La prévalence combinée pondérée des symptômes spécifiques est la suivante : perte d'appétit 22,3 %, diarrhée 2,4 %, nausées/vomissements 9 % et douleurs abdominales 6,2 %. Les symptômes gastro-intestinaux semblent être plus fréquents en dehors de la Chine, bien que cela puisse être dû à une plus grande sensibilisation et à la notification de ces symptômes à mesure que la pandémie progresse [100]. Il est important de noter que ces symptômes ne sont pas associés à une probabilité accrue de résultats positifs au test COVID-19. Cependant, l'anorexie et la diarrhée, lorsqu'elles sont associées à une perte d'odeur/de saveur et à de la fièvre, étaient spécifiques à 99 % de l'infection par COVID-19 dans une étude prospective cas-témoins[101]. Par ailleurs, la diarrhée peut être révélateur de l'évolution vers une maladie grave [102][103]. Enfin, Les enfants et surtout les enfants et les nourrissons peuvent présenter uniquement des symptômes digestifs. Ces manifestations sont beaucoup plus fréquentes chez ces derniers que chez les adultes [94][104].

- **Manifestations neurologiques**

La confusion a été observée chez environ 11% des patients[105]. Il est primordial d'alerter sur la forte prévalence de la confusion/du délire et de l'agitation (65% et 69%, respectivement) chez les patients des unités de soins intensifs[106]. Ainsi, Le délire est associé à un risque accru de mortalité, et son apparition rapide peut indiquer une détérioration clinique [107]. Par ailleurs, la prévalence combinée de l'anxiété, de la dépression et de l'insomnie est

respectivement de 15,2 %, 16 % et 23,9 % [108]. Enfin, l'altération de l'état mental serait aussi fréquente chez les patients hospitalisés (<60 ans) que chez les patients plus âgés [94][109].

- **Manifestations oculaires**

Ces manifestations ont été rapportées chez 11 % des patients. Les symptômes oculaires les plus courants sont : la conjonctivite (88,8 %), la sécheresse oculaire ou la sensation de corps étranger (16 %), la rougeur (13,3 %), le larmoiement (12,8 %), la démangeaison (12,6 %), la douleur oculaire (9,6 %) et l'écoulement (8,8 %)[110]. La plupart des troubles sont légers et durent de 4 à 14 jours sans complications. Des symptômes prodromiques apparaissent chez 12,5 % des patients [94][111].

- **Manifestations cutanées**

La prévalence cumulée des lésions cutanées globales est de 5,7 %. Les symptômes les plus courants sont : un exanthème viral (4,2 %), une éruption maculopapuleuse (3,8 %) et des lésions vésiculobulleuses (1,7 %). Les autres manifestations comprennent l'urticaire, les lésions ressemblant à des engelures, le livedo reticularis et la gangrène des doigts et des orteils [112]. Dans l'étude britannique COVID sur les symptômes, 17 % des répondants ont déclaré que l'éruption cutanée était le premier symptôme de la maladie et 21 % des répondants ont déclaré que l'éruption était le seul signe clinique [94][113].

### **4.3 Complications**

Une importante recherche américaine réalisée sur plus de 70 000 malades corrobore quelques-unes des complications associées à la Covid-19 déjà identifiées dans des études préalables, tout en écartant d'autres. Les conclusions de l'étude, parues dans la revue Canadian Medical Association Journal, soulignent que les complications les plus communes de la Covid-19 sont [114] :

Complications les plus fréquentes	Risque absolu pour une personne ayant contracté la maladie en %	Risque absolu pour un patients admis en soins intensifs en %
<b>Pneumonie*</b>	27,6 %	81%
<b>Insuffisance respiratoire*</b>	22,6 %	75,3 %,
<b>SDRA (Syndrome de détresse respiratoire aiguë)*</b>	4,3 %	26,0 %
<b>Insuffisance rénale</b>	11,8 %	50,7%
<b>Septicémie ou inflammation systémique</b>	10,4 %	54,1 %
<b>Fibrillation auriculaire ou flutter</b>	4,6 %	16,1%
<b>Hypotension</b>	3,8 %	17,3 %
<b>Infarctus aigu du myocarde</b>	1,8 %	8,1 %
<b>Les autres troubles du cerveau (y compris l'encéphalopathie et d'autres affections)</b>	4,9 %	24,9 %,

\*Complications respiratoires / ♦ Complications du système cardiovasculaire

*Tableau 8 : Fréquence des principales complications provoquée par la Covid-19 [114].*

Ces complications sont susceptibles de mener à la mort surtout chez les sujets affaiblis par l'âge ou les comorbidités, mais pas qu'eux uniquement.

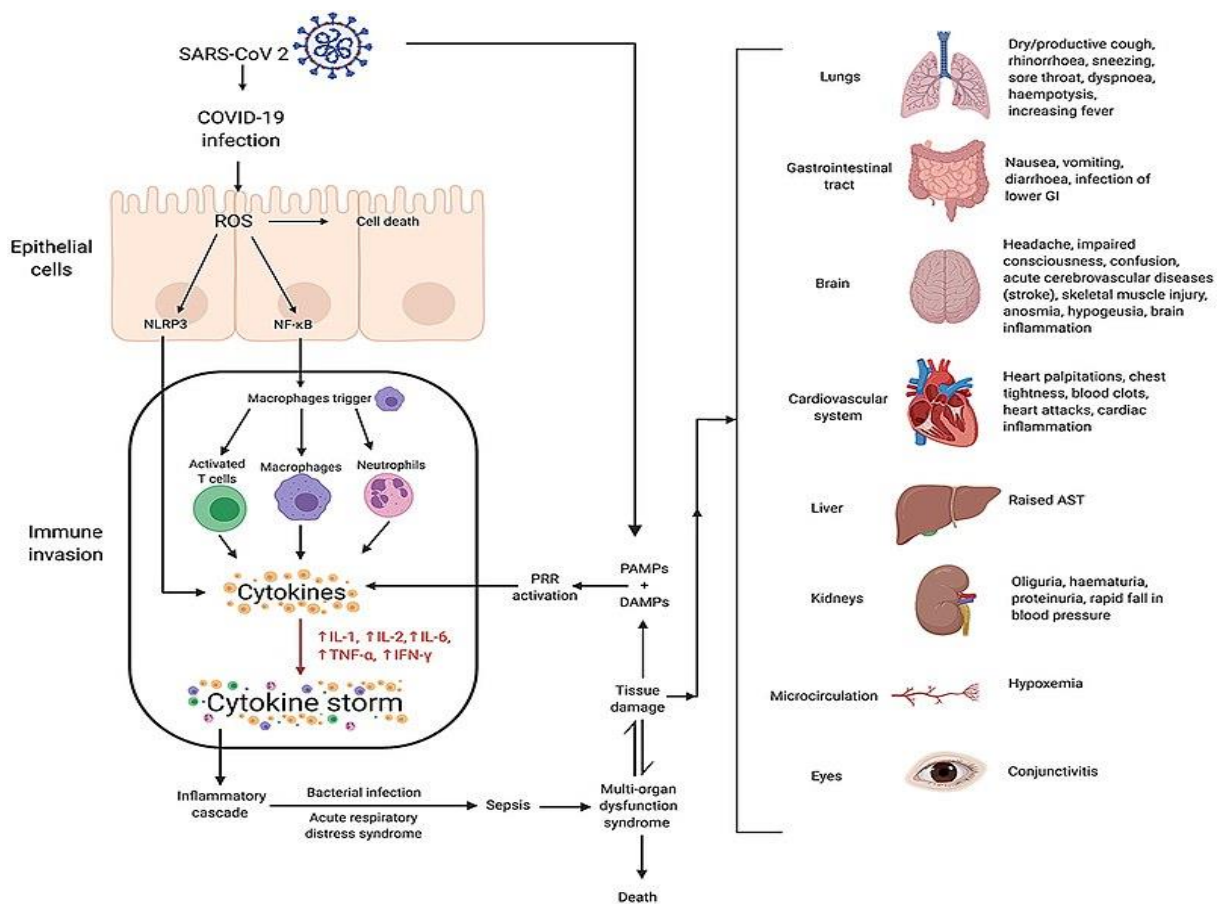
- ❖ Troubles respiratoires : La pneumonie bilatérale peut évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) causé par un œdème pulmonaire lésionnel [115].
- ❖ Insuffisance rénale aiguë : L'incidence combinée des lésions rénales aiguës est de 11,8 %, largement supérieur à l'incidence chez les patients hospitalisés sans COVID-19. Les patients atteints d'une lésion rénale aiguë ont un risque de mortalité hospitalière nettement plus élevé. Le taux de mortalité et l'incidence chez les patients

originaires de Chine étaient nettement inférieurs à ceux des patients étrangers. Les facteurs de risque comprenaient l'âge avancé  $\geq 60$  ans, le sexe masculin, et une infection grave [115][116].

- ❖ Anomalie de la coagulation : Selon le BMJ la thromboembolie veineuse, la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire représentent 17%, 12% et 7% respectivement des patients hospitalisés [117] et s'accompagnent d'un état d'hypercoagulabilité et une augmentation des D-dimères [115].
- ❖ Complications cardiovasculaires : COVID-19 est associé à une forte inflammation qui peut entraîner des complications cardiovasculaires avec diverses manifestations cliniques. L'inflammation du myocarde peut entraîner une myocardite, une insuffisance cardiaque, des arythmies, un syndrome coronarien aigu, une détérioration rapide et une mort subite [118][119]. Les décès dus à la Covid-19 ont une cause cardiovasculaire plutôt que respiratoire selon les dernières données [115].
- ❖ Complications neurologiques : Les complications neurologiques comprennent les maladies cérébrovasculaires aiguës, les troubles de la conscience, l'ataxie, les convulsions, les signes du tractus corticospinal, la méningo-encéphalite, l'encéphalopathie, l'encéphalomyélite, les lésions démyélinisantes périphériques, la neuropathie périphérique, l'hémorragie intracérébrale, la thrombose sinusale veineuse cérébrale, la myopathie, la myasthénie grave, le syndrome de Guillain-Barré et d'autres neuropathies[115][120].
- ❖ syndrome des soins post-intensifs : Les premiers rapports suggèrent que les patients COVID-19 traités dans l'unité de soins intensifs peuvent présenter un syndrome post-soins intensifs, un spectre de handicaps psychiatriques, cognitifs et/ou physiques (par exemple, faiblesse musculaire, dysfonctionnement cognitif, insomnie, dépression, anxiété, trouble de stress post-traumatique, délire, encéphalopathie) qui affecte les survivants de formes graves et persiste après la sortie du patient de l'unité de soins intensif [115][120].
- ❖ Lésion hépatique aigue [115].
- ❖ Surinfection bactérienne [115].
- ❖ Libération importante de cytokine responsable d'une lymphohistiocytose

hémophagocytaire secondaire qui est une forme particulière de choc cytokinique. Le syndrome de libération de cytokines peut provoquer un SDRA ou un dysfonctionnement de plusieurs organes, qui peut entraîner la mort [115][121].

- ❖ Syndrome post covid-19 (Le Covid long) : Les signes et symptômes qui se développent pendant ou après une infection à la COVID-19, qui se poursuivent pendant plus de 12 semaines, et ne sont pas expliqués par d'autres diagnostics [115][122].
- ❖ Autres complications : choc septiques, défaillances multiviscérales, coagulation intravasculaire disséminé (CIVD), aspergilloses, anémie hémolytique auto-immune, lésion pancréatique, thrombocytopénie immune [115].



**Tableau 9 : Mécanismes de la tempête cytokinique et complications de l'infection à Sars-Cov-2 [115].**

## 4.4 Pronostic

Le taux de mortalité à la suite d'une hospitalisation en raison de la COVID-19 est compris entre 15 et 20 %, pouvant aller parfois jusqu'à 40 % chez les malades devant être hospitalisés en soins intensifs. Néanmoins, les taux de mortalité fluctuent en fonction des groupes, ce qui témoigne des disparités dans le degré de fiabilité des tests et le recensement des cas, des critères variables d'admission et des écarts dans les résultats. La mortalité intra hospitalière oscille entre moins de 5% pour les sujets de moins de 40 ans, 35% pour les sujets de 70-79 ans et plus de 60% pour les sujets de 80-89 ans [295]. Étant donné que les individus décédés au cours de la pandémie ne font pas tous l'objet d'un test de dépistage de la COVID-19, le chiffre exact des décès imputables à la COVID-19 est en réalité plus important que celui qui est communiqué [296].

On ignore encore les conséquences au long cours de la COVID-19, cependant les malades atteints d'une pathologie grave risquent de présenter des séquelles considérables. La survie à la septicémie fait courir un risque plus élevé de décès pendant au moins deux ans, d'aggravation d'une invalidité corporelle ou d'une détérioration des fonctions intellectuelles, ainsi qu'une plus grande fragilité à une réinfection. Des séquelles semblables sont vraisemblablement constatées chez les victimes d'une forme grave de la COVID-19 [296][297].

## **5. TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC**

### **5.1 Diagnostic virologique**

#### **5.1.1 Étape pré-analytique : Prélèvement et transport**

Conformément aux directives de la Société Française de Microbiologie :

Les mesures de préventions usuelles pour l'utilisation d'agents pathogènes en laboratoire suffisent. Les coronavirus sont sensibles aux désinfectants virucides classiques du type hypochlorite de sodium à 0,5%, acide peracétique/peroxyde d'hydrogène, éthanol ou isopropanol à 70%, glutaraldéhyde [3][123].

En vertu des préconisations de l'OMS, les prélèvements virologiques effectués sur un malade présumé atteint de Covid-19 peuvent être manipulés dans un laboratoire de biosécurité de niveau 2 en suivant les bonnes pratiques, notamment lors de manœuvres risquant de générer involontairement des aérosols, et en établissant une démarche à adopter pour faire face à un éventuel dysfonctionnement. La culture virale est obligatoirement menée dans un laboratoire de biosécurité de niveau 3 [3][123].

##### **5.1.1.1 Prélèvements**

À l'heure actuelle, le diagnostic spécifique de la Covid-19 est assuré par une RT-PCR spécifique sur un prélèvement nasopharyngé. Le résultat est normalement disponible dans les quatre heures.

Les échantillons à prélever pour le diagnostic initial de la Covid-19 sont : un écouvillon nasopharyngé et un échantillon des voies respiratoires inférieures (crachats, LBA, TBA) en cas de lésion parenchymateuse et de sang [3][123].

##### **5.1.1.2 Transport ou Acheminement**

Le praticien est tenu d'avertir le laboratoire de la présomption de contamination par la Covid-19. Les prélèvements respiratoires sont expédiés au laboratoire en employant un emballage de catégorie B (UN 3373) /triple emballage (tube - conteneur rigide à vis - conteneur rigide UN 3373 Biotainer) [3].

### **5.1.2 RT-PCR**

Technique de référence pour poser le diagnostic. Premiers tests de diagnostic à demander.

Dès l'identification de l'agent pathogène, les chercheurs chinois ont partagé le génome viral en accès libre [124]. Au Maroc, la détection qualitative de l'ARN viral se fait par la technique de référence qui est la RT-PCR (amplification génique après transcription inverse)[3].

Dans une étude réalisée sur 1 070 prélèvements obtenus chez 205 malades infectés par le Sars-CoV-2, le diagnostic est posé par l'association des signes cliniques évocateurs et des signes radiologiques caractéristiques, afin de déterminer la sensibilité des différents sites de prélèvement. Cette étude a montré que le prélèvement le plus sensible était le lavage bronchoalvéolaire (93 %), suivi par les expectorations (72 %), les écouvillonnages nasopharyngé (63 %) et oropharyngé (32 %). Ce dernier prélèvement doit être répété pour atténuer le taux des faux négatifs [125]. Bien que les études ont montré la présence du virus dans les selles, le sang et les urines, cependant leurs sensibilités restent médiocres (< 50 %) [126]. Une étude chinoise rétrospective réalisée sur 1 014 patients atteints du Covid-19 et qui avait comme objectif de comparer la sensibilité et la spécificité RT-PCR et du scanner thoracique, a révélé que la sensibilité du scanner thoracique est estimée à 97 %, et la spécificité à 25 %, contre une sensibilité de 65 % et une spécificité de 83 % pour la RT-PCR [3][127].

Cependant, ce diagnostic n'est pas à la portée de tous les systèmes de santé. De plus, de faux positifs et les faux négatifs sont possibles en RT-PCR [128]. Ce pourquoi l'imagerie médicale reste essentielle pour le bon diagnostic des patients [129].

SOURCES DE FAUX POSITIFS	SOURCES DE FAUX NEGATIFS
Réactifs ou procédure incorrecte ou mauvaise sélectivité	Réactifs ou procédure incorrecte ou mauvais prélèvement
Contamination croisée durant le prélèvement ou durant l'analyse ex : pollution d'ARN dans le laboratoire	Évolution de l'infection (le cas le plus fréquent) : après quelques jours de symptômes, la charge virale dans les voies respiratoires supérieures diminue fortement
Erreur d'identification du patient	Erreur d'identification du patient. Erreur du système informatique
	Mutation du virus

**Tableau 10 :** Sources de faux positifs et de faux négatifs lors de la réalisation de tests PCR [128].

### Limites de la RT-PCR :

Dans ce contexte elle présente un défaut sérieux. En effet, l'analyse RT-PCR permet de détecter des traces même très faibles de l'ARN du coronavirus du fait de la persistance d'une excrétion virale par l'épithélium nasal, mais elle ne prouve pas que l'on est en présence de virions capables d'infecter une cellule. Une lettre adressée à l'éditeur de la revue Lancet rappelle que la charge virale dans le cas du SARS restait positive jusqu'à 1 mois après la guérison alors que la culture virale se négativait plus rapidement relativisant la charge virale dans la contagiosité [130].

### 5.1.3 Tests antigéniques

Test de diagnostic rapide. Il est basé sur la détection directe des protéines virales du CoV-2 du SRAS dans des écouvillons nasaux et d'autres échantillons respiratoires par immunochromatographie à flux latéral. Les résultats sont généralement disponibles en moins

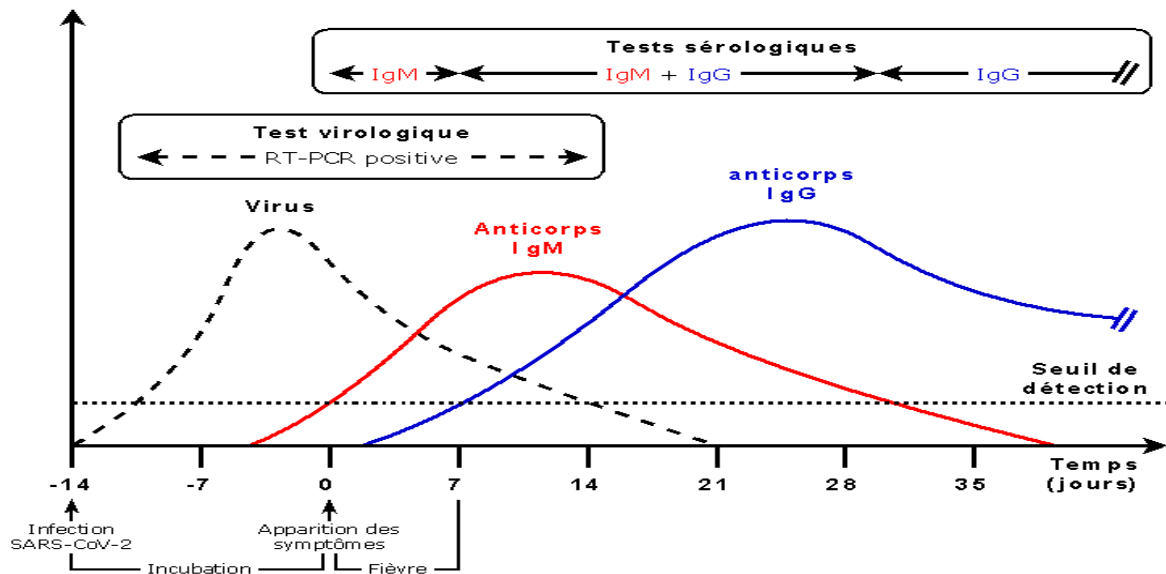
de 30 minutes. Bien que les tests de détection des antigènes soient nettement moins sensibles que la RT-PCR, ils offrent la possibilité de détecter rapidement, à peu de frais et de manière précoce les cas les plus infectieux dans des conditions appropriées. En cas d'utilisation, les tests doivent être effectués dans les 5 à 7 jours suivant l'apparition des symptômes compte tenu de leurs faibles performances notamment en cas de charge virale basse. L'Organisation mondiale de la santé dans sa position du 8 avril 2020 recommande de ne procéder à des tests antigéniques que dans des cas sélectionnés où la RT-PCR n'est pas disponible ou lorsque de longs délais d'exécution en excluent l'utilité clinique, à condition que le test réponde aux exigences minimales de performance de 80 % de sensibilité et de  $\geq 97$  % de spécificité par rapport à un test RT-PCR de référence [131][132].

### **5.1.4 Sérologie**

Les tests sérologiques permettent la détection d'anticorps spécifiques de classe IgG ou IgM (immunoglobulines : Ig) produits par l'organisme et dirigés contre le Sars-CoV-2 (entre 5jrs après et plusieurs mois). Ces tests sont réalisés sur des prélèvements de sang et pourraient utiliser pour identifier les patients ayant développé une immunité vis-à-vis du Sars-CoV-2 qu'ils aient été symptomatiques ou pas. Les tests sérologiques pourraient identifier dans certaines circonstances les patients étant ou ayant été infectés par le Sars-CoV-2, connaître le statut sérologique de personnes exposées (professionnels de santé par exemple). Enfin, ces tests pourraient également avoir une utilité dans le recueil des données épidémiologiques liées au Covid-19 (patients réellement infectés, taux de mortalité...) [3][133]. Guo et al. ont montré, que les IgA et IgM anti-protéine de la nucléocapside sont détectés dans un délai médian de cinq jours après l'apparition des premiers symptômes dans 85,4 % et 92,7 % des cas respectivement. Les IgG sont détectées dans un délai médian de quatorze jours et dans 77,9 % des cas. L'association RT-PCR et test Elisa IgM détectent 98,6 % des cas [134]. Une seconde étude portant sur 173 patients a montré un délai plus long pour la détection des IgM anti-protéine M, avec un délai médian de douze jours [3][135].

Limites des tests sérologiques : En premier lieu, ils ne peuvent pas être utilisés pour déterminer une infection aiguë. En plus, les résultats n'indiquent pas avec certitude la présence ou l'absence d'une infection actuelle ou antérieure. Malheureusement, un diagnostic

fiable n'est généralement possible que dans la phase de guérison, lorsque les possibilités de traitement ou d'interruption de la transmission sont passées. Enfin, une réactivité croisée avec d'autres coronavirus peut entraîner des résultats faussement positifs [131][132]. Bien que des kits de détection rapide des anticorps aient été approuvés pour la détection qualitative des anticorps IgG/IgM du SRAS-CoV-2 dans le sérum, le plasma ou le sang total, l'OMS ne recommande pas l'utilisation de ces tests en dehors des cadres de la recherche, car ils n'ont pas encore été validés [132][136].



*Figure 50 : Cinétique des anticorps IgG/IgM du SRAS-CoV-2 [142].*

Diverses études internationales démontrent que la production d'anticorps (ou immunoglobulines ou Ig) survient à différents stades après l'infection :

Les IgM sont décelables à compter du 7e jour suivant la survenue des symptômes. En général, ils sont parfaitement identifiables au bout de 15 jours. Une diminution est observée à compter de la 3e semaine [136][142]. Les IgG sont décelées dans le sang du 10e au 14e jour qui suit l'infection. La décroissance est toutefois différente d'un sujet à l'autre et est fonction de l'antigène [137][141]. Une recherche a révélé que la demi-vie des anticorps anti-nucléoprotéines se situerait vers 52 jours, avec la moitié des malades négatifs en six mois, alors que la demi-vie des anticorps anti-spike avoisinerait les 85 jours [139][141]. En ce moment, le niveau des

connaissances scientifiques ne suffit pas pour établir pendant quelle durée la présence d'immunoglobulines empêche la recontamination [138][141][142]. Il importe par ailleurs de souligner que le fait de ne pas déceler les IgG au commencement des symptômes peut laisser supposer que le corps n'a pas encore produit d'IgG. Une absence de détection d'IgM n'exclut pas non plus une détection d'IgG, si l'infection s'est déclenchée quelques semaines plus tôt [141][142].

Enfin, chez les sujets présentant une infection asymptomatique ou pauci-symptomatique, les concentrations d'anticorps sont plus faibles que chez les patients présentant des formes cliniques graves [140][141].

### **5.1.5 Examens biologiques**

Les examens biologiques dont la variation de valeur indique une aggravation de l'état clinique du patient et qui doivent être réalisés impérativement chez les patients atteints d'une forme symptomatique grave [50][132][143]:

Hémogramme complet : <b>Lymphopénie* (83%)</b> Leucopénie (33%) Thrombocytopénie(36%) Diminution des éosinophiles Elévation des neutrophiles Diminution de l'hémoglobine Diminution des lymphocytes CD4 et CD8	Exploration métabolique : Augmentation des enzymes hépatiques : ASAT = 22% ALAT = 21% Augmentation de la bilirubine totale (10,5%) Hypercréatininémie (1,6%) hypoalbuminémie(32 g/l) perturbations électrolytiques	Marqueurs de coagulation : L'augmentation du <b>D- dimère*</b> <b>(46,4%)</b> Augmentation du fibrinogène Diminution du temps de prothrombine (94%)
Biomarqueurs cardiaques : Elévation de troponine I (17%) Augmentation de Créatine kinase (13,7%)	Elévation de la <b>Protéine c réactive sérique ou CRP*</b> <b>(60,7%)</b>	Elévation de la Vitesse de sédimentation sérique
Augmentation de <b>Lactate déshydrogénase sérique*</b> <b>(41%)</b> Augmentation de l'urée	Elévation des Marqueurs de la réponse immunitaire : Interleukine 6 sérique Interleukine 10 sérique Facteur de nécrose tumorale- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )	Elévation de Procalcitonine sérique (5,5%)
Augmentation de <b>Ferritine sérique * (78,5-80%)</b>	Troubles électrolytiques : Baisse des niveaux de potassium et calcium	Alcalose respiratoire (28%)

**Tableau 11** : Caractéristiques biologiques de l'infection à Sars-cov-2 symptomatiques [50][132][143].

\*Les troubles les plus fréquents sont : Lymphopénie, augmentation de la CRP, élévation des LDH, des D-Dimères et de la ferritine [93][132].

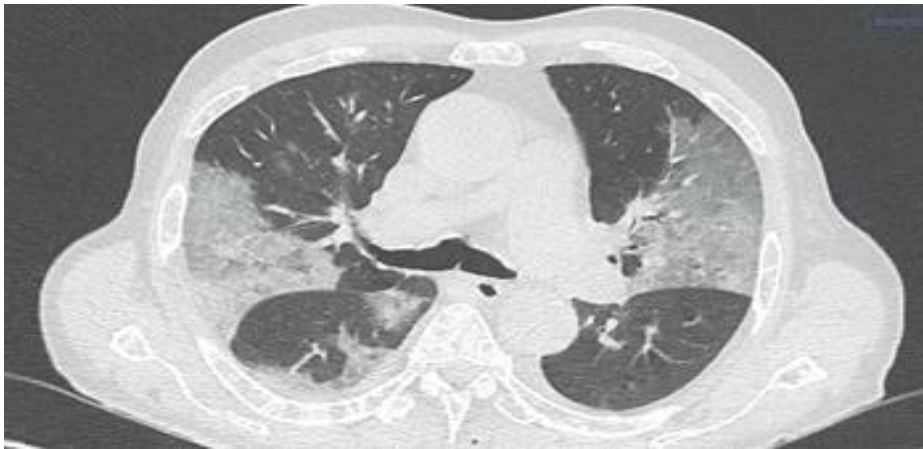
Critères biologiques de gravité : d-dimères > 1 mg/ml ; CRP > 50 mg/l, lymphocytes < 1000/mm<sup>3</sup> [144].

## 5.2 Diagnostic radiologique

### 5.2.1 La tomodensitométrie (TDM)

La tomodensitométrie sans injection en coupes fines joue un rôle important à la fois dans le diagnostic, l'évaluation de l'étendue de la maladie et le suivi du patient. Le scanner thoracique a une sensibilité particulièrement marquée pour le dépistage de la COVID-19 [93] :

La recherche de Li et al. décrit la radiographie de 90 malades pour lesquels le diagnostic du SRAS-CoV-2 était fondé sur la combinaison d'un contexte épidémique, d'une RT-PCR positive sur un prélèvement nasopharyngé et d'une tomodensitométrie thoracique. Le tableau correspondait à une pneumopathie essentiellement bilatérale (95,2%) avec des troubles de la distribution postérieure et sous-pleurale, combinant images en verre dépoli, foyers de condensation alvéolaire, opacités linéaires, ainsi qu'un épaissement des parois bronchiques et parfois une pleurésie, une lymphadénopathie, un syndrome interstitiel et un épanchement péricardique [50][145][146].



**Figure 51** : images de condensation avec verre dépoli, bilatérales, prédominant en périphérie chez un patient positif à la Covid-19 (TDM) [93].



**Figure 52 :** Image de nodule excavé évoquant un abcès chez un malade négatif à la COVID-19 (TDM) [93].

- Aucune indication en vue d'un dépistage chez les sujets ne manifestant pas de symptômes de sévérité et n'ayant pas de comorbidité [93].
- Préconisé en cas de diagnostic présumé ou vérifié et de signes de gravité tel que dyspnée, désaturation... nécessitant une prise en charge à l'hôpital [93].

### **5.2.2 Radiographie de thorax :**

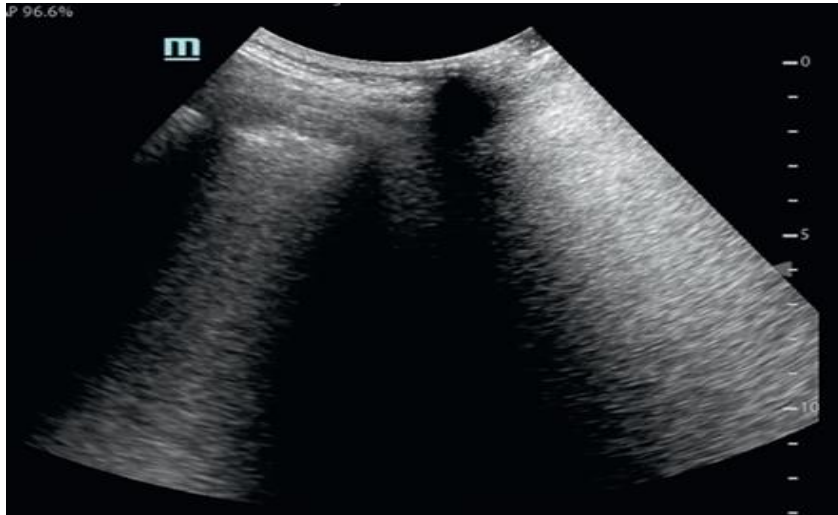
Elle est moins sensible et comporte une utilité seulement si elle présente des anomalies [50]. Les signes sur la radiographie du thorax ne semblent pas très spécifiques : dans les travaux de Guan et al. 56,4 % des sujets présentaient des images en verre dépoli, 41,9 % des condensations alvéolaires unilatérales, 51,8 % des condensations bilatérales et 14,7 % des troubles interstitiels [93][147].



**Figure 53 :** Radiographie de thorax : pneumopathie alvéolo- interstitielle bilatérale prédominant aux bases chez un COVID + [93].

### 5.2.3 L'échographie pulmonaire :

Elle se révèle intéressante pour le dépistage des malades à forte suspicion de Covid-19 aux urgences : condensation pulmonaire sub-pleurale, en particulier dans la partie postérieure-inférieure des poumons, larges lignes B et parfois épaissement irrégulier de la plèvre [93].



*Figure 54 : Échographie thoracique : image du rideau avec atténuation des lignes A avec larges lignes B [93].*

En résumé, le diagnostic de certitude de la Covid-19 est fondé sur la mise en évidence du génome du virus par RT-PCR à partir d'échantillons respiratoires. Néanmoins, le fait que cette méthode soit peu accessible et le taux particulièrement important de faux négatifs (30%) pourrait inciter à avoir recours à une combinaison de symptômes cliniques communs et à une image TDM suggestive pour diagnostiquer la présence de la Covid-19. Le recours à la sérologie est encore en phase d'évaluation [3].

## **6. TRAITEMENT**

### **6.1 Traitement symptomatique pour les formes bénignes:**

Comme pour la grippe, la covid-19 nécessite avant tout du repos et une hydratation correcte. Le traitement reste encore et surtout symptomatique dans le cas des formes bénignes. Les antipyrétiques antalgiques tel que le paracétamol sont utilisés en première intention afin de combattre la fièvre et les douleurs. De même qu'un antidiarrhéique peut être employé en cas de diarrhée ou un antinauséux peut être utilisé au besoin [150].

Des antitussifs (sauf ceux à base de pholcodine à cause du risque de réactions allergiques graves quand ils sont combinés avec des curares, employés dans les services d'anesthésie et de réanimation) sont indiqués en cas de toux sèche et des fluidifiants en cas de toux productive [149].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont proscrits, à cause du risque inflammatoire qu'ils présentent. Il en va de même pour les corticoïdes qui ne sont pas conseillés à ce stade de la maladie. Cependant, ces recommandations ne sont pas applicables aux sujets souffrant d'une maladie chronique qui exige une corticothérapie de longue durée ou des AINS [148]. Enfin, la prise d'antibiotiques n'est pas nécessaire (la Covid-19 est provoquée par un virus et non par une bactérie), hormis dans le cas d'une infection bactérienne concomitante [150].

### **6.2 Traitement de support :**

#### **RESULTATS DES ESSAIS DE RECOVERY**

En mars 2020, l'essai RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 THERAPY) a été établi comme un essai clinique randomisé pour tester des traitements potentiels pour la COVID-19. Il s'agit du plus grand essai randomisé au monde avec 34298 patients recrutés dans 177 hôpitaux du NHS au Royaume-Uni. L'essai teste différents médicaments pour leur capacité à traiter des infections sévères : lopinavir/ritonavir, dexaméthasone, tocilizumab, plasma de convalescents, hydroxychloroquine, et azithromycine [151].

Dans cette thèse nous allons aborder uniquement les différentes thérapies utilisées au Maroc :

- a) Hydroxychloroquine/Chloroquine
- b) Azithromycine

- c) Lopinavir-Ritonavir
- d) Corticoïdes (dexaméthasone)
- e) Vitamines c, d et zinc
- f) Anticoagulants : Aspirine et Hbpm (enoxaparine sodique)
- g) Tocilizumab

### **6.2.1 Hydroxychloroquine/Chloroquine**

La chloroquine est un médicament à marge thérapeutique étroite employé pour traiter l'accès palustre. L'hydroxychloroquine est prescrite pour le lupus et la polyarthrite rhumatoïde. Les mécanismes d'action de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine sont nombreux, comprenant l'alcalinisation lysosomale qui empêche la fusion des virus à la surface des cellules, l'inhibition de la réplication du virus, l'altération de la glycosylation protéique (dont l'ACE2) et un pouvoir immunomodulateur [153].

Dans l'essai clinique Recovery au total, 1561 patients ont été tirés au hasard pour recevoir de l'hydroxychloroquine et comparés à 3155 les patients tirés au hasard pour recevoir les soins habituels seuls. Le décès dans les 28 jours est survenu chez 421 patients (27,0%) dans le groupe hydroxychloroquine et chez 790 (25,0%) dans le groupe de soins habituels. Des résultats cohérents ont été observés dans tous les sous-groupes de patients présélectionnés. Il n'y avait pas non plus de preuves d'effets bénéfiques sur la durée du séjour à l'hôpital ou d'autres résultats.

Aucun bénéfice clinique de l'utilisation de l'hydroxychloroquine chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 a été constaté [152].

En outre, l'élargissement de l'intervalle QT constaté lors de la prise de doses élevées (500 mg deux fois par jour pour la chloroquine et 200 mg trois fois par jour pour l'hydroxychloroquine) mérite la prudence, notamment lorsqu'il est combiné avec l'azithromycine [17][154].

### **6.2.2 Azithromycine**

L'essai RECOVERY n'a constaté aucun bénéfice de l'azithromycine chez les patients hospitalisés avec COVID-19 [156]. L'azithromycine est un antibiotique de la famille des macrolides de la sous-classe des azalides, fortement employé du fait de sa capacité sur le

papier de baisser l'inflammation pulmonaire, un aspect fondamental des COVID-19 graves [155].

Au total, 2 582 patients ont été randomisés pour recevoir l'azithromycine et 5 182 patients ont été randomisés pour recevoir les soins habituels seuls. L'âge moyen des participants à l'étude était de 65 ans et environ un tiers d'entre eux étaient des femmes. Les patients ont participé à l'étude en moyenne 8 jours après l'apparition des symptômes. L'étude n'a montré aucune différence significative sur la mortalité à 28 jours. Ainsi, 561 (22%) patients traités par l'azithromycine et 1162 (22%) patients traités par les soins habituels sont décédés dans les 28 jours. Il n'y avait pas non plus de preuves d'effets bénéfiques sur le risque de progression vers la ventilation mécanique ou la durée d'hospitalisation. Les résultats étaient cohérents dans les différents sous-groupes de patients.

L'utilisation de l'azithromycine chez les patients admis à l'hôpital avec le COVID-19 devrait être limitée aux patients chez lesquels il existe une indication antimicrobienne claire [156].

### **6.2.3 Lopinavir / Ritonavir**

L'association lopinavir/ritonavir (LPV/r) est une combinaison stable d'un inhibiteur de protéase, le lopinavir, avec une faible quantité de ritonavir, destiné à lutter contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). À cette concentration, le ritonavir, également un antirétroviral, agit davantage comme un inhibiteur du cytochrome P450 3A pour accroître le taux de lopinavir sanguin [157].

Dans l'essai clinique Recovery au total 1616 patients ont été répartis au hasard pour recevoir le lopinavir-ritonavir et 3424 patients pour recevoir les soins habituels. Au total, 374 (23%) patients alloués au lopinavir-ritonavir et 767 (22%) patients alloués aux soins habituels sont décédés dans les 28 jours. Les résultats étaient cohérents dans tous les sous-groupes de patients présélectionnés. Selon Recovery, chez les patients admis à l'hôpital avec la COVID-19, le lopinavir-ritonavir n'a pas été associé à une réduction de la mortalité à 28 jours, de la durée du séjour à l'hôpital (médiane 11 jours dans les deux groupes) ou du risque d'évolution vers la ventilation mécanique invasive ou la mort. Ces résultats ne soutiennent pas l'utilisation du lopinavir-ritonavir pour le traitement des patients admis à l'hôpital avec la COVID-19 [158].

## **6.2.4 Dexaméthasone**

La dexaméthasone est une hormone glucocorticoïde de synthèse. Elle présente un effet anti-inflammatoire (40 fois plus important que celui du cortisol) et un effet immunosuppresseur [159].

L'essai RECOVERY a constaté que la dexaméthasone réduit la mortalité jusqu'à un tiers chez les patients hospitalisés souffrant de complications graves dues à la COVID-19. Au total, 2104 patients ont été randomisés pour recevoir 6 mg de dexaméthasone une fois par jour (par voie orale ou intraveineuse) pendant 10 jours et ont été comparés à 4321 patients randomisés pour la prise en charge habituelle.

Parmi les patients qui n'ont reçu que la prise en charge habituelle, la mortalité à 28 jours était plus élevée chez ceux qui avaient besoin d'une ventilation (41 %), intermédiaire chez ceux qui n'ont eu besoin que d'oxygène (25 %), et inférieur chez ceux qui n'ont pas eu besoin d'une intervention respiratoire (13 %).

La dexaméthasone réduit la mortalité d'un tiers chez les patients ventilés et d'un cinquième chez les patients sous oxygène uniquement. Aucun bénéfice n'a été constaté chez les patients qui n'ont pas eu besoin d'assistance respiratoire. Sur la base de ces résultats, 1 décès sur 8 chez les patients ventilés serait évité par le traitement et 1 décès sur 25 chez les patients ventilés serait évité par le traitement [160].

## **6.2.5 Vitamine C**

La vitamine c participe à la fabrication du collagène pour garantir des vaisseaux sanguins, des os, des gencives, des dents, du cartilage et une peau en bonne santé. Elle est également un excellent agent réducteur en mesure de neutraliser très vite une grande quantité de radicaux libres et de promouvoir une bonne absorption du fer. Depuis de nombreuses années, on lui prête en plus une action bénéfique contre les refroidissements, les affections des voies respiratoires et la fatigue [161].

Un essai clinique randomisé mené auprès de 167 malades en réanimation a révélé que la perfusion intraveineuse de vitamine C à haute dose par rapport à un placebo durant 96 heures ne produisait aucun impact notable sur la défaillance organique à 96 heures ou sur les niveaux de certains indicateurs biologiques tels que la protéine C réactive et la thrombomoduline après

168 heures. Dans les cas de septicémie et de SDRA, ce traitement, comparé au placebo, n'a pas fait baisser de manière importante le score de défaillance organique à 96 heures ni bonifier les niveaux des indicateurs biologiques après 168 heures [162].

Ainsi, le recours à la vitamine C pour lutter contre la COVID-19 n'est pas préconisé en raison du manque de données probantes concernant son efficacité [163].

### **6.2.6 Vitamine D**

La vitamine D a été étudiée en tant que l'un des éléments susceptibles d'influer sur la sévérité de la Covid-19 [164]. Il apparaît qu'elle contribue à limiter la réponse inflammatoire démesurée (tempête de cytokines) engendrée par le système immunitaire inné face au SARS-CoV-2 [165].

Une recherche parue en novembre 2020 a cherché à évaluer les concentrations en vitamine D chez les sujets souffrant de la Covid-19 et son incidence sur la sévérité de l'infection. La recherche a porté sur des sujets asymptomatiques (groupe A) et des patients gravement malades requérant une hospitalisation en soins intensifs (groupe B). La fréquence de la carence en vitamine D atteignait 32,96% et 96,82% dans le groupe A et le groupe B respectivement. La concentration sérique des marqueurs inflammatoires s'est révélée plus importante chez les malades souffrant d'une carence en vitamine D. Le taux de mortalité était considérable chez les personnes avec un manque de vitamine D (21 % contre 3,1 %). Ainsi, un faible niveau en vitamine D conduit au développement d'une forme grave de la Covid-19. En accord avec la démarche souple suivie pour faire face à cette pandémie, les chercheurs de cette étude préconisent une supplémentation en vitamine D pour les personnes avec des facteurs de risque [166].

### **6.2.7 Zinc**

Le Zinc peut avoir un effet protecteur en tant que thérapie préventive et adjuvante du COVID-19 en réduisant l'inflammation, en améliorant la clairance mucociliaire, en prévenant les lésions pulmonaires induites par le ventilateur, en modulant l'immunité antivirale et antibactérienne.

Des expériences in vitro démontrent que le Zn<sup>2+</sup> possède une activité antivirale par l'inhibition de l'ARN polymérase du SRAS-CoV. Des preuves indirectes indiquent également

que le Zn<sup>2+</sup> peut diminuer l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), connue pour être le récepteur du SRAS-CoV-2. Une amélioration de l'immunité antivirale par le zinc pourrait également se produire par une régulation accrue de la production d'interféron  $\alpha$  et une augmentation de son activité antivirale. Le zinc possède une activité anti-inflammatoire en inhibant la signalisation NF- $\kappa$ B et la modulation des fonctions régulatrices des cellules T qui peuvent limiter la tempête de cytokines dans le COVID-19.

Toutefois, des études cliniques et expérimentales supplémentaires sont nécessaires [167].

Divers spécialistes ont prôné l'adjonction de zinc dans le but de combler une carence en zinc [168] ou afin de renforcer les effets des médicaments employés [169].

### **6.2.8 Aspirine**

La COVID-19 est associée à une hypercoagulabilité et à un risque thrombotique accru chez les sujets gravement atteints [170].

Une étude de cohorte rétrospective et observationnelle a été réalisée sur des patients adultes souffrant de la COVID-19 dans plusieurs hôpitaux aux États-Unis entre mars 2020 et juillet 2020 par des médecins et chercheurs des Universités de Washington et du Maryland. Les chercheurs ont souhaité vérifier si la prise de 100 mg d'aspirine par jour est accompagnée d'une baisse du recours à la ventilation mécanique, mais aussi d'une diminution des hospitalisations en réanimation et par conséquent de la mortalité à l'hôpital. La recherche comprenait des patients hospitalisés dans divers hôpitaux américains. En tout, 412 patients ont participé dans cet essai clinique. La plupart d'entre eux n'ont pas été traités à l'aspirine (76,3 %) et 98 d'entre eux ont pris de l'aspirine au cours du premier jour suivant leur arrivée ou une semaine avant leur hospitalisation [171].

Il a été constaté que les malades qui ont pris de l'aspirine ont moins eu recours à une ventilation mécanique par rapport au groupe placebo (35,7 % contre 48,4 % respectivement). L'aspirine contribuerait aussi à réduire la probabilité de se retrouver en soins intensifs: 38,8 % des malades qui ont pris de l'aspirine ont été hospitalisés en réanimation contre 51 % pour le groupe placebo. Enfin, ils ont établi un rapprochement entre la consommation d'aspirine et un risque plus faible de contracter une forme grave de la Covid-19 [171].

## 6.2.9 Héparine de bas poids moléculaire (enoxaparine sodique)

C'est un anticoagulant qui prévient la constitution ou la diffusion des caillots dans les vaisseaux sanguins. Tel que mentionné auparavant dans différentes recherches [17][50], une forme grave de la COVID-19 est généralement accompagnée d'une coagulopathie. Dès le début de la pandémie, le recours aux anticoagulants a été préconisé par de nombreux spécialistes en Chine pour le traitement des sujets présentant une forme modérée à grave de la COVID-19 [172][173]. Dans ce sens, fin janvier 2021, le National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI, dépendant des NIH américains) a affirmé que pour cette catégorie de patients, la prise d'anticoagulants à dose curative a contribué à une réduction de la ventilation mécanique en comparaison à la dose couramment administrée en prophylaxie des accidents thrombo-emboliques, à en croire les rapports intermédiaires de trois essais cliniques impliquant plus de 1 300 malades répartis sur plus de 300 hôpitaux [174].

### Les recommandations pour les patients hospitalisés

La probabilité élevée de microthrombose et d'événements thromboemboliques a poussé le GIHP (Groupement d'Intérêt en Hémostase Périopératoire) et le GFHT (Groupe Français d'Etude de l'Hémostase et de la Thrombose) à proposer l'enoxaparine sodique comme traitement de référence auprès de tous les malades hospitalisés, tant dans les structures de soins conventionnelles que dans les unités de soins intensifs [175].

#### Prévention et traitement des complications thrombotiques en cas d'infection par le COVID-19 hospitalisé

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle	Monitoring de l'anticoagulant
IMC <30 kg/m <sup>2</sup>	<b>HBPM dose prophylactique standard ou fondaparinux</b> (par ex : enoxaparine 4000 UI/24h SC; enoxaparine 2000 UI/24h SC si Clcr entre 15 et 30 ml/min; tinzaparine 3500 UI/24h SC si Clcr >20 ml/min; fondaparinux 2,5 mg/24h si Clcr >50 ml/min)			<b>Surveillance de l'activité anti-Xa:</b> - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoxaparine) - HNF : objectif 0,3-0,5 UI/ml
IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup> sans FDR*		enoxaparine 4000 UI/12h SC enoxaparine 6000 UI/12h SC si poids >120 kg HNF: 200 UI/kg/24h, si Clcr < 30 ml/min		
IMC ≥30kg/m <sup>2</sup> avec FDR*				
Thromboses itératives de cathéter ou de filtre d'EER Syndrome inflammatoire marqué (par ex: fibrinogène >8 g/L) Hypercoagulabilité (par ex: D-dimères >3 µg/ml) ECMO Traitement anticoagulant au long cours		<b>HBPM à dose curative</b> par ex. enoxaparine 100 UI/kg/12h SC (poids réel), sans dépasser 10 000 UI/12h. HNF 500 UI/kg/24h si Clcr <30 ml/min si ECMO Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation.		<b>Surveillance de l'activité anti-Xa:</b> - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoxaparine) - HNF : objectif 0,5-0,7 UI/ml

Risque intermédiaire

Risque élevé

Risque très élevé

\*Facteurs De Risque (FDR) thromboemboliques : cancer actif, antécédent personnel de thrombose...  
 Clcr : Clairance de la créatinine; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; HNF : héparine non fractionnée

NB: le risque faible n'est pas représenté

*Tableau 12 : Prévention et traitement des complications thrombotiques en milieu hospitalier en cas d'infection par la Covid-19 [175].*

### **Les recommandations pour les patients suivis en ambulatoire**

Conformément à la Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV), la thromboprophylaxie est susceptible d'être considérée chez les malades souffrant de la COVID-19 qui montrent, non seulement une diminution importante de leur mobilité, mais aussi au minimum l'un des facteurs de risque ci-dessous [175]:

- IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>
- Âge > 70 ans
- Cancer en cours de traitement
- Antécédents de MTEV (maladie thromboembolique veineuse)
- Chirurgie lourde de moins de 3 mois.

#### **6.2.10 Tocilizumab**

Le tocilizumab, vendu sous le nom d'Actemra, est un anticorps monoclonal humanisé qui agit comme antagoniste des récepteurs de l'interleukine 6 (IL-6). Son indication principal est le traitement de la polyarthrite rhumatoïde [362]. La raison qui justifie l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'IL-6 dans le traitement de la Covid-19 réside dans les preuves à l'appui du rôle du syndrome de libération de cytokines dans les manifestations les plus graves du COVID-19 et du rôle central de l'IL-6 en tant que cytokine pro-inflammatoire dans ce syndrome [363].

Il est important de stipuler que l'IL6 présente une action régulatrice sur le taux de lymphocytes CD4, ceci par l'intermédiaire de l'interleukine 4. Ainsi, une diminution de l'IL-6 peut entraîner une chute du nombre de lymphocytes CD4 et conduire ainsi à une lymphopénie [364]. Selon certaines études, l'augmentation de l'IL-6 observé au cours des formes graves de la maladie pourrait être causé par des surinfections bactériennes. En effet, les infections bactériennes favorisent l'excrétion d'IL-6 qui est une des principales responsables de la tempête cytokinique [365].

Le tocilizumab a comme but de diminuer de manière significative l'apparition du phénomène appelé choc cytokinique qui peut engendrer un syndrome de défaillance multiviscérale [365]. Ce dernier est observé chez les sujets présentant de fort taux de marqueurs proinflammatoires

[366]. Selon une étude menée en France l'emploi du tocilizumab permettrait de baisser de 50% le nombre de malades admis en soins intensifs. Toutefois, une recherche menée sur 389 patients suggère que les antagonistes de l'IL-6 auraient un effet protecteur sur le risque de progression vers une ventilation mécanique, sans pour autant entraîner des répercussions significatives sur la baisse de la mortalité [367].

Par ailleurs, les données de l'essai RECOVERY par rapport à l'emploi du tocilizumab à une dose de 400 à 800 mg par jour en intraveineux chez des malades COVID-19 présentant une hypoxie (saturation en oxygène <92%) et une inflammation systémique (protéine C réactive [CRP]  $\geq 75$  mg/L) ont conforté le fait que les antagonistes des récepteurs de l'IL-6 pouvaient améliorer la survie et éviter le recours à une ventilation invasive. En effet, les patients qui ont reçu le tocilizumab étaient plus susceptibles de sortir de l'hôpital en vie au bout de 28 jours (54 % contre 47 %). Parmi ceux qui ne recevaient pas de ventilation mécanique invasive au départ, les patients ayant pris le tocilizumab étaient moins susceptibles d'évoluer vers une ventilation mécanique invasive (33% vs 38%). Ces bénéfices ont été observés quel que soit le niveau d'assistance respiratoire et se sont ajoutés aux bénéfices des corticostéroïdes systémiques (dexaméthasone) [368].

## 7. PRÉVENTION

### 7.1 Mesures non spécifiques :

Le Covid-19 se répand aisément et est capable de se diffuser très vite dans les agglomérations. Le mode de transmission (inhalation de gouttelettes et manuportage) incite à préconiser des méthodes de prévention élémentaires, essentielles pour endiguer la propagation.

Quelles sont ces mesures ?

-Prévention de la transmission par contact direct : Se base surtout sur la promotion de l'usage fréquent et réitéré de solution hydro-alcoolique ou le lavage fréquent des mains avec de l'eau et du savon durant au moins 20 secondes [176].

-Respect de la distanciation sociale (également appelée distanciation physique) comprend les mesures de lutte contre l'infection visant à ralentir la propagation de la maladie en réduisant au minimum les contacts étroits entre les individus. Les individus peuvent appliquer des méthodes de distanciation sociale en restant chez eux, en limitant leurs déplacements, en évitant les endroits bondés et en utilisant des salutations sans contact. L'Exécutif peut quant à lui instaurer des quarantaines, des restrictions de voyage, la fermeture d'écoles, de lieux de travail, de stades, de théâtres ou de centres commerciaux [177].

-Prévention de la transmission par contact indirect (objets et surfaces souillés) :

Décontamination périodique des surfaces susceptibles d'être souillées avec désinfectant (ex : eau de javel, solution hydro-alcoolique, notamment les poignées de porte, les boutons d'ascenseur, etc. [178].

-Eviter la transmission par voie aérienne en maintenant une distance d'au moins 2 mètres :

- I. Mettre la main devant la bouche pour tousser et éternuer, recourir à des mouchoirs jetables [179].
- II. Utilisation d'un masque pour prévenir les projections de sécrétions des voies respiratoires supérieures ou de salive : l'OMS et les CDC (Les centres pour le contrôle et la prévention des maladies) américains préconisent le port d'une protection faciale non médicale dans les lieux publics où le risque de transmission est important et où les mesures de distanciation sociale sont souvent difficiles à respecter [176][180]. Cette recommandation vise à réduire la propagation de la maladie chez les personnes

asymptomatiques et présymptomatiques et se veut complémentaire aux mesures préventives établies telles que la distanciation sociale. Les masques faciaux limitent le volume et la distance de déplacement des gouttelettes expiratoires dispersées pendant la conversation, la respiration et la toux. Ils doivent être changés toutes les 4 heures [176][180].

III. Ventilation et filtration de l'air : L'OMS et les CDC recommandent une ventilation et une filtration de l'air dans les espaces publics pour aider à éliminer les aérosols infectieux [176][181].

- L'auto-isolement à domicile a été recommandé pour les personnes diagnostiquées avec la COVID-19 et celles qui pensent avoir été infectées [182].

## **7.2 Mesures spécifiques (vaccination) :**

La disponibilité de vaccins sûrs et performants contre la Covid-19 constitue un moyen précieux pour nous épauler dans la prévention et la maîtrise à long terme de la propagation de cette pandémie [183].

De nombreux laboratoires pharmaceutiques et institutions de recherche scientifique ont commencé la mise au point du vaccin anti-SARS-CoV-2. Le développement d'un nouveau vaccin peut durer des années. Néanmoins, la mise au point de vaccins contre la Covid-19 avance à grands pas pour de multiples raisons, telles que [183]:

- Les avancées scientifiques et technologiques.
- La coopération internationale entre les scientifiques, les professionnels de la santé, les chercheurs, l'industrie et les gouvernements.
- Une hausse des fonds alloués.

En février 2021, 66 candidats vaccins sont en recherche clinique, dont 17 en essais de phase I, 23 en essais de phase I-II, 6 en essais de phase II et 20 en essais de phase III. Les essais pour quatre autres candidats ont été interrompus. Dans les essais de phase III, plusieurs vaccins COVID-19 ont démontré une efficacité allant jusqu'à 95% dans la prévention des infections symptomatiques par COVID-19. En février 2021, onze vaccins sont autorisés par au moins une autorité réglementaire nationale pour un usage public : deux vaccins à ARN (le vaccin

Pfizer-BioNTech et le vaccin Moderna), quatre vaccins inactivés classiques (BBIBP-CorV de Sinopharm, BBV152 de Bharat Biotech, CoronaVac de Sinovac et WIBP de Sinopharm), trois vaccins à vecteur viral (Sputnik V de l'Institut de recherche Gamaleya, le vaccin Oxford-AstraZeneca, Ad5-nCoV de CanSino Biologics et le vaccin de Johnson & Johnson) et un vaccin peptidique (EpiVacCorona) [184].

De nombreux pays ont mis en place des plans de distribution progressive qui donnent la priorité aux personnes les plus exposées aux complications, comme les personnes âgées, et aux personnes à haut risque d'exposition et de transmission, comme les travailleurs de la santé [185].

Vaccins approuvés en Europe et aux Etats-Unis [218]	Vaccins approuvés hors Europe et Etats-Unis [218]
Vaccin de Pfizer-BioNTech (Comirnaty™/tozinameran/BNT162b2)	BBIBP-CorV de Sinopharm
Vaccin de Moderna (mRNA-1273)	Sputnik V de l'Institut de recherche Gamaleya
Vaccin d'AstraZeneca/université d'Oxford (Vaxzevria™/Covishield™)	BBV152 de Bharat Biotech
Vaccin de Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S)	Ad5-nCoV de CanSino Biologics

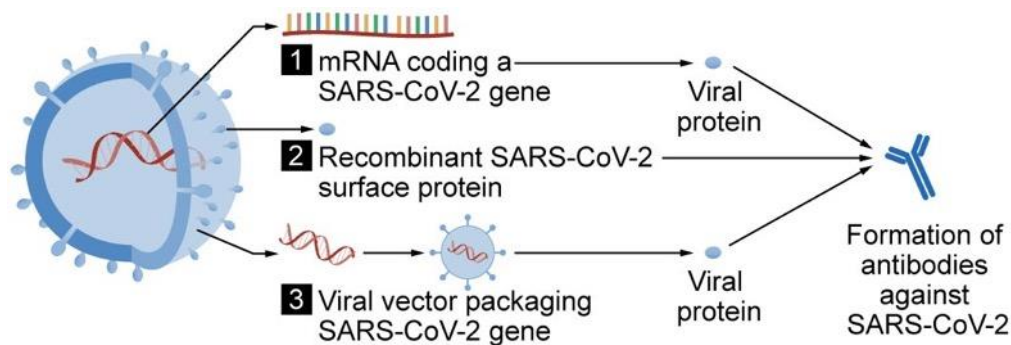
**Tableau 13 :** Différents vaccins approuvés contre la Covid-19 au 23 mai 2021 [218].

### 7.2.1 Les différents types de vaccins :

Le mise au point de vaccins contre le SRAS-CoV-2 fait appel à la majorité des procédés connus pour la fabrication de vaccins contre les infections virales [186] :

- virus atténué
- virus inactivé (tué) ;
- sous-unitaire (protéine virale ou groupe de protéines virales) ;
- Particule semblable à un virus (antigène de surface naturel ou synthétisé) ;
- vecteur viral (par exemple, l'adénovirus) ;
- Vaccin à ADN ;
- Vaccin à ARN.

Les trois premiers sont des techniques conventionnelles du XXe siècle, tandis que les quatre autres proviennent des nouvelles biotechnologies. La combinaison de ces nouvelles méthodes offre la possibilité de produire plus rapidement des vaccins [187]. À l'exception des deux premières, toutes les techniques visent la protéine S (spike), le principal antigène de surface viral, dont l'action est cruciale pour la pathogénèse et la transmission [186][187].



Source: GAO. | GAO-20-583SP

**Figure 55** : Schéma conceptuel montrant trois types de vaccins pour la production de protéines SARS-CoV-2 afin de déclencher une réponse immunitaire : (1) vaccin à ARN, (2) vaccin à sous-unité, (3) vaccin à vecteur viral [344].

### 7.2.1.1 Les vaccins à ARNm

L'ARN messager figurant dans le vaccin rentre dans les cellules et est traduit en protéines étrangères, qui induisent une réponse immunitaire.

Un vaccin à ARN renferme de l'ARN qui, une fois injecté dans un tissu, se comporte comme un ARN messager (ARNm) pour conduire les cellules à synthétiser la protéine étrangère et déclencher une réponse immunitaire adaptative qui apprend à l'organisme à reconnaître et à éliminer l'agent pathogène ou les cellules cancéreuses en question. Les vaccins à ARN font fréquemment, mais pas systématiquement, appel à l'ARN messager modifié par des nucléosides. La délivrance de l'ARNm est assurée par la co-formulation de la molécule en nanoparticules de lipides qui servent à protéger les brins d'ARN et à favoriser leur absorption dans les cellules [188][189].

Les vaccins à ARN ont ainsi été les premiers vaccins COVID-19 à être homologués aux États-Unis et dans l'Union européenne. À compter de janvier 2021, les vaccins homologués de

ce type sont le vaccin COVID-19 de Pfizer-BioNTech [190] et le vaccin COVID-19 de Moderna [191].

Leur avantage par rapport aux vaccins conventionnels à virus entier inactivé est qu'ils permettent de mieux viser la protéine S (spicule) du virus et, avant tout, de garantir une capacité de fabrication importante et rapide [192][214]. Par ailleurs, en comparaison avec les vaccins à ADN, l'avantage des vaccins à ARN réside dans le fait qu'ils sont traduits dans le cytoplasme des cellules, ce qui écarte la nécessité de traverser le noyau de la cellule et permet d'éviter de voir leur matériel génétique se retrouver intégré dans le génome de l'hôte [193][214]. L'inconvénient de ce type de vaccin, en particulier le vaccin Pfizer-BioNTech, est la possibilité de susciter une puissante réaction immunitaire avec les interférons de type I, qui sont liés à l'inflammation et aux réactions auto-immunes, si bien qu'il est contre-indiqué chez les personnes ayant subi une réaction allergique grave (choc anaphylactique, angio-œdème auparavant) selon la MHRA (British Medicines Authority). En outre, ils sont stockés à très basse température [194][197][214].

Les principaux effets indésirables des vaccins Pfizer-BioNTech et Moderna sont respectivement : Fatigue (63% contre 68%), Maux de tête (55% contre 63%), Douleurs musculaires (38% contre 59%), Frissons (31% contre 43%), Douleurs articulaires (23% contre 45%) et Fièvre (14%) [195][196].

### **7.2.1.2 Vaccins à vecteurs adénoviraux**

Ces vaccins sont des vecteurs viraux non répliquables, employant une enveloppe d'adénovirus qui renferme de l'ADN codant pour une protéine du SRAS-CoV-2. Les vaccins à base de vecteurs viraux contre la COVID-19 sont non répliquables, ce qui signifie qu'ils ne produisent pas de nouvelles particules virales, mais uniquement l'antigène qui amorce une réponse immunitaire systémique [198].

A partir de janvier 2021, les vaccins homologués de ce type sont le vaccin britannique Oxford-AstraZeneca COVID-19 [184][199], le russe Spoutnik V [184][200], le chinois Convidicea et le vaccin Ad26.COV2.S. de Johnson & Johnson [184][201]. Ces vaccins proposent une logistique moins sophistiquée ; il est possible de les conserver plusieurs mois au réfrigérateur et ceux de Johnson & Johnson et Cansino Biologics ne requiert qu'une seule injection [201][202].

Leur avantage est qu'ils induisent une excellente réponse immunitaire humorale et cellulaire. Les inconvénients sont qu'ils risquent d'être moins efficaces du fait d'une immunité préalable au vecteur viral et pourraient comporter plus de risques chez les individus immunodéprimés [203][208][214] .

### **7.2.1.3 Vaccins à virus inactivés**

Les vaccins inactivés sont composés de particules virales qui ont été cultivées puis inactivées par la chaleur ou le formaldéhyde pour enlever la faculté de déclencher une infection, tout en induisant une réponse immunitaire [204].

En janvier 2021, les vaccins homologués de ce type sont le CoronaVac chinois [205] et le BBIBP-CorV de Sinopharm ainsi que le Covaxin indien. Les vaccins se trouvant actuellement en essais cliniques incluent le vaccin Valneva COVID-19 [206].

Ces vaccins comprennent le plus souvent des adjuvants comme l'hydroxyde d'aluminium. Leurs principaux avantages sont leur innocuité (aucun risque d'infection par un virus vivant atténué) et la possibilité de les conserver plusieurs mois au réfrigérateur. Les inconvénients sont un risque accru d'inflammation causé par les adjuvants, et généralement, le besoin de rappels pour préserver l'immunité [203][208][214] .

### **7.2.1.4 Vaccins sous-unitaires**

Les vaccins sous-unitaires contiennent un ou plusieurs antigènes sans introduire de particules pathogènes entières. Les antigènes concernés sont en général des sous-unités protéiques, mais peuvent être n'importe quelle molécule constituant un morceau de l'agent pathogène [207].

En janvier 2021, le seul vaccin homologué de ce type est le vaccin peptidique EpiVacCorona [184][209]. Les vaccins en cours d'essais cliniques concernent le vaccin COVID-19 de Novavax [184][210] et le RBD-Dimer [184].

## **7.2.2 Efficacité contre les nouveaux variants**

La souche sud-africaine B.1.351 et la souche brésilienne P.1 présentent la mutation E484K qui joue un rôle crucial dans la réduction du pouvoir de neutralisation des anticorps de l'hôte [229][256]. Selon les données obtenues à partir de plusieurs essais cliniques vaccinales, on constate que le taux de protection contre les formes modérés à sévère était moindre en Afrique du Sud :

- Le vaccin de Johnson & Johnson affiché un taux d'efficacité de 57% en Afrique du Sud, contre près de 72% aux Etats-Unis [232].
- Le vaccin Novavax présentait un taux d'efficacité de seulement 49% contre le variant sud-africain [257].
- Le vaccin n'a montré aucune efficacité (à peine 10,4%) dans un essai clinique en Afrique du Sud en raison de la prédominance de la souche B.1.351 [231].

VACCINS	PARTICIPANTS	EFFICACITE VACCINALE
<b>AstraZeneca</b>	4236	75% d'efficacité contre le variant britannique VS 85% contre la souche initiale
<b>Novavax</b>	15203	86% d'efficacité contre le variant britannique VS 96% contre la souche initiale

*Tableau 14 : Efficacité des vaccins contre la souche britannique B.1.1.7 [218].*

VACCINS	PARTICIPANTS	EFFICACITE VACCINALE
<b>AstraZeneca</b>	~2000	10,4%
<b>Novavax</b>	4422	49%
<b>Janssen (Johnson &amp; Johnson)</b>	~10,900	57%

*Tableau 15 : Efficacité des vaccins contre la souche sud-africaine B.1.351 [218].*

La communauté scientifique à tenter d'expliquer la capacité d'échappement au système immunitaire (baisse du pouvoir de neutralisation des anticorps générés à la suite d'une infection naturelle ou à la suite de la vaccination) de certains variants comme le sud-africain B.1.351 ou le brésilien P.1 par rapport à la souche initiale de Wuhan ou à la souche britannique B.1.1.7 du fait qu'ils présentent certaines mutations dont E484K [258].

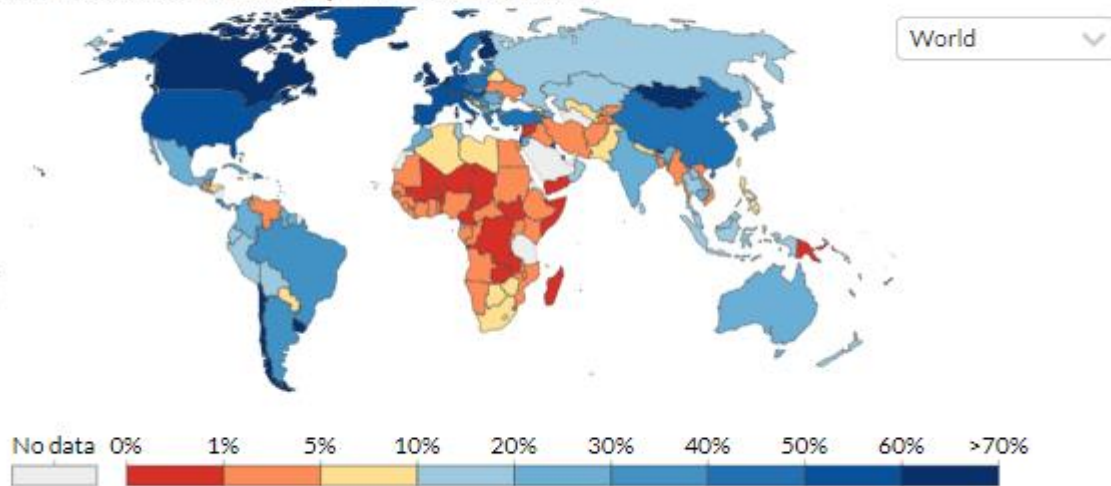
Selon certains experts même en l'absence d'une réponse humorale médiée par les anticorps neutralisants, il subsistera toujours une réponse cellulaire protectrice générée par les lymphocytes T [259]. Par ailleurs, La plupart des vaccins assureront vraisemblablement une

couverture contre les formes graves occasionnés par ces variants. Un vaccin de rappel contre ces souches est sans doute nécessaire [218].

### Share of people who received at least one dose of COVID-19 vaccine, Jul 3, 2021



Share of the total population that received at least one vaccine dose. This may not equal the share that are fully vaccinated if the vaccine requires two doses. This data is only available for countries which report the breakdown of doses administered by first and second doses.



Source: Official data collated by Our World in Data - Last updated 4 July 2021, 12:30 (London time)  
OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY

**Figure 56 :** Part des personnes ayant reçu au moins une dose de vaccin contre la COVID-19 par pays au 3 juillet 2021 [345].

### 7.2.3 Effets indésirables des vaccins

Des effets secondaires bénins ont été déclarés à la suite de l'injection d'un vaccin tel que : douleur et rougeur au niveau du site d'injection, fièvre, fatigue, asthénie et courbatures... Toutefois, l'apparition d'effets indésirables très graves pouvant mettre en danger le pronostic vital reste rare. De ce fait, il a été notifié moins d'un seul choc anaphylactique sur 100 000 sujets vaccinés. Malgré l'existence de possible effets secondaires, jusqu'à présent, aucun vaccin n'a été retiré du marché à cause de problèmes d'innocuité [218].

**Polémique autour de l'apparition de rares Caillots sanguins associés avec un faible taux de plaquettes après l'injection du vaccin d'AstraZeneca :**

À ce jour, un seul effet secondaire extrêmement alarmant a été notifié. Il s'agit de rares cas de thromboses engageant le pronostic vital dans des veines du cerveau (thromboses de la veine sinusale cérébrale), de l'abdomen (thromboses de la veine splanchnique) et des artères, ainsi qu'une thrombopénie et éventuellement des hémorragies qui se manifestent 4 à 16 jours après l'injection du vaccin d'AstraZeneca[218]. Des incidents ont été déclarés dans divers pays, dont le Danemark, la Norvège, l'Autriche, la France, le Royaume-Uni [260] et l'Allemagne [261]. Au 29 mars, il a été recensé en Allemagne 31 événements thrombotiques graves (29 femmes entre 20 et 63 ans et 2 hommes entre 36 et 57 ans). Malheureusement, neuf individus ont succombé [218].

Fin mars 2021, plusieurs gouvernements de l'union européenne ont interrompu les injections de vaccins d'AstraZeneca (Pays-Bas, Danemark, Norvège) ou ont réservé son administration aux sujets âgés de plus de 55 ans (France, Canada), de plus de 60 ans (Allemagne) ou de plus de 65 ans (Suède, Finlande). En Espagne, le vaccin est à présent destiné aux individus entre 60 et 69 ans [218].

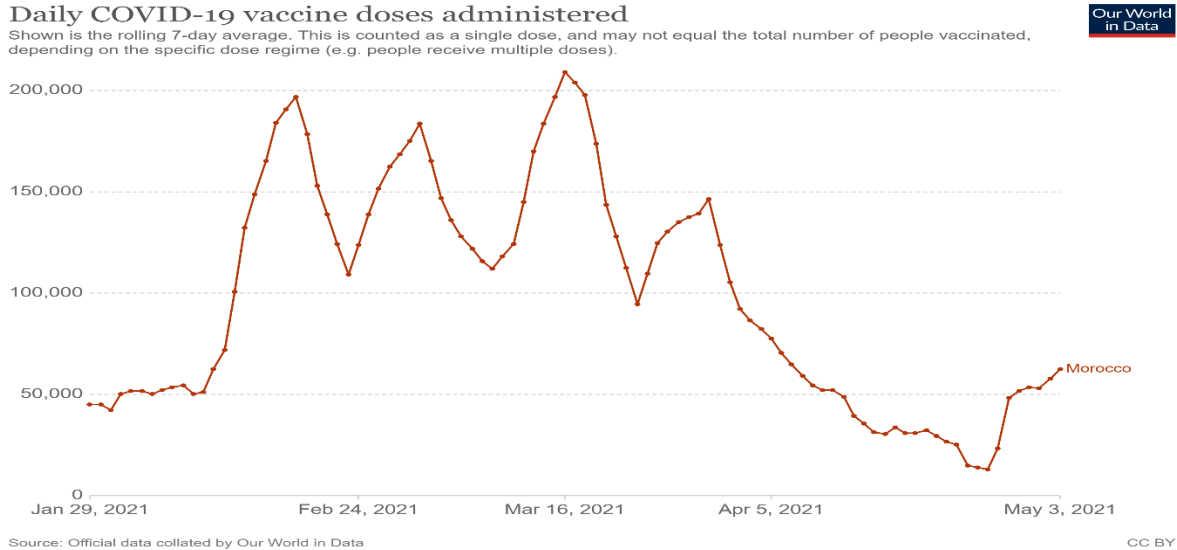
Début avril 2021, l'Agence européenne des médicaments a fait savoir que les thromboses et les thrombocytopenies étaient des manifestations exceptionnelles et qu'elles allaient être répertoriées comme des effets secondaires très rares du vaccin d'AstraZeneca. Ainsi selon les recommandations, les personnels de santé sont appelés à avertir les bénéficiaires du vaccin qu'ils sont tenus de contacter un médecin s'ils manifestent [260][262]:

- des signes de caillots sanguins, tels qu'un essoufflement, une douleur thoracique, un gonflement des jambes, une douleur abdominale chronique, etc.
- des signes neurologiques tels que des céphalées sévères et tenaces et une vision floue.
- des pétéchies au-delà du site de vaccination après quelques jours.

#### **7.2.4 Campagne de vaccination au Maroc :**

Le Maroc est le premier pays en Afrique à démarrer sa campagne de vaccination le 29 janvier 2021. La campagne se base sur deux vaccins, Sinopharm (Chine) et Astra-Zeneca (Royaume-Uni), et vise à vacciner 25 millions de personnes, ce qui représente 80 % de la population. La campagne concerne les individus de plus de 17 ans, en utilisant un schéma de vaccination de deux injections. La stratégie vaccinale priorisera en premier lieu certaines catégories de

personnes, notamment le personnel de première ligne, à savoir les travailleurs de la santé, les pouvoirs publics, les forces de sécurité et le corps enseignant de l'éducation nationale, sans oublier les seniors et les populations fragiles, pour être ensuite généralisée à l'ensemble de la population [211]. Le Maroc a passé une commande préalable de 65 millions de doses auprès de Sinopharm et d'AstraZeneca [212][213].



**Figure 57 :** Nombre de doses de vaccins contre la Covid-19 administrées au Maroc. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data +Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [350].










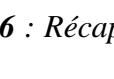

Vaccin	Pays d'origine	Technologie du vaccin	Début test phase III	Fin test phase III	Nombre de participants phase III	Nombre de doses d'immunisation	Efficacité (%)	Délai entre chaque dose (Jours)	Conservation	Date possible de mise sur le marché	Prix
AstraZeneca + Université d'Oxford	 Royaume-Uni	Vecteur viral non répliquable (ChAdOx1-S)	mai 2020	octobre 2020	30000	2	62% - 90%	28	Au réfrigérateur (+2 à +8°C)	AMM Grande-Bretagne : 30 décembre 2020 Demande AMM Europe : 11 janvier 2021 AMM Europe espérée : 29 janvier 2021 Date de disponibilité : janvier 2021	\$ 2.16
Moderna + NIAID	 États-Unis	Morceaux d'ARN (mRNA-1273)	juillet 2020	octobre 2022	30000	2	94.50%	28	-20°C	AMM Europe : 6 janvier 2021 AMM FDA (États-Unis) : 18 décembre 2020 Livraison USA : 21 décembre 2020 Livraison Europe : 11 janvier 2021 Date de disponibilité : 1er trimestre 2021	\$ 18.00
Pfizer + BioNTech + Fosun Pharma	 États-Unis Allemagne Chine	Morceaux d'ARN (3 LNP-mRNAs)	juillet 2020	novembre 2020	43538	2	95.00%	28	-70°C	AMM Europe : 21 décembre 2020, livraison immédiate. AMM MHRA (en) Royaume-Uni : 2 décembre 2020 AMM FDA (États-Unis) : 11 décembre 2020 Date de disponibilité : Janvier 2021	\$ 15.50
Janssen (groupe Johnson & Johnson)	 Belgique États-Unis	Vecteur viral non répliquable (Adenovirus sérotype 26 Ad26COVS1)	juillet 2020	2023	60000	1	66.00%	(1 seule dose)	Au réfrigérateur (+2 à +8°C)	Début 2021 (pour utilisation en urgence) Date de disponibilité : 1er trimestre 2021	\$ 8.50
Novavax	 États-Unis	Péplomère (spicule) Protéine recombinante (NVX-CoV2373)	Royaume-Uni : fin septembre 2020 USA et Mexique : fin décembre 2020 (88)	mars 2021	39000	2	89.00%	21	Au réfrigérateur (+2 à +8°C)	Livraison Europe : février ou mars 2021 Date de disponibilité : mars 2021	\$ 16.00
Institut Gamaleya Sputnik V	 Russie	Vecteur viral non répliquable, à base d'adenovirus (rAd26-S+rAd5-S)	août 2020	mai 2021	40000	2	92.00%	21	Au réfrigérateur (+2 à +8°C)	Autorisé en Russie : septembre 2020 Candidat U.E. : 19 janvier 2021	\$ 10.91
Sinopharm	 Chine	Virus inactivé (cellules Véro)	juillet 2020	juillet 2021	1000000	2	79.00%	21	Au réfrigérateur (+2 à +8°C)	Lancé en Chine : juillet 2020	NC
CanSinoBIO	 Chine	Adenovirus recombinant Convidicea (Ad5-nCoV)	septembre 2020	décembre 2021	40000	1	65.70%	28	Au réfrigérateur (+2 à +8°C)	Approuvé en Chine pour militaires : 25 juin 2020	NC
Sinovac	 Chine	Virus inactivé (CoronaVac)	août 2020	janvier à octobre 2021 selon les pays	33620	2	78.00%	28	Au réfrigérateur (+2 à +8°C)	Lancé en Chine : juillet 2020	NC
Bharat Biotech	 Inde	Virus inactivé (Covaxin ou BBV152B)	11 novembre 2020	NC (étapes à 42 j et 1 an)	25800	2	NC	NC	Au réfrigérateur (+2 à +8°C)	Autorisation d'urgence en Inde	NC
CureVac	 Allemagne	ARN messenger (CVnCoV)	14 décembre 2020	1re Étape : 30 juin 2021 Fin : 30 Avril 2022	36500	2	NC	28	-60°C	Date de disponibilité : 2ème trimestre 2021	\$ 12.34

Tableau 16 : Récapitulatif des principaux vaccins développés pour la lutte contre la Covid-19 jusqu'à juillet 2021 [218].(NC : pas de données)

## **8. COMPARAISON DES DIFFÉRENTS MODÈLES DE GESTION DE LA PANDÉMIE**

### **8.1 Évolution naturelle d'une pandémie**

La pandémie de COVID-19 a éclaté à Wuhan, en Chine, et a gagné en 1 mois la totalité de la Chine, les pays limitrophes (notamment la Corée du Sud, Hong Kong et Singapour), avant de se propager vers le reste du monde. Les flambées épidémiques initiales ont touché des contrées aux températures hivernales particulièrement basses (Wuhan, Iran, Lombardie italienne, l'Alsace française) [218]. Cette pandémie de COVID-19 aurait vraisemblablement suivi une trajectoire naturelle cinquante ans en arrière comme ce fut le cas lors de l'épisode de la grippe asiatique (1957-1958) ou la grippe de Hong Kong (1968-1970) [263]. Dans un scénario controversé par certains scientifiques avec un taux de mortalité autour de 0,5 % et une absence de traitement efficace, on aurait recensé 7 milliards de contaminations et 40 millions de victimes à travers la planète [264]. Le pic de mortalité (nombre de morts par jour) aurait été enregistré autour de 3 mois suivant le déclenchement des poussées épidémiques régionales. Selon une autre simulation, 80 % de la population des États-Unis (soit 260 millions de citoyens approximativement) seraient infectés. Sur ce nombre, 2,2 millions y auraient succombé, y compris 4 à 8 % des sujets âgés de plus de 70 ans [265]. Les pays européens ne seraient pas épargnés non plus avec des estimations de 750000 morts en Allemagne [266] et d'un demi-million en France, en Espagne et en Italie respectivement [218].

Quelques responsables politiques se sont penchés de près sur ce genre de modélisation épidémique, avançant les bénéfices de l'option consistant à "laisser le virus librement se propager" [269].

- Le états échapperait à une crise et une récession économique redoutable qui paraît inéluctable pour toutes les nations ayant fait le choix de recourir à des stratégies d'endiguement rigoureuses (Maroc, Italie, Espagne, France) [269].
- Après trois mois, deux tiers des citoyens seraient immunisés contre toute nouvelle flambée de l'épidémie (à travers leur primo-infection par le SRAS-CoV-2 ). Cependant, personne de

nos jours ne sait exactement la durée de la protection conférée après un premier contact avec le virus [269].

Dans le cas de la Grande Bretagne, le gouvernement avait dans un premier temps opter pour le concept d'immunité collective comme moyen pour contrecarrer l'impact économique qu'un confinement aurait supposé pour le pays. Cependant, voyons que la situation se détériorait de jours en jours le premier ministre Boris Johnson, a dû faire machine arrière et procéder à un confinement strict comme ce fut le cas pour beaucoup de pays européens. Ainsi, selon certaines modélisations si aucune mesure d'endiguement n'était prise, près de quarante millions de britanniques seraient contaminés, on recenserait aux alentours de cinq millions de formes graves dont la moitié nécessiterait une prise en charge en réanimation et on comptabiliserait un peu moins d'un demi-million de victimes. Ces chiffres glaceraient le dos de n'importe quel dirigeant politique [269].

## **8.2 Aspects particuliers de la pandémie**

La pandémie de la COVID-19 et la riposte de la communauté internationale envers cette dernière ont mis en évidence la gestion catastrophique de certains pays mais aussi une stratégie de « tester-tracer-isoler » couronner de succès pour d'autres pays.

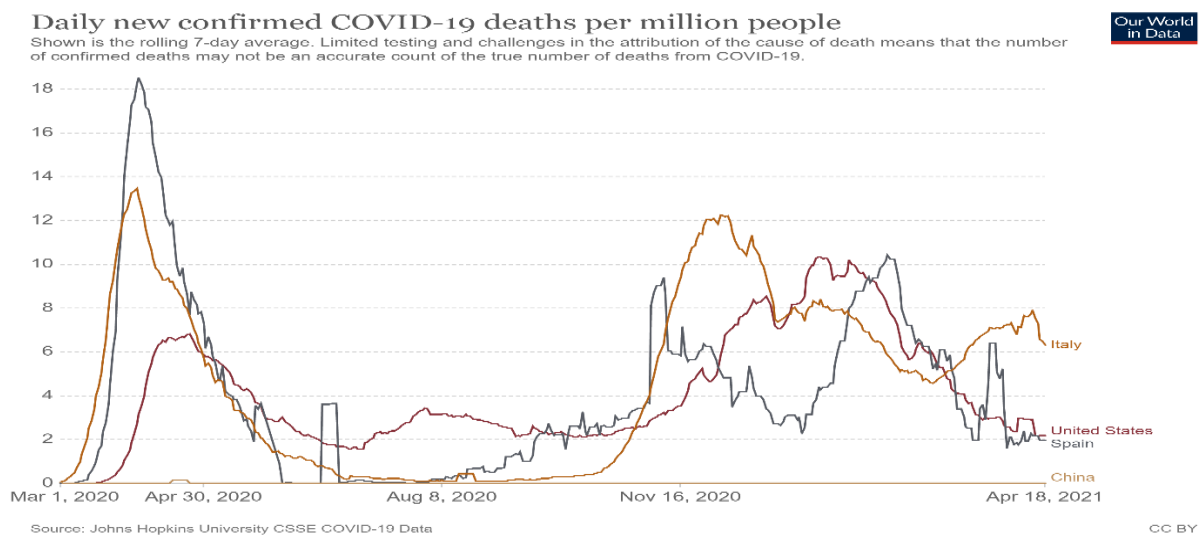
Les enseignements et les leçons tirées de la gestion des divers pays sont à mettre à profit pour améliorer la planification et la capacité à faire face et à maîtriser les futures pandémies (de Sras, grippal ou de microorganismes virulents non répertoriés à ce jour) [218] :

- Premier foyer épidémique (Chine)
- Bonne gestion (Taiwan, Vietnam, Japon, Corée du Sud et Singapour)
- Surprise ou manque de planification (Italie)
- Manque de détermination à se prémunir contre la pandémie (Royaume-Uni, Iran, États-Unis et Brésil)
- Préparation mitigée (France)
- Excellente Préparation (Allemagne)
- Immunité collective (Suède)
- Début décalé, puis répercussions considérables (Amérique du Sud)
- superbe isolement et endiguement de la pandémie (Nouvelle-Zélande et Australie)
- Issue inconnu (Afrique)

### **8.2.1 Premier foyer épidémique (Chine)**

La Chine a été prise de court par la propagation de la pandémie de la COVID-19 - comme tout autre pays l'aurait été - cependant, forte de son historique propre avec le SRAS de 2003, elle semblait bien armée pour y faire face. Initialement, l'épidémie s'est répandue à partir de décembre 2019 de Wuhan dans la province du Hubei [267], avant de s'étendre à toutes la Chine continentale en janvier 2020. Ce phénomène a été accentué par les nombreux déplacements que connaît la Chine avant la fête du printemps chinois [268]. Pour contrer l'avancée rapide du virus, le gouvernement chinois a imposé un confinement strict aux habitants de l'épicentre de cette épidémie, soit près de 50 millions de concitoyens. Mais aussi, l'instauration de quarantaine draconiennes et des restrictions de déplacements pour plusieurs millions de chinois. Cette stratégie basée sur des mesures rigoureuses, qu'on pourrait qualifier de coercitives et liberticides d'un point de vue de l'occident a permis de réaliser ce qu'on pensait unimaginable au début, c'est-à-dire mater la progression d'un virus hautement transmissible. En effet, un mois après la fermeture de la province du Hubei, il a clairement été établi que le recours à un confinement strict était en mesure d'endiguer une épidémie de SRAS-CoV-2. De facto, la Chine a réussi à maîtriser la situation épidémique dès le mois de mars 2020 [270]. L'exemple chinois a incité d'autres pays à les imiter avec beaucoup moins de succès du fait des caractéristiques de la population beaucoup moins obéissante et docile. L'Italie fut le premier pays occidental à emboîter les pas des Chinois, puis quelques jours plus tard fut le tour du Maroc.

Toutefois, des soupçons sur la crédibilité des données avancées par la Chine ont très vite été soulevés. Ainsi, plusieurs spécialistes ont affirmé que les chiffres de mortalités paraissent peu crédibles à la lumière de ce qu'on a pu observer en Italie ou aux Etats-Unis. En plus la communauté scientifique s'accorde à dire que la pandémie a commencé bien avant décembre 2020.

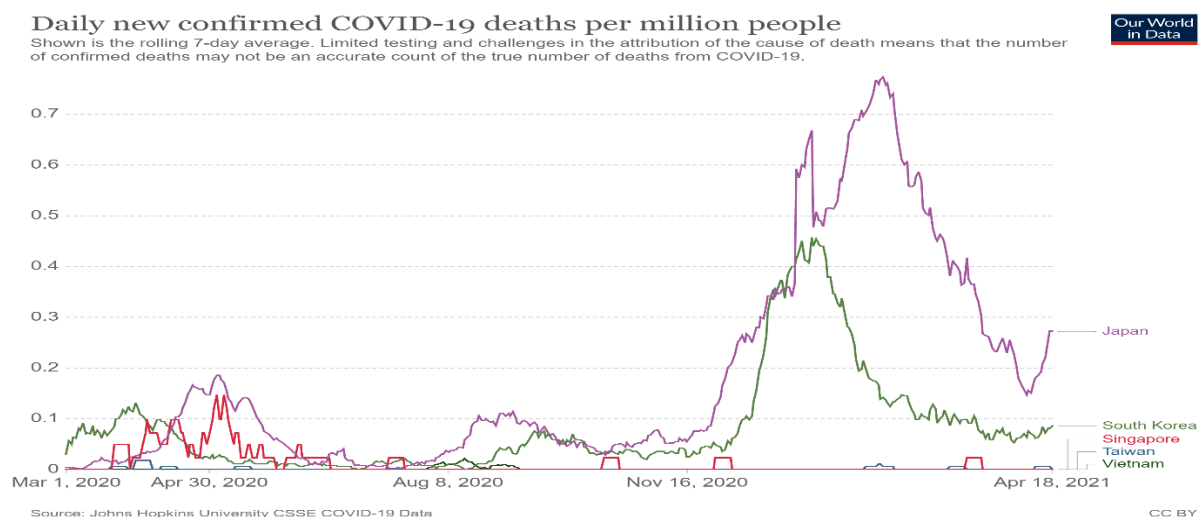


**Figure 58** : Comparaison des décès journaliers en Italie, Etats-Unis, Espagne, Chine par millions d’habitants. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data + Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [346].

### 8.2.2 Bonne gestion (Taiwan, Vietnam, Japon, Corée du Sud et Singapour)

Il ressort de la gestion de la pandémie par ces pays asiatiques que la politique qui consiste en « tester-tracer-isoler » est à même de contrer et neutraliser la diffusion du virus, tout en permettant de préserver l’économie. Dans ce sens, il est clair qu’une économie florissante n’est compatible qu’avec une situation sanitaire maîtrisée. Ces pays ont aussi appliqué des restrictions des vols à l’international et des quarantaines obligatoires pour tout arrivé à leur territoire.

Il est primordial d’ajouter que la forte adhésion de la population aux mesures prises par le gouvernement est le facteur clé de la réussite de la gestion de la crise lié à la pandémie. Dans ces pays le port du masque était ancré bien avant l’apparition du virus et les règles d’hygiène était généralisé (lavage des mains ...). Par conséquent, la lutte contre la pandémie se transforme en une mission beaucoup moins ardue.



**Figure 59** : Comparaison des décès journaliers au Japan, Corée du Sud, Taiwan et Vietnam par millions d’habitants. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data + Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [346].

### 8.2.3 Surprise ou manque de planification (Italie)

Le premier pays à être touché par la pandémie de covid-19 fut l’Italie. Malgré le fait que le premier cas sur le sol italien était dépisté le 20 février 2020, certaines données indiquent que le virus était présent bien avant [271]. Au cours de l’hiver, les décès engendrés par la COVID-19 chez les sujets avec des comorbidités étaient le plus souvent associé à la grippe. Le virus s’est propagé rapidement dans un premier temps par l’intermédiaire des jeunes étant donné leur nature très sociale et le fait qu’ils sont relativement épargnés par la maladie (la majorité sont paucisymptomatiques ou asymptomatiques). Ainsi, en peu de temps la pandémie est devenue incontrôlable [218]. Par ailleurs, il est possible d’expliquer le retard de la prise de conscience de la flambée de l’épidémie de Sras semble être lié à la définition de « cas suspect de la Covid-19 » appliquée par les autorités italiennes. En effet, le pays a opté suivre les recommandations de l’OMS, c’est-à-dire le fait qu’un cas suspect devait avoir voyager en Chine dernièrement ou être en contact avec un individu venant d’arriver de Chine avant de solliciter un examen PCR. Par conséquent, s’il n’y avait aucun lien entre un patient présentant une pneumonie et un séjour en Chine la PCR n’était pas effectuée à cause de l’application stricte du protocole [272].

On ignore pour le moment la raison pour laquelle la poussée épidémique a pris une ampleur telle dans la Lombardie, situé au nord de l’Italie (Gedi Visual 2020), tandis que les territoires plus au Sud ont été beaucoup moins touchés. Une des raisons avancées par les épidémiologistes et qu’en Italie la gestion

de la santé publique est régionale. La Lombardie a fait le choix d'opter pour une politique favorisant les cliniques privées et les hôpitaux avec des infrastructures assez bonnes, tout en délaissant, ma foi, les prestations de soins de base qui sont inadaptées et limitées. Dans ces conditions, les malades de la Covid-19 se sont naturellement dépêchés de se rendre à l'hôpital, y compris lorsqu'il s'agissait de signes bénins sans gravité. Ceci a engendré une saturation des urgences des hôpitaux et une dissémination nosocomiale significative du virus. En conséquence, un système de santé beaucoup moins centralisé, faisant appel à des médecins généralistes et des centres de santé de proximité, comme c'est le cas dans la province de Vénétie, aurait considérablement limité le nombre de décès provoqués par la COVID-19 en Lombardie. Le manque de préparation a sérieusement gêné la planification préalable de la stratégie de riposte nationale entre les différentes provinces et l'exécutif [218].



**Figure 60** : Décès journaliers en Italie par millions d'habitants. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data + Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [346].

### 8.2.4 Réticence ou déni à faire face à la crise sanitaire (Royaume-Uni, Iran, États-Unis et Brésil)

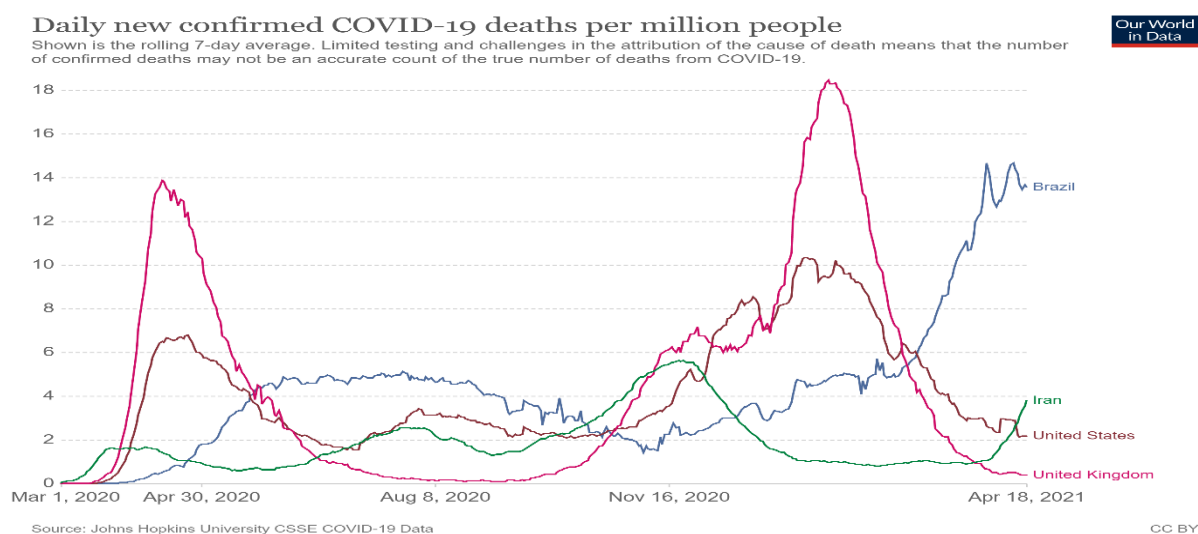
Dans le cas du Royaume-Uni des manigances politiques populistes et peu judicieuses par le gouvernement de Boris Johnson ont différé le lancement des mesures d'endiguement appropriées de plusieurs semaines. La pandémie a pris des proportions vertigineuses en quelques jours. Le nombre de cas augmentait de manière exponentielle au fil des jours. Les répercussions sur le plan sanitaire ont été catastrophique. Chaque jour sans confinement

entraînait une hausse du risque de décès de 5 à 6 % et il est clair qu'une grande partie des décès pouvaient être empêchés si le gouvernement avait réagi un peu plus tôt [273].

En Iran le pouvoir a occulté la progression de la pandémie dans le but de ne pas compromettre le scrutin des élections législatives du 21 février. Le résultat fut une envolée des contaminations et des décès provoqués par le Sras-cov-2 [218].

Aux Etats-Unis, Donald Trump était un farouche sympathisant des théories conspirationnistes et négationnistes et s'est opposé catégoriquement à instaurer un confinement ou à généraliser le port du masque [274]. Il n'a pas tenu compte des recommandations de la CDC (Centres pour le contrôle et la prévention des maladies) et des organismes de santé publique. Du fait de l'immobilisme du gouvernement de Trump, le pays de l'oncle Sam est le plus endeuillé au Monde est compte le plus grand de contaminations [275].

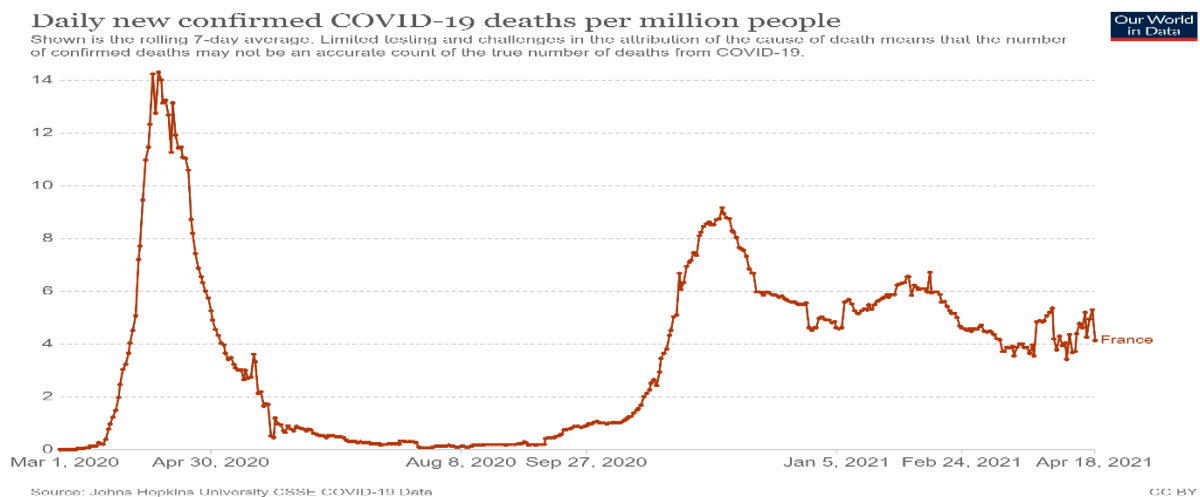
Le Brésil n'est surement pas un modèle à suivre. En effet, Jair Bolsonaro comme son homologue américain était toujours dans le déni et minimisait au maximum cette pandémie qu'il qualifiait de petite grippe sans conséquence. Toutefois, les chiffres sont là. Ainsi, le Brésil est classé juste derrière les États-Unis en termes de morts [218].



**Figure 61** : Comparaison des décès journaliers au Royaume-Uni, Iran, Etats-Unis et Brésil par millions d'habitants. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data + Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [346].

### **8.2.5 Préparation mitigée (France)**

La France était relativement mal armée pour faire face à cette pandémie. Lorsque le premier cluster est apparu près de Mulhouse ça a entraîné une saturation des lits d'hôpitaux. L'exécutif a bien que mal essayé de planifier la riposte pour contrer la diffusion inexorable du virus mais s'est heurté à un manque de moyen et d'équipement. En effet, la France était sujette au manque de masques chirurgicaux et de protection ffp2. Cette situation était causée par les coupes budgétaires réalisés des années auparavant. Néanmoins, il faut noter que la France au cours de la première vague s'en est mieux sorti que l'Italie et a pu tirer des enseignements de la situation sanitaire du voisin. Etant donné que le gouvernement français a bénéficié de plus de temps pour peaufiner son plan de riposte. Dès que le confinement fut décrété le 17 mars 2020, le gouvernement a rapidement réagi en augmentant les lits de réanimation en région parisienne. Ainsi, c'est dernier sont passé de 1400 à 2000. La France a essayé au maximum de gérer de manière optimale les lits de réanimation dont elle disposait. De sorte que, dans les régions où la situation sanitaire commençait à devenir critique et manquait de lits disponibles, le gouvernement a procédé au transfert des malades par TGV ou avion médicalisé vers d'autres hôpitaux beaucoup moins saturés. Par conséquent, certains malades de région parisienne et d'Alsace ont été transportés vers d'autres hôpitaux tel qu'en Gironde ou Bretagne et même en Allemagne. En effet, l'Allemagne était mieux pourvue en lits de réanimation et équipements sanitaires [218].



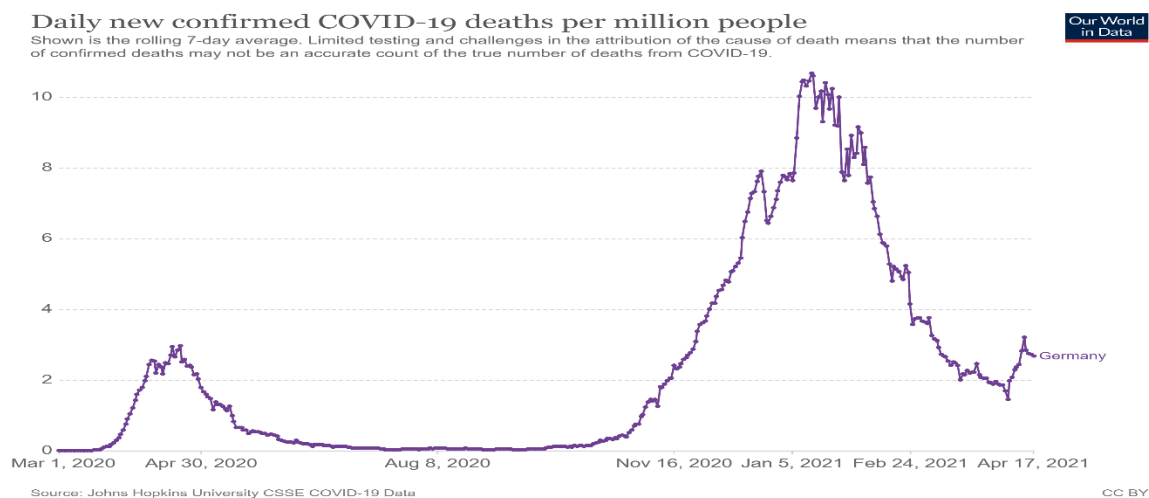
**Figure 62** : Décès journaliers en France par millions d’habitants. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data + Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [346].

### 8.2.6 Excellente préparation (Allemagne)

L’Allemagne peut se féliciter durant la première vague d’avoir une des mortalités les plus faibles parmi les grandes puissances européennes. De facto, elle a su mener avec brio une politique de « tester-tracer-isoler ». Ainsi, l’Allemagne est le pays européen à avoir effectué le plus de test PCR. Pendant que la France testait uniquement des personnes âgées avec des formes graves de la Covid-19, l’Allemagne testait même les individus plus jeunes avec des formes modérées ou bénignes. Cette stratégie de dépistage et d’isolement rigoureuse a permis de contrer significativement la flambée épidémique et éviter la saturation des lits de réanimation si précieux en époque de crise sanitaire [276]. L’Allemagne comptait beaucoup moins de clusters que ces voisins et donc le virus se disséminait beaucoup moins. Par ailleurs, le gouvernement allemand a coopéré énormément avec la France pour le transfert des malades de la covid-19 dans ses hôpitaux. Cette situation est engendrée par la différence de lits de réanimation criante entre les deux pays [276].

Il est important de noter que dans le cas de l’Allemagne les tests PCR n’étaient pas réalisés exclusivement dans des laboratoires centraux contrairement à ce qui se passe dans beaucoup de pays, puisqu’il était possible de les mener dans des laboratoires de haut niveau implantés sur tout le territoire. Ainsi, en très peu de temps l’Allemagne était capable d’effectuer plus de

500 000 tests hebdomadairement [277]. On peut aussi attribuer le faible taux de mortalité au fait que la majorité des personnes contaminées dans un premier temps au cours de la première vague étaient des personnes qui avaient participé au carnaval ou avaient séjourné dans des stations de ski. Ces individus étaient généralement plus jeunes et donc bénéficiaient d'un meilleur pronostic vital. Il ne faut pas oublier d'autant plus que lors de la première vague le taux de létalité allemand avoisinait 0,7% contre 9,3% pour le voisin italien. Néanmoins, cette tendance ne s'est pas maintenue durant la seconde vague où le nombre de décès journaliers est grimpé en flèche [278].



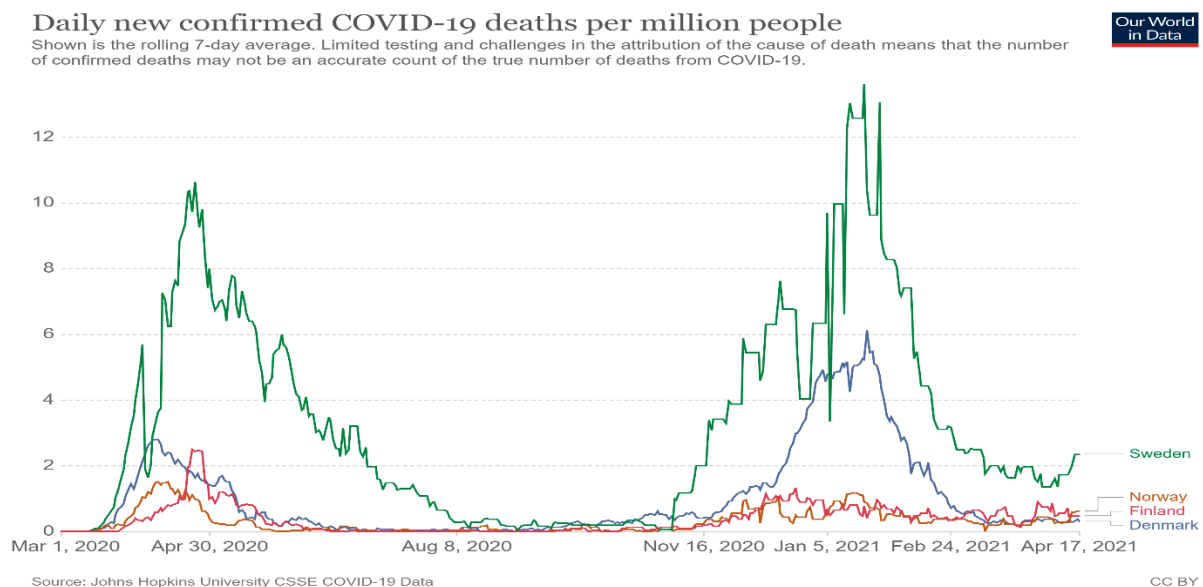
**Figure 63** : Décès journaliers en Allemagne par millions d'habitants. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data + Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [346].

### 8.2.7 L'immunité collective? Est-ce un choix judicieux ? (Suède)

Le gouvernement suédois a fait le choix de laisser se propager le virus et de ne pas confiner sa population. La Suède prônait une politique de sensibilisation des citoyens sur les gestes barrières et la distanciation sociale et miser le tout sur la responsabilité individuelle pour contrer la diffusion du virus. Cependant, les chiffres sont là et on ne peut pas s'en réjouir. En effet, comparer avec ces voisins scandinaves la Suède avait un taux de mortalité beaucoup plus important, cinq fois supérieur à celui du Danemark mais surtout dix fois supérieur à celui de la Norvège. Les décès étaient enregistrés le plus souvent dans des maisons de retraite [279]. Malgré le fait que l'exécutif suédois en promotionnant pas de confinement ni mesures

strictes d'endiguement a voulu préserver l'économie du pays, la réalité est que les résultats économiques n'ont pas été à la hauteur et on a eu un repli conséquent comme pour le reste de ces voisins [218].

Le modèle suédois a démontré ces limites. Au début de la pandémie certains spécialistes pensaient que si on laissait se propager le virus sans appliquer de confinement, les trois quarts de la population allaient être contaminés en quelques mois. Par conséquent, ceci aboutirait à une immunité collective qui entraînerait la fin de la crise sanitaire très rapidement. Malheureusement, lors de la seconde vague comme on peut le constater on n'a pas assisté à une baisse de l'écart entre les décès journaliers observés en Suède et ses voisins nordiques discréditant encore plus cette stratégie [280].



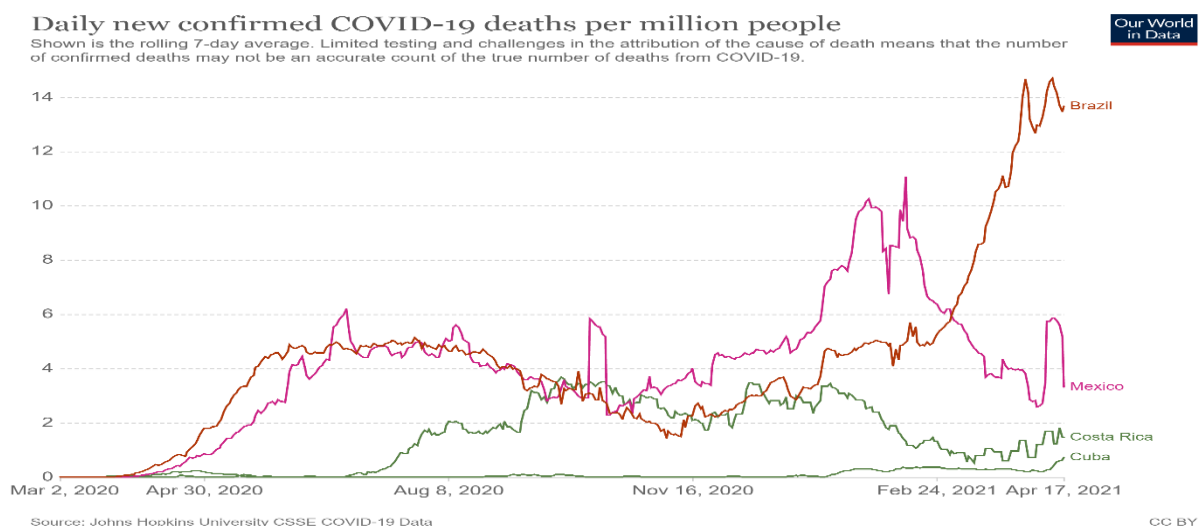
**Figure 64 :** Comparaison des décès journaliers dans les pays scandinaves par millions d'habitants (Suède, Norvège, Finlande, Danemark). Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data + Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [346].

### 8.2.8 Début décalé, puis répercussions considérables (Amérique du Sud)

La première contamination au Sars-cov-2 fut décelée le 26 février au Brésil. Ensuite, entre cette date-là et la fin avril à peu près tous les pays du continent sudaméricain ont notifié quelques cas sporadiques d'infections, ce qui contrastait avec la situation épidémique

catastrophique en Europe et en Asie [281]. Toutefois, la situation a drastiquement changé dès le mois de mai du fait de la croissance exponentielle des contaminations. De sorte que, l'Amérique latine s'est transformée en épice de la pandémie. En effet, dans ce continent ont dénombré plus de 25% des cas de contaminations de la Covid-19 au niveau mondial et environ 30% des morts attribués à cette dernière. En revanche, il est important de stipuler qu'il y a eu de grandes disparités entre les divers pays en termes de nombre d'infections, décès, taux de létalité à cause d'une gestion de la crise sanitaire très différente. En effet, parmi les mauvais élèves du continent vient le Brésil en pole position, suivi du Mexique. Parmi les meilleurs éléments se trouvent Cuba et le Costa Rica qui ont su gérer de manière brillante la situation sanitaire puisqu'il présente des indicateurs épidémiques a un niveau comparable à celui de certains pays asiatiques ayant géré le mieux la crise (Singapour, Corée du Sud). Ces pays ont compris quelle étaient les ingrédients pour contrer maitriser la progression virale. Ils ont procédé à l'intensification des tests, au traçage, à l'isolement et à la mise en quarantaine systématique des individus infectés et leurs cas contacts [282].

Certains spécialistes ont essayé d'expliquer la flambée épidémique que connaissent surtout le Brésil et le Mexique par certaines spécificités du continent : disparités dans la répartition des richesses, banlieues très pauvres, économies souterraines. Le pouvoir en place a clairement failli dans sa mission de lutte contre la pandémie. Les gouvernements brésiliens et mexicains ont sous-estimé le virus, ils n'ont pas saisi l'étendue de la situation et n'ont pas riposter efficacement. Des mesures fortes tel que l'application d'un confinement strict, la généralisation du port du masque, la sensibilisation de la population aux gestes barrières et à la distanciation physique au lieu de clamer des discours conspirationnistes et négationnistes, la fermeture des lieux publics non essentiels (restaurant, bar, cinéma, discothèques), augmenter le nombre de tests de dépistage et tracer et isoler les sujets contaminés rigoureusement auraient pu baisser drastiquement les morts associés à la Covid-19 [218].



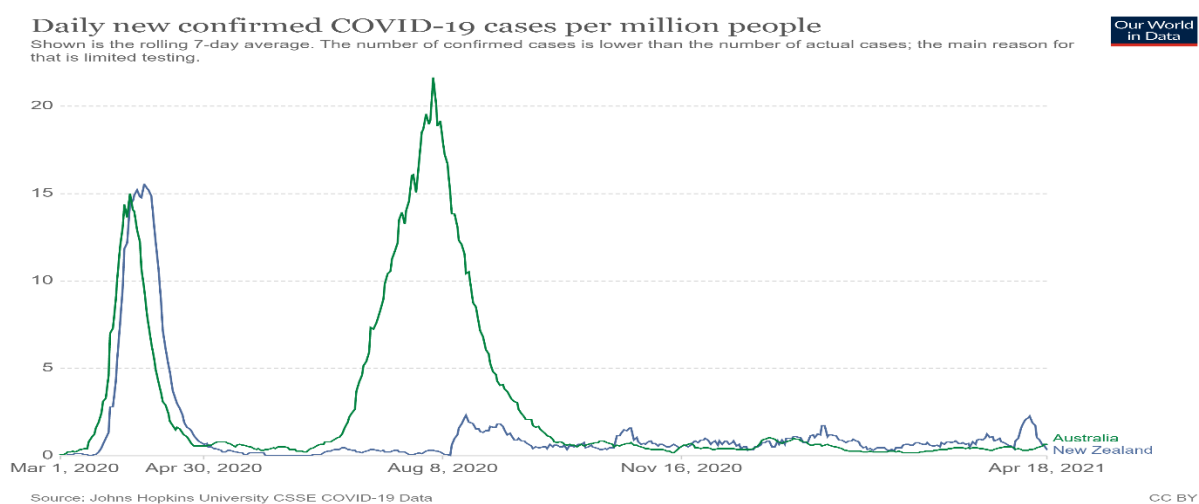
**Figure 65** : Comparaison des décès journaliers dans les pays d'Amérique du Sud par millions d'habitants (Brésil, Mexique, Costa Rica, Cuba). Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data +Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [346].

### **8.2.9 Superbe isolement et endiguement de la pandémie (Nouvelle-Zélande et Australie)**

Les pays d'Océanie ont été relativement épargnés si on les compare avec les pays d'autres continents. Il est clair que l'Australie, la Nouvelle-Zélande et le reste des îles du Pacifique ont bénéficié de leur éloignement géographique par rapport aux épicentres de la pandémie. Malgré cette situation géographique avantageuse, les deux mastodontes du Pacifique (Australie et Nouvelle-Zélande) ont connu beaucoup de cas d'importations de SRAS-CoV-2 par des voyageurs internationaux, cependant il faut noter leur bonne gestion de la crise sanitaire en général [218][283].

En Australie, la riposte rapide aux premiers cas de contaminations sur son sol a permis de freiner la diffusion du virus. Toutefois, à partir de la mi-juin dans l'Etat de Victoria, les contaminations sont montées en flèche à cause du relâchement de la population, le non-respect des gestes barrières et de la distanciation physique. Ainsi, on comptabilisait près de 20 000 cas de contaminations et environ 800 décès quotidiens. Cette situation insupportable n'a pas laissé le choix au gouvernement australien que de serrer les vis et par conséquent la mise en place d'un confinement restrictif dans l'Etat et d'un couvre-feu nocturne dans la ville de Melbourne. Cette riposte ferme a porté ses fruits en entraînant une forte chute du nombre de contaminations journaliers, ce qui a permis au gouvernement de d'assouplir le confinement et les mesures d'endiguement de la pandémie [218][284]. Du côté néo-zélandais, la situation épidémiologique était mieux maîtrisée que le voisin australien. En effet, après les premières importations du virus sur son sol par des voyageurs s'en suivi une période marquée par l'absence de circulation virale grâce aux bonnes mesures pris par le pouvoir en place. De facto, il y a eu à un certain moment une reprise de la vie normale d'avant la Covid-19 mais malheureusement, cette situation n'a pas duré éternellement et la réalité les a vite rattrapées. Etant donné qu'en août 2020 de nouveaux cas d'infections ont été décelés [283].

L’Australie et la Nouvelle-Zélande ont tous les deux optés pour mener une politique avec une stratégie visant à arrêter la circulation et donc la transmission du virus. Ce projet très ambitieux imposait la prise de mesures draconiennes (confinement, couvre-feu, contrôle des frontières...) et des moyens humains (médecins, infirmiers...), sans oublier des ressources financières conséquentes pour mener à bien cette mission. En théorie un pays est dit libre de la Covid-19 s’il comptabilise aucun nouveau cas pour une durée d’au moins trois mois. Bien évidemment pour empêcher la résurgence de la pandémie, un contrôle rigoureux des frontières doit être imposé (annulation des vols avec certains pays fortement touchés, isolement et quarantaine obligatoire pour tous voyageurs entrant au territoire...) puisque le virus est toujours actif sur le reste du globe et que des cas importés reste possible. Vu la situation sanitaire internationale il est peu probable à court terme qu’il y ait une levée des restrictions pour les voyageurs [285].



**Figure 66 :** Comparaison des nouveaux cas de contaminations journaliers en Australie et Nouvelle-Zélande par millions d’habitants. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data +Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [347].

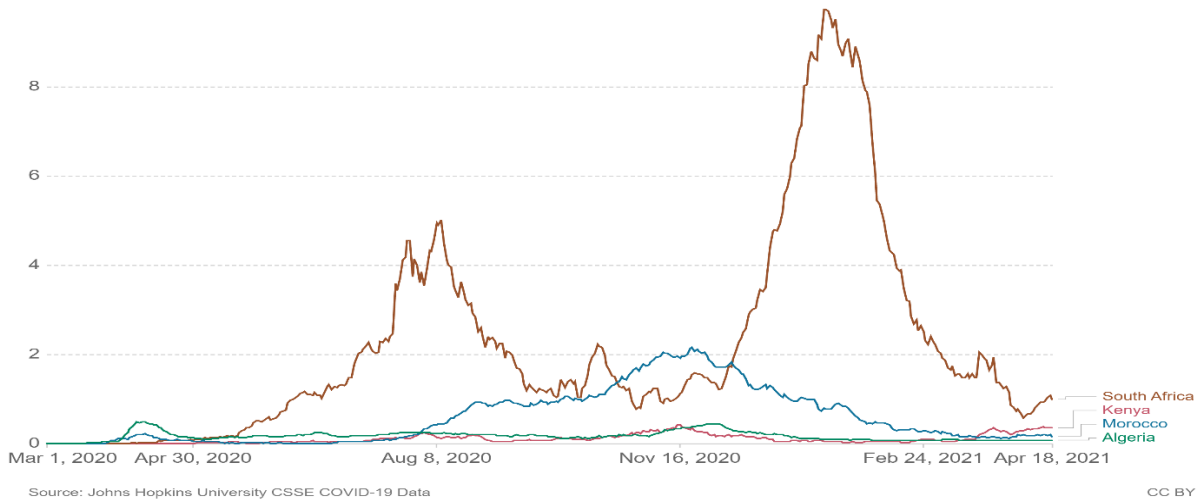
### 8.2.10 Issue inconnu (Afrique)

La forte contagiosité du virus, conjuguée au manque de matériels médicaux, d’infrastructures et de compétences humaines cruciales, sans oublier la complexité de l’application d’une mise en quarantaine obligatoire des malades et de leurs cas contacts, n’augurait rien de bon pour le

continent [286]. La communauté internationale et l’OMS comme chef de file craignait que le pire était à venir et que la situation sanitaire allait devenir insurmontable pour beaucoup de systèmes de santé africains. Fort heureusement ces projections ne se sont pas avérées. On n’a pas assisté à une recrudescence du nombre de décès associés à la Covid-19 sauf en Afrique du Sud où l’apparition d’un nouvel variant beaucoup plus contagieux et virulent a compliqué la gestion de la pandémie. Il faut mentionner que les pays africains ne font que très peu de tests de diagnostics PCR du fait du manque de moyen. Par conséquent, les chiffres de contaminations quotidiennes sont à prendre avec des pincettes car il ne reflète pas la circulation virale [287]. En se basant sur les chiffres de séroprévalence avancés par certains pays africains comme le Kenya on constate que durant la période avril-juin 2020, la prévalence des IgG anti-SARS-CoV-2 chez les donneurs de sang était de 5,6 % (174/3098), avec de grosses disparités entre les grandes villes et les régions rurales. Ceci démontre bien que le virus se propage de manière silencieuse sans qu’il y ait de répercussions sur la mortalité. Ainsi, durant cette même période le pays n’a dénombré que 341 morts [288]. Les épidémiologistes attribuent cette spécificité du continent aux caractéristiques démographiques avec une population extrêmement jeune et suggèrent qu’elle serait responsable de la faible virulence du virus. Si bien que des pays comme la République Démocratique du Congo (ancien Zaïre) ou le Malawi compte moins de 3% de leurs concitoyens âgés de plus de 65 ans. Cette pyramide des âges est totalement opposée à ce qu’on peut voir dans les pays occidentaux industrialisés d’Europe où les individus du troisième âge représente 20,5%. Etant donné que l’âge est un facteur de risque de l’infection à Sars-cov-2, le faible taux de mortalité en Afrique est directement relié à la jeunesse de sa population [218][289].

### Daily new confirmed COVID-19 deaths per million people

Shown is the rolling 7-day average. Limited testing and challenges in the attribution of the cause of death means that the number of confirmed deaths may not be an accurate count of the true number of deaths from COVID-19.



**Figure 67 :** Comparaison des nouveaux cas de contaminations journaliers en Afrique du Sud, Kenya, Maroc et Algérie par millions d’habitants. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data + Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [347].

### 8.3. Analyse des indicateurs épidémiologiques

La crise qui sévit en ce moment pousse à réexaminer la totalité des indices de performance épidémiologique pour mieux comprendre la pandémie qu’on doit affronter. Chaque jour nos concitoyens observent le nombre de cas recensés, le nombre de guérisons et de morts provoqués par cette pandémie de Coronavirus. En effet, les bulletins télé évoquant le nombre de nouvelles infections aux Sars-cov-2 sont devenus routiniers. De ce fait, les chiffres et les indicateurs épidémiologiques sont présent en boucle dans les chaînes d’informations tout au long de ces mois et visent à comprendre et à prévoir l’évolution de la pandémie. Par ailleurs, jamais dans l’histoire de l’humanité un événement épidémiologique n’a été à ce point bien rapporté. La société marocaine confinée se métamorphose en véritable épidémiologiste et statisticien en observant au quotidien l’augmentation du chiffre des nouveaux cas au niveau de leurs villes, leurs régions mais aussi au niveau national et bien entendu ce qui se déroule à l’international. On se demande tous : comment se fait-il qu’il y ait autant de morts aux États-Unis ou au Brésil ? Pourquoi si peu en Afrique ? Est-il vraiment concevable que la pandémie soit maîtrisée en Chine ? [292]

Tout d'abord, un constat s'impose : parmi ces 2 671 764 morts dans le monde répertorié au 17 mars 2021, se cachent tant de tragédies familiales qui nourrissent le désarroi et l'inquiétude de l'ensemble de la population [291]. Néanmoins, l'annonce d'une mort ne provoque pas le même sentiment quand on la présente d'une manière ou une autre. La mort d'un individu âgé de 21 ans à cause de la covid-19 provoque l'émotion, cependant les décès journaliers annoncés dans le bulletin officiel du ministère de la santé paraissent hélas nettement plus vagues[290]. Par ailleurs que peut-on répondre aux gens qui affirment que la grippe décime entre 290 000 et 650 000 personnes dans le monde ? [292].

### **8.3.1 Prévalence de la Covid-19**

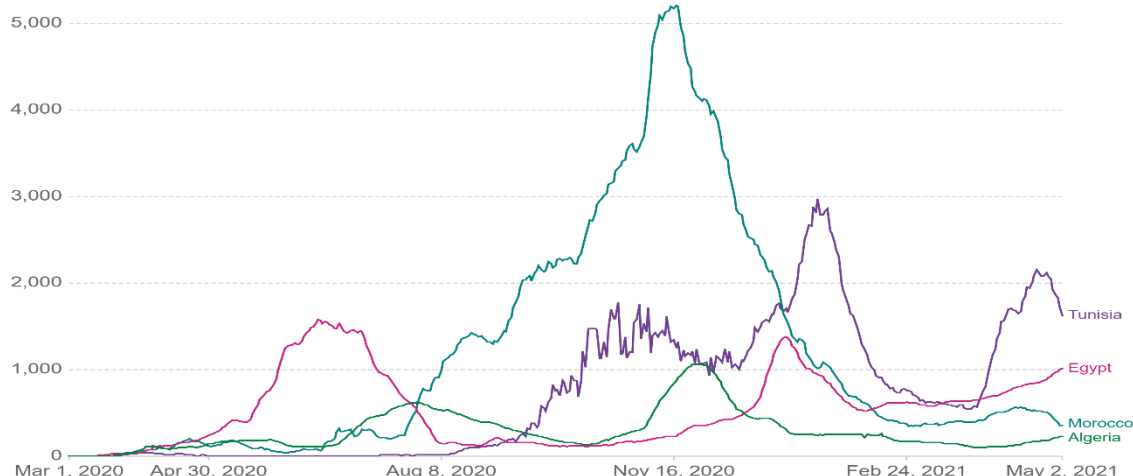
Les indicateurs les plus couramment cités (principalement dans les points de presse du gouvernement marocain) se réfèrent au total des cas recensés sur le territoire marocain et au nombre de mort dû à la Covid-19. Ces indicateurs reflètent-ils réellement l'épidémie en nous donnant le panorama de la situation à ce jour ? En pratique ce n'est pas le cas, et ce pour de multiples motifs : les tests ne s'effectuent pas de façon automatique, on ne connaît pas la proportion de porteurs asymptomatiques, dépistage post-mortem non systématiques surtout au niveau des maisons de retraite, disparité dans la répartition des morts dues à la Covid-19 lorsque le malade présente d'autres pathologies en même temps [290].

### **8.3.2 Personnes infectées par le SRAS-CoV-2 :**

Cet indicateur reflète la dynamique de l'infection et les effets des mesures d'endiguement à court et moyen terme. Toutefois, il ne traduit pas le taux réel de contamination. La seule manière d'avoir une idée sur l'incidence de la pandémie de Covid-19 serait de tester l'ensemble des citoyens, chose évidemment impossible. De facto, les prévisions les plus précises sont ceux obtenues par modélisation à l'aide de programme informatique. Il est par conséquent impossible à ce moment précis d'établir le chiffre réel des gens contaminés au Maroc, ainsi on ne peut savoir que le nombre de cas dépistés par l'intermédiaire d'une PCR. Ces indicateurs sont de ce fait peu fiables si on les analyse comme tel et ne doivent être exploités qu'en valeur relative, en présupposant que la stratégie de dépistage soit appropriée [269].

### Daily new confirmed COVID-19 cases

Shown is the rolling 7-day average. The number of confirmed cases is lower than the number of actual cases; the main reason for that is limited testing.



Source: Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data

CC BY

**Figure 68 :** Nombre de décès journaliers dans les pays d’Afrique du Nord (Maroc, Algérie, Tunisie, Egypt). Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data + Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [346].

### 8.3.3 Nombre d’admission à l’hôpital et de patients traités dans des unités de soins intensifs (USI)

Le fait de compter le nombre total de cas graves ne suffit pas pour mesurer la portée de la pandémie. Cet indicateur, en revanche, est essentiel pour les médecins et les services de santé pour améliorer la logistique et anticiper les tensions hospitalières à moyen et court terme. En effet, connaître le nombre de nouveaux cas graves rend envisageable la prévision du nombre de lits d’hôpitaux qui pourront être alloués aux patients souffrant de la Covid-19 et permet par ailleurs de mieux prévoir la pression croissante exercée sur les services de soins intensifs. La prévalence de la Covid-19 n’a guère de sens pour la société mais se révèle indispensable dans la bataille contre la saturation des services hospitaliers et le recours à de nouveaux lits. En France, de nouveaux indicateurs sont apparus, comme le nombre d’appels au SAMU et au médecin SOS pour suspicion d’infection à la Covid-19. Avec un peu de temps, on sera

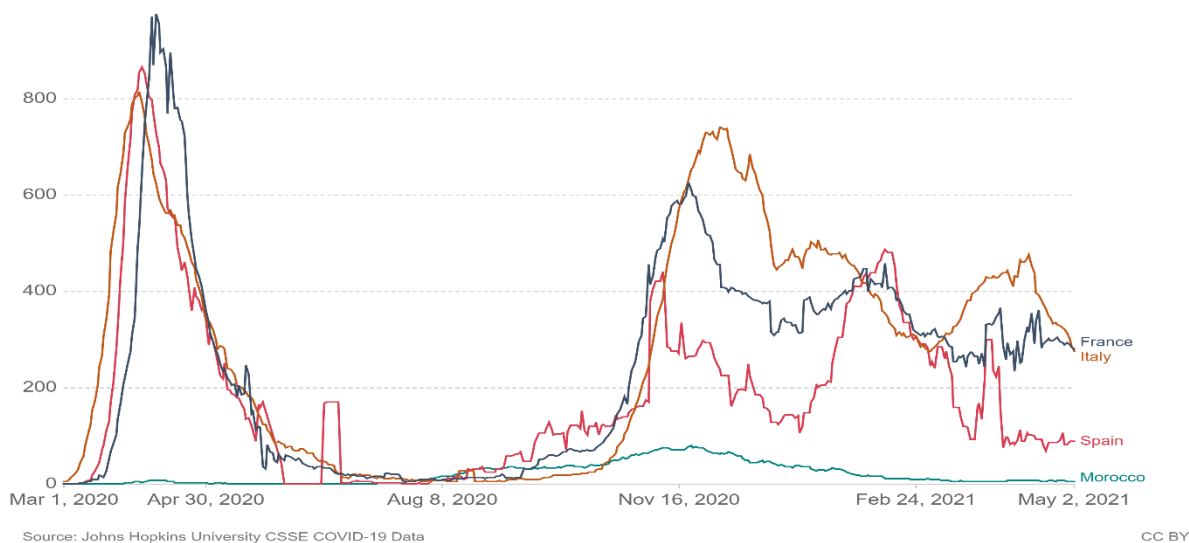
désormais en mesure de déterminer la surmortalité au cours de la vague épidémique et de conclure statistiquement l'influence réel de la covid-19 sur le nombre de victimes [290].

### **8.3.4 Mortalité due à la Covid-19**

Les sujets asymptomatiques ne sont pas décelés, et ce même lorsqu'ils ne manifestent que des signes bénins et modestes. Hélas, il en va autrement des victimes de cette pandémie. De ce fait, les décès traduisent plus fidèlement la situation épidémique que le bilan des malades atteints par le Sars-cov-2. Toutefois, les chiffres de mortalité sont fréquemment sous-estimés et doivent être revus à la hausse. Ainsi, dans plusieurs pays tel que la France les décès des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) ou les maisons de retraites n'étaient pas au départ comptabilisé dans les bulletins officiels. En ce qui concerne l'Italie, et plus précisément dans la Lombardie qui était la zone la plus endeuillée, il y a eu plusieurs malades morts à leur domicile sans que ceci ne figure dans les chiffres journaliers du ministère de la santé. En Espagne, plusieurs communes ont relevé une augmentation du nombre de décès qui n'a pas été prise en compte dans les statistiques officielles. Dans le cas du Maroc et de bien d'autres pays, le fait que dans de nombreux cas la prise en charge était tardive du fait d'une saturation des hôpitaux ou de la méfiance des malades à se faire hospitaliser a engendré beaucoup de problèmes dans le recensement des décès. En effet, ce retard entraînait la négativation des tests et donc les malades décédés n'était pas comptabilisés. Dans d'autres occasions, il y avait un laps de temps assez conséquent entre la réalisation des test PCR et les résultats de celle-ci. Ainsi, parfois les malades décédés sans avoir la confirmation qu'ils étaient contaminés par le SRAS et par conséquent il ne figurait pas dans le bulletin journalier du ministère de la santé [269].

### Daily new confirmed COVID-19 deaths

Shown is the rolling 7-day average. Limited testing and challenges in the attribution of the cause of death means that the number of confirmed deaths may not be an accurate count of the true number of deaths from COVID-19.



**Figure 69** : Nombre de décès journaliers au Maroc, en Espagne, en Italie et en France. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data +Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [346].

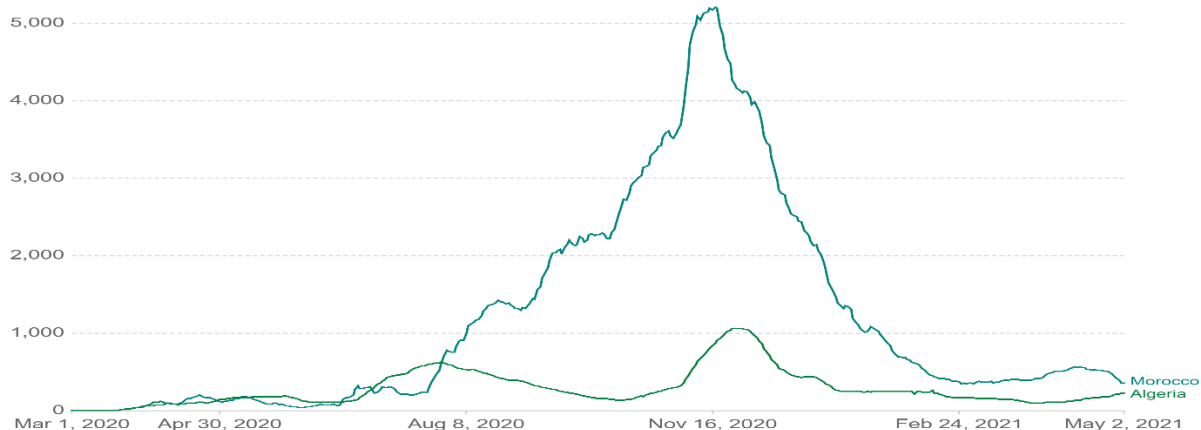
### 8.3.5 Comparaison entre les différents pays

Les comparaisons réalisées entre les différents pays doivent prendre en compte plusieurs facteurs :

1. Tout d'abord on doit prendre en compte le facteur temporel. Les vagues épidémiques ne se déroulent pas en même temps dans tous les pays. Ainsi quand il y avait un pic épidémique en Italie par exemple, le Maroc ne comptait que quelques cas tout au plus une dizaine.
2. Par ailleurs, la taille de la population est également à prendre en considération par rapport au nombre de cas. Si les cas entre le Maroc et Algérie peuvent être comparés du fait d'une population assez similaire en termes de nombre (36 millions pour le Maroc et 42 millions pour l'Algérie). Ainsi, il n'est guère opportun de comparer le nombre de cas détectés au Maroc avec ceux détectés au Brésil ou en Russie. Cependant, on observe beaucoup de comparaisons entre les pays.

### Daily new confirmed COVID-19 cases

Shown is the rolling 7-day average. The number of confirmed cases is lower than the number of actual cases; the main reason for that is limited testing.



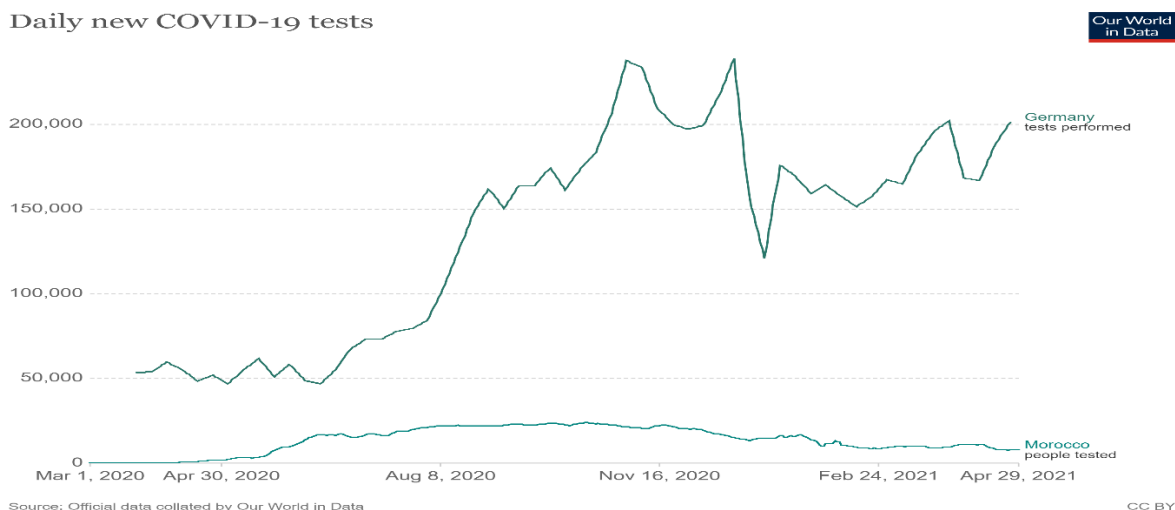
Source: Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data

CC BY

**Figure 70 :** Nombre de contaminations journalières au Maroc et en Algérie. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data +Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [347].

3. Outre ces facteurs très sommaires et relativement évidents à saisir, les arguments suivants compliquent la comparaison entre les pays :

- Particularités démographiques avec des densités de population qui témoignent d'un danger croissant de dissémination dans les villes par rapport aux régions rurales.
- Des stratégies de dépistage divergentes selon les pays (exemple : dépistage systématique et automatique en Allemagne ou en Corée du Sud, contre disponibilité de test uniquement pour les cas sévères au Maroc lors de la 1<sup>o</sup> vague).



**Figure 71** : Nombre de décès journaliers dans les pays d’Afrique du Nord (Maroc, Algérie, Tunisie, Egypt). Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data + Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [346].

- Des spécificités sociodémographiques et culturelles distinctes. Au Maroc et en Asie, peu de personnes âgées vivent dans des EHPAD par rapport à la France. En effet, cette tranche de la population reste généralement avec leurs familles jusqu’à leur dernier souffle. En Asie, le port du masque s’est généralisé et est monnaie courante, surtout après le SRAS de 2003.
- Les systèmes de santé se distinguent par leur mode opératoire et leurs résultats, ce qui a un retentissement immédiat sur la façon dont est perçue la mortalité due à la Covid19. On ne peut pas mettre à pied d’égalité un pays développé avec un système sanitaire performant (ex : Allemagne) avec un pays en voie de développement qui présente des carences certaines dans son infrastructure hospitalière , sans compter le manque flagrant de personnel médical (ex : Maroc). Toutefois, on peut voir que dans un même pays les régions considérées comme des poumons économiques ont moins de problèmes à affronter la pandémie que les régions les plus pauvres. C’est le cas par exemple du nord de

l'Italie qui a eu moins de mal à gérer la crise que le sud. Dans le cas des Etats-Unis, l'assurance maladie n'est pas généralisée et l'hospitalisation est en fonction de l'aptitude du malade à cotiser pour une assurance maladie, par conséquent les personnes les plus précaires ne peuvent pas avoir accès à une bonne prise en charge hospitalière du fait de leurs bas revenus.

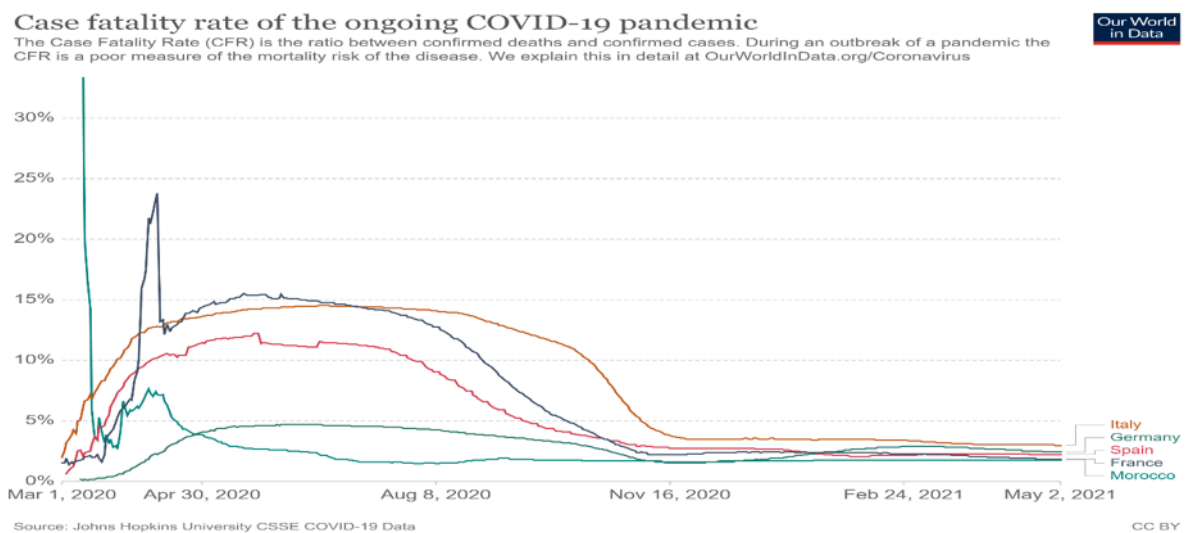
Regrouper tous les pays dans le même " caddie statistique " dans l'unique souci de faire une comparaison entre le nombre de cas/nombre de morts nourri matière à réflexion. Néanmoins, la comparaison de la progression des courbes épidémiologiques d'un État à l'autre est un moyen de juger de la pertinence des dispositifs d'endiguement (confinement, couvre-feu...) et par conséquent de modifier localement les limitations en se basant sur les leçons tirées de l'expérience dans d'autres parties du globe .

### **8.3.6 Différence entre taux de létalité et taux de reproduction**

Outre les chiffres de prévalence et de diffusion, la lumière se porte sur les spécificités du virus, qui conditionnent à leur tour sa faculté de se propager dans une communauté. En quoi cette pandémie se distingue-t-elle de la grippe saisonnière ? L'indicateur du nombre de décès bruts est peu significatif, car la grippe saisonnière provoque chaque année la mort d'environ 10 000 à 15 000 personnes en France (calculée par excès de mortalité) et jusqu'à 650 000 personnes dans le monde. Il y a deux principaux indicateurs de la "virulence et dangerosité" : Le taux de létalité et le taux de reproduction.

- I. Le taux de létalité (case fatality rate en anglais) est le rapport entre le nombre total de morts et le nombre total de sujets contaminés. Dans cette optique, plusieurs interrogations méritent d'être posées. Au numérateur : comment pouvons-nous être sûrs que la mort d'une personne est imputable exclusivement à la Covid-19 et ne peut être attribuée à d'autres pathologies ? Au dénominateur : le nombre de cas décelés est étroitement corrélé à la stratégie de dépistage de chaque Etat, ce qui justifie des écarts de taux de létalité qui était de 7,2% en Italie au 17 mars 2020 contre près de 2,3% en Chine et 1% en Corée du Sud [293]. Si tous les sujets asymptomatiques et tous les sujets souffrant de symptômes légers sont dépistés, cet indicateur chute de manière

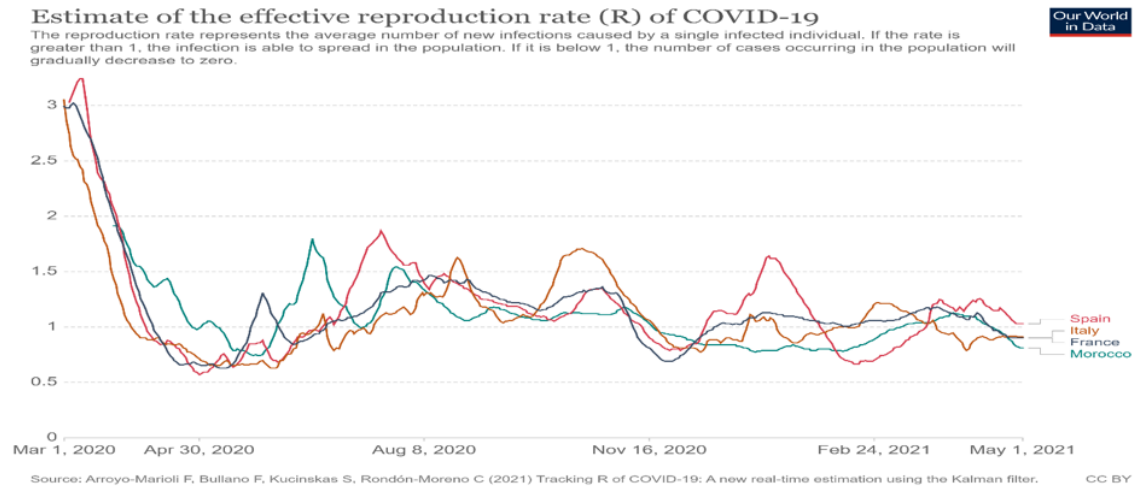
automatique. En d'autres termes, si un dépistage de masse est effectué logiquement le taux de létalité diminue significativement. Tandis que si on réalise un dépistage ciblé uniquement des formes très symptomatiques, ce taux va être surévalué [290]. La déclaration d'un taux de létalité général au niveau de la population peut également ne pas être pertinent lorsqu'il varie en fonction de l'âge de la population (entre 0,3% pour la tranche d'âge 30-39 ans et 20,2 % pour la tranche d'âge de plus de 80 ans au 17 mars 2020 en Italie) [293]. En Italie, l'âge moyen des sujets qui ont succombé à la maladie était de 79,5 ans ce qui a bien évidemment faussé le taux de létalité [294]. Par ailleurs, l'historique médical est aussi un facteur à considérer (on ne peut pas comparer le taux de létalité de personnes immunodéprimées : chimiothérapie, sidéens, transplanté avec des sujets sains) [290].



**Figure 72** : Comparaison du taux de létalité du Maroc, de la France, de l'Espagne, de l'Allemagne et de l'Italie. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data + Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [348].

- II. L'indicateur de contagiosité ou taux de reproduction est utilisé pour évaluer la rapidité de diffusion du virus : il renseigne sur le nombre de gens qu'un sujet malade peut infecter. Un  $R_0 = 4$  signifie qu'un sujet infecté transmettra le virus à 4 autres, qui à leur tour infecteront 4 autres, le virus se propageant dans la société de manière exponentielle. Ces paramètres ne sont pas à surveiller à l'échelle individuelle : "Si je suis infecté, alors il y a 4 % de chances que je décède et je vais transmettre le virus à 4

personnes". Ils visent essentiellement à établir des schémas statistiques de modélisation en vue de déterminer la date et le nombre de cas au plus fort de la pandémie et à adapter les stratégies de confinement associées (renforcement ou de relâchement du confinement) [290].



**Figure 73 :** Comparaison du taux de reproduction  $R_0$  du Maroc, de la France, de l'Italie et de l'Espagne. Moyenne mobile sur 7 jours. Source: Our World in Data +Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data [349].

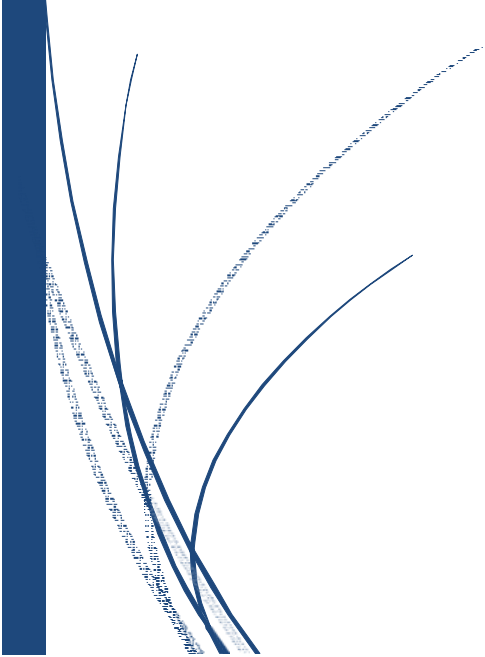
### 8.3.7 Inquiétude sur la progression de la pandémie

On constate d'autres indicateurs qui sont en relation avec le virus et qui attestent de la réalité subie. Ainsi, on observe une augmentation de l'inquiétude de la population envers la diffusion de la pandémie et la virulence du virus qui est directement reliés à l'augmentation du nombre de cas et du nombre de décès respectivement. En janvier personne ne se souciait de l'évolution de l'épidémie car elle paraissait très loin. En revanche, dès que la vague épidémique atteignait de plein fouet l'Italie, l'Espagne et la France, les Marocains prirent conscience des dégâts et des conséquences sanitaires de la pandémie du nouveau coronavirus. Dès le début, la très grande majorité des Marocains étaient partisans d'un renforcement des dispositifs de confinement et d'endiguement visant à contrer la diffusion du virus promu par les autorités sanitaires en constatant que le nombre de cas ne faisait que s'accroître de jours en jours. Néanmoins, à un certain moment est apparu un sentiment de lassitude [290].

La préoccupation et la conscience de la gravité sont par conséquent associées à la reconnaissance générale de la limitation de la liberté individuelle qui a dans le viseur freiner la progression de la pandémie. On peut ainsi se questionner sur la réelle motivation qui se cache derrière certaines déclarations de la presse sur le nombre de décès de "jeunes sans historiques médicales ni comorbidités" pour permettre de contrecarrer la sensation d'invulnérabilité de quelques catégories d'âge qui ne respectent pas à la lettre les règles d'endiguement dès les premiers jours de leur adoption [290].



# CONCLUSION



Dans le cadre de cette recherche, il a été prouvé que le Sars-cov-2 tend à engendrer des variants qui sont susceptibles d'échapper au contrôle du système immunitaire. La rapidité de la diffusion de ce virus donnant lieu à des pics épidémiques. Ainsi, la surveillance épidémiologique est d'une grande importance. Elle permet de détecter le début d'une vague épidémique, isoler et séquencer le génome viral pour permettre le développement de nouveaux vaccins. Cette infection au Maroc se manifeste par des signes cliniques allant d'une simple fièvre avec une asthénie et une toux à une pneumonie sévère pouvant laisser des séquelles irréversibles chez les sujets présentant des facteurs de comorbidités.

Le diagnostic précoce via des tests PCR ou tests antigéniques de l'infection à Sars-cov-2 en plus du recours aux traitements existants facilitent une prise en charge rapide des malades, et par conséquent, diminuent l'impact socio-économique de la pandémie. La vaccination généralisée de la population et plus particulièrement des professionnels et des personnes à risque est fortement recommandée.

Les coronavirus ont su évoluer au cours du temps et resteront avec nous pour encore longtemps. Les questions sont encore nombreuses : Quand pourrons-nous nous déplacer librement dans le monde comme on le faisait auparavant ? Porterons-nous des masques pendant des années ? Quand pourrons-nous observer l'impact des vaccins COVID-19 sur la propagation du virus ? Combien de temps faudra-t-il pour vacciner la majorité de la population mondiale ? L'immunité sera-t-elle durable ? Le virus va-t-il muter, obligeant à de nouvelles mesures de contrôle et une nouvelle ruée vers un vaccin plus efficace ? Personne ne le sait.

À ce jour, nous ne savons toujours pas quelle sera la durée, l'intensité et le nombre de morts que cette pandémie va engendrer. Nous marchons sur un terrain mouvant et, au cours des mois et les années à venir, nous devons continuer à être flexibles, résilients, et inventifs, en cherchant et en trouvant des solutions que personne n'aurait imaginées il y a seulement quelques mois. Mais il est certain que c'est la science qui ouvrira la voie. Si nous pouvions faire un bond de cinq ans dans le futur et lire l'histoire de la COVID-19, nous n'en croirions pas nos yeux.

Dans quelques mois, nous en saurons plus sur la façon dont les nouveaux variants vont :

- Changer la présentation clinique de la COVID-19 et la mortalité.

- Affecter les traitements existants.
- Augmenter le nombre de réinfections.
- Affecter la réponse immunitaire aux vaccins.

Au cours des prochains mois, les études sérologiques permettront d'avoir une idée plus précise du nombre réel de patients asymptomatiques et de ceux qui présentent des symptômes inhabituels. Plus important encore, nous devons en savoir plus sur les facteurs de risque des formes graves, afin d'adapter les stratégies de prévention. L'âge avancé est le principal, mais pas le seul. Des études génétiques et immunologiques doivent révéler la susceptibilité et la prédisposition aux évolutions sévères et légères. Qui est réellement à risque, qui ne l'est pas ? Mettre en quarantaine uniquement les personnes âgées est trop facile.

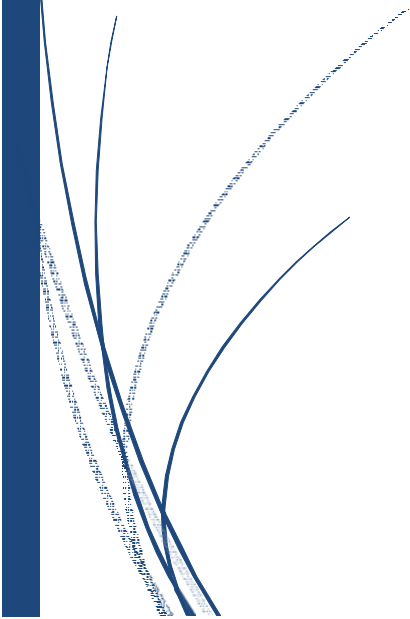
Heureusement, la surveillance génomique mondiale et le partage rapide en libre accès des séquences du génome viral ont permis de faciliter l'identification des différents variants.

Les producteurs de vaccins sont déjà à l'œuvre. Pfizer-BioNTech et Moderna sont en train de modifier leur vaccin pour proposer une dose supplémentaire de rappel contre les variants émergents dans le but d'augmenter les titres d'anticorps neutralisants.

Au fil du temps, il est fort probable que, comme dans le cas de la grippe saisonnière, ces mutations du génome viral donnant lieu à l'apparition de variants puissent entraîner une reformulation continue des vaccins existants chaque année.



# RÉSUMÉS



# Résumé

**Titre:** Aspects virologiques de l'infection à SARS-CoV-2.

**Auteur:** LOURAOUI Yassine

**Mots clés:** SARS-CoV-2, Covid-19, génétique, variants.

**Introduction:** Le SARS-CoV-2 est un coronavirus responsable de la pandémie de la Covid-19. En effet, cette virose est une zoonose qui engendre une infection respiratoire aiguë hautement contagieuse. Ce coronavirus fortement infectieux a été mis en évidence pour la première fois en décembre 2019 dans la ville de Wuhan en Chine.

**L'objectif** de ce travail est de :

- Décrire les aspects virologiques de l'infection à SARS-CoV-2 en rappelant sa structure, son génome, et sa variabilité génétique responsable de l'émergence de nouveaux variants.
- Décrire les caractéristiques épidémiologiques, pathogéniques et cliniques de l'infection à SARS-CoV-2.
- Évoquer les différentes méthodes de diagnostic virologique et l'arsenal thérapeutique utilisés au Maroc.
- Décrire les différents vaccins homologués et utilisés pour la lutte et la prévention contre la COVID-19.
- Comparer les différents modèles de gestion de la pandémie au niveau mondial avec une analyse des indicateurs épidémiologiques employés durant cette pandémie.

**Méthodes:** Il s'agit d'une revue de littérature rétrospective qui s'est basée sur les publications de grande renommées issues de plusieurs revues scientifiques médicales reconnues par la communauté internationale.

**Discussion et conclusion :** Dans le cadre de cette recherche, il a été constaté que le Sars-cov-2 tend à engendrer des variants qui sont susceptibles d'échapper au contrôle du système immunitaire. La rapidité de la diffusion de ce virus dans une population donnant lieu à des pics épidémiques. Ainsi, la surveillance épidémiologique est d'une grande importance. Cette infection se manifeste par des signes cliniques allant d'une simple fièvre, une asthénie et une toux à une pneumonie sévère pouvant laisser des séquelles irréversibles chez les sujets présentant des facteurs de comorbidités. Le diagnostic précoce via des tests PCR ou tests antigéniques de l'infection en plus du recours aux traitements existants facilitent une prise en charge rapide des malades, et par conséquent, diminuent l'impact socio-économique de la pandémie. La vaccination généralisée de la population et plus particulièrement des professionnels et des personnes à risque est fortement recommandée.

# Summary

**Title:** virological aspects of the SARS-CoV-2infection

**Author:** LOURAOUI Yassine

**Key words:** SARS-CoV-2, Covid-19, genetic, variants.

**Introduction:** SARS-CoV-2is a coronavirus responsible for the Covid-19 pandemic. It is a highly contagious respiratory infection. This highly infectious coronavirus was first identified in December 2019 in the city of Wuhan in China.

**Objective:** The aim of this piece of work is to:

- Describe the virological aspects of SARS-CoV-2infection with a particular focus on the structure and genome of the virus and the genetic variability responsible for the emergence of new variants and their epidemiology.
- Describe the epidemiological, pathogenic and clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection.
- Evoke the various methods of virological diagnosis and the therapeutic arsenal used in Morocco.
- Describe the different vaccines licensed and used for the control and prevention of COVID-19.
- Compare the different pandemic management models at the global level.  
Analyse the epidemiological indicators utilised throughout the pandemic to gain a better understanding of the situation.

**Methods:** This study is a literature review based on scientific publications from several internationally recognised medical journals.

**Discussion and conclusion:** In this research, it was found that SARS-CoV-2tends to generate variants that are likely to escape the immune system. The rapidity with which this virus spreads through a population results in epidemics. As a result, epidemiological surveillance is extremely important. This virus is linked with clinical signs ranging from simple fever with general fatigue and cough, asthenia to severe pneumonia that can leave irreversible sequelae in subjects with co-morbidities.

Early diagnosis via PCR or antigenic tests of SARS-CoV-2infection, in addition to the use of existing treatments, facilitates the rapid management of patients, and consequently reduces the socio-economic impact of the pandemic. Generalized vaccination of the population and more particularly of professionals and people at risk is strongly recommended.

## مُلخَص

العنوان: الجَوَانِبُ الفِيرُوسِيَّةُ لِعَدْوَى سَارَس-كُوف -2.

المؤلف: ياسين الأوراي

الكلمات المفاتيح: كوفيد - 19، سارس-كوف -2، علم الوراثة ، المتغيرات.

المقدمة: فيروس سارس-كوف -2 هو فيروس كورونا مسؤول عن جائحة كوفيد -19. في الواقع، هذا الفيروس هو مرض حيواني المنشأ، يسبب عدوى الجهاز التنفسي الحادة. تم اكتشاف هذا الفيروس التاجي شديد العدوى لأول مرة في ديسمبر 2019 في مدينة ووهان في الصين.

الهدف من هذه الأطروحة:

• وصف الجوانب الفيروسية لعدوى سارس-كوف - 2، مع التركيز بشكل خاص على بنية وجيلوم الفيروس، و التباين الجيني المسؤول عن ظهور متغيرات جديدة.

• ذكر الخصائص الوبائية والممرضة والسريرية لعدوى سارس-كوف - 2.

• مناقشة الطرق المختلفة لتشخيص الفيروس والوسائل العلاجية المستخدمة في المغرب.

• وصف اللقاحات المختلفة المرخصة والمستعملة للسيطرة والوقاية من كوفيد - 19.

• مقارنة بين نماذج إدارة الوباء المختلفة على المستوى العالمي، مع تحليل المؤشرات الوبائية المستخدمة خلال هذه الجائحة.

المنهجية المتبعة: هذا بحث بيئيوغرافي يستند و يرتكز على منشورات مشهورة جداً من العديد من المجالات العلمية الطبية المعترف بها من قبل المجتمع الدولي.

المناقشة والإستنتاج: في نطاق هذا البحث، تم استخلاص أن سارس-كوف - 2 يميل إلى توليد متغيرات، من المحتمل

أن تغتلب من سيطرة الجهاز المناعي. أدى الإنتشار السريع لهذا الفيروس بين السكان، إلى حدوث ذروات وبائية.

وبالتالي، فإن المراقبة الوبائية لها أهمية كبيرة. تتجلى هذه العدوى من خلال علامات سريرية، تتراوح من حمى بسيطة

مع إجهاد عام وسعال إلى التهاب رئوي حاد، يمكن أن يتترك آثاراً لا رجعة فيها في الأشخاص الذين يعانون من عوامل

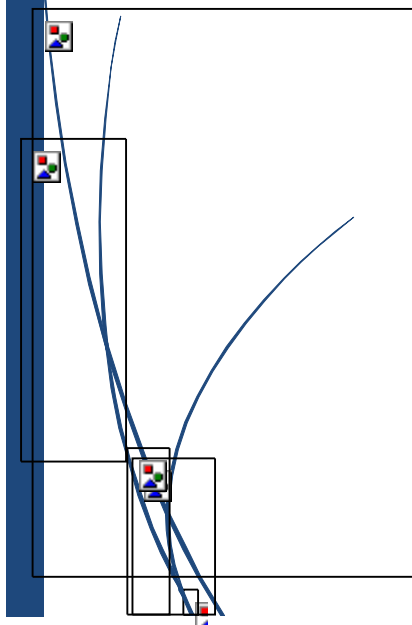
الإعتلال المشترك. التشخيص المبكر عن طريق اختبارات تفاعل البوليميراز المتسلسل أو اختبارات المضادة لعدوى

سارس-كوف - 2، بالإضافة إلى استخدام العلاجات الموجودة التي تسهل العلاج السريع للمرضى، وبالتالي تقلل من

التأثير الاجتماعي والاقتصادي للوباء. يوصى بشدة بالتلقيح العام للسكان وخاصة للمهنيين والأشخاص المعرضين

للخطر.

# ANNEXE





RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES ET  
WEBOGRAPHIE

- [1] Nature Microbiology, 2020. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. 5(4), pp.536-544.
- [2] Segondy, M., 2021. Les Coronavirus humains.
- [3] Jamai Amir, I., Lebar, Z., yahyaoui, G. and Mahmoud, M., 2021. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique.
- [4] Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. and Tan, W., 2020. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), pp.727-733.
- [5] Jia, H., Look, D., Shi, L., Hickey, M., Pewe, L., Netland, J., Farzan, M., Wohlford-Lenane, C., Perlman, S. and McCray, P., 2021. ACE2 Receptor Expression and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Depend on Differentiation of Human Airway Epithelia. *J Virol*. 2005;79(23):14614–14621.
- [6] Wu F., Zhao S., Yu B. *Nature*. (sous presse); 2020. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China.
- [7] Zhang, L., Shen, F., Chen, F. and Lin, Z., 2020. Origin and Evolution of the 2019 Novel Coronavirus. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), pp.882-883.
- [8] Tang, X., Wu, C., Li, X., Song, Y., Yao, X., Wu, X., Duan, Y., Zhang, H., Wang, Y., Qian, Z., Cui, J. and Lu, J., 2020. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review*, 7(6), pp.1012-1023.
- [9] Yoshimoto, F., 2020. The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19. *The Protein Journal*, 39(3), pp.198-216.
- [10] Zhou, P., Yang, X., Wang, X., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H., Zhu, Y., Li, B., Huang, C., Chen, H., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R., Liu, M., Chen, Y., Shen, X., Wang, X., Zheng, X., Zhao, K., Chen, Q., Deng, F., Liu, L., Yan, B., Zhan, F., Wang, Y., Xiao, G. and Shi, Z., 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), pp.270-273.
- [11] Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y., Wang, W., Song, Z., Hu, Y., Tao, Z., Tian, J., Pei, Y., Yuan, M., Zhang, Y., Dai, F., Liu, Y., Wang, Q., Zheng, J., Xu, L., Holmes, E. and Zhang, Y., 2020. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), pp.265-269.
- [12] Lam, T., Jia, N., Zhang, Y., Shum, M., Jiang, J., Zhu, H., Tong, Y., Shi, Y., Ni, X., Liao, Y., Li, W., Jiang, B., Wei, W., Yuan, T., Zheng, K., Cui, X., Li, J., Pei, G., Qiang, X., Cheung, W., Li, L., Sun, F., Qin, S., Huang, J., Leung, G., Holmes, E., Hu, Y., Guan, Y. and Cao, W., 2020. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 583(7815), pp.282-285.
- [13] TheLancet.com. 2021. [online] Available at: <[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(20\)30134-1.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(20)30134-1.pdf)> [Accessed 26 February 2021].
- [14] Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., Meng, Y., Wang, J., Lin, Y., Yuan, J., Xie, Z., Ma, J., Liu, W., Wang, D., Xu, W., Holmes, E., Gao, G., Wu, G., Chen, W., Shi, W. and Tan, W., 2021. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus

origins and receptor binding.

- [15] Tratner, I., 2003. SRAS : 1. Le virus. *médecine/sciences*, 19(8-9), pp.885-891.
- [16] Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K., Goldsmith, J., Hsieh, C., Abiona, O., Graham, B. and McLellan, J., 2020. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), pp.1260-1263.
- [17] Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L. and Richier, Q., 2020. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de Médecine Interne*, 41(6), pp.375-389.
- [18] Wu, C., Liu, Y., Yang, Y., Zhang, P., Zhong, W., Wang, Y., Wang, Q., Xu, Y., Li, M., Li, X., Zheng, M., Chen, L. and Li, H., 2020. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(5), pp.766-788.
- [19] Vabret, A. and Miszczak, F., 2010. Changement de tropisme des coronavirus. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2010(423), pp.63-68.
- [20] Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K., Goldsmith, J., Hsieh, C., Abiona, O., Graham, B. and McLellan, J., 2020. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), pp.1260-1263.
- [21] Chen, Y., Guo, Y., Pan, Y. and Zhao, Z., 2020. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 525(1), pp.135-140.
- [22] Mallapaty, S., 2020. Why does the coronavirus spread so easily between people?. *Nature*, 579(7798), pp.183-183.
- [23] Bourdon, B., 2021. Le cycle viral de SARS-CoV-2 | Arbre des Connaissances. [online] *Arbre-des-connaissances-apsr.org*. Available at: <<https://arbre-des-connaissances-apsr.org/2020/05/29/le-cycle-viral-de-sars-cov-2/#:~:text=Le%20virus%20est%20un%20pathog%C3%A8ne,avoir%20franchi%20la%20membrane%20cellulaire.>> [Accessed 26 February 2021].
- [24] Fehr, A. and Perlman, S., 2015. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Coronaviruses*, pp.1-23.
- [25] Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T., Herrler, G., Wu, N., Nitsche, A., Müller, M., Drosten, C. and Pöhlmann, S., 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), pp.271-280.e8.
- [26] de Wilde, A., Snijder, E., Kikkert, M. and van Hemert, M., 2017. Host Factors in Coronavirus Replication. Roles of Host Gene and Non-coding RNA Expression in Virus Infection, pp.1-42.
- [27] Callaway, E., 2020. The coronavirus is mutating — does it matter?. *Nature*, 585(7824), pp.174-177.
- [28] Newsroom | Inserm. 2021. Des mutations rendant le SARS-CoV-2 plus dangereux, vraiment ?. [online] Available at: <<https://presse.inserm.fr/en/des-mutations-rendant-le-sars-cov-2-plus-dangereux-vraiment/41099>>
- [29] Zhukova, A., Blassel, L., Lemoine, F., Morel, M., Voznica, J. and Gascuel, O., 2020. Origin, evolution and global spread of SARS-CoV-2. *Comptes Rendus. Biologies*, pp.1-20.
- [30] Zhang, L., Jackson, C., Mou, H., Ojha, A., Rangarajan, E., Izard, T., Farzan, M. and

- Choe, H., 2020. The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity.
- [31] Korber, B., Fischer, W., Gnanakaran, S., Yoon, H., Theiler, J., Abfalterer, W., Hengartner, N., Giorgi, E., Bhattacharya, T., Foley, B., Hastie, K., Parker, M., Partridge, D., Evans, C., Freeman, T., de Silva, T., McDanal, C., Perez, L., Tang, H., Moon-Walker, A., Whelan, S., LaBranche, C., Saphire, E., Montefiori, D., Angyal, A., Brown, R., Carrilero, L., Green, L., Groves, D., Johnson, K., Keeley, A., Lindsey, B., Parsons, P., Raza, M., Rowland-Jones, S., Smith, N., Tucker, R., Wang, D. and Wyles, M., 2020. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*, 182(4), pp.812-827.e19.
- [32] Fr.scribd.com. 2021. [online] Available at: <<https://fr.scribd.com/document/488618010/Full-Presentation-by-SSAK-18-Dec>> [Accessed 28 February 2021].
- [33] Ortuso, F., Mercatelli, D., Guzzi, P. and Giorgi, F., 2020. Structural Genetics of circulating variants affecting the SARS-CoV-2 Spike / human ACE2 complex..
- [34] Assets.publishing.service.gov.uk. 2021. [online] Available at: <[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/959438/Technical\\_Briefing\\_VOC\\_SH\\_NJL2\\_SH2.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/959438/Technical_Briefing_VOC_SH_NJL2_SH2.pdf)> [Accessed 28 February 2021].
- [35] Michael Greenwood, M., 2021. What Mutations of SARS-CoV-2 are Causing Concern?. [online] News-Medical.net. Available at: <<https://www.news-medical.net/health/What-Mutations-of-SARS-CoV-2-are-Causing-Concern.aspx>> [Accessed 28 February 2021].
- [36] Sciences et Avenir. 2021. Covid-19 : E484K, la mutation qui pose question pour les vaccins. [online] Available at: <[https://www.sciencesetavenir.fr/sante/covid-19-e484k-la-mutation-qui-pose-question-pour-les-vaccins\\_150771](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/covid-19-e484k-la-mutation-qui-pose-question-pour-les-vaccins_150771)> [Accessed 28 February 2021].
- [37] Scheuber, A., Elsland, D. and Campus, S., 2021. New COVID-19 variant growing rapidly in England | Imperial News | Imperial College London. [online] Imperial News. Available at: <<https://www.imperial.ac.uk/news/211793/new-covid-19-variant-growing-rapidly-england/>> [Accessed 28 February 2021].
- [38] SA Corona Virus Online Portal. 2021. Update On Covid-19 (18th December 2020) - SA Corona Virus Online Portal. [online] Available at: <<https://sacoronavirus.co.za/2020/12/18/update-on-covid-19-18th-december-2020/>> [Accessed 28 February 2021].
- [39] Planas, D., Bruel, T., Grzelak, L., Guivel-Benhassine, F., Staropoli, I., Porrot, F., Planchais, C., Buchrieser, J., Rajah, M., Bishop, E., Albert, M., Donati, F., Prot, M., Behillil, S., Enouf, V., Maquart, M., Smati-Lafarge, M., Varon, E., Schortgen, F., Yahyaoui, L., Gonzalez, M., De Sèze, J., Péré, H., Veyer, D., Sève, A., Simon-Lorière, E., Fafi-Kremer, S., Stefic, K., Mouquet, H., Hocqueloux, L., van der Werf, S., Prazuck, T. and Schwartz, O., 2021. Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies. *Nature Medicine*
- [40] Inserm - La science pour la santé. 2021. Coronavirus et Covid-19 | Inserm - La science pour la santé. [online] Available at: <<https://www.inserm.fr/information-enseigne/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov>> [Accessed 28 February 2021].

- [41] CNRS Le journal. 2021. « La question de l'origine du SARS-CoV-2 se pose sérieusement ». [online] Available at: <<https://lejournal.cnrs.fr/articles/la-question-de-lorigine-du-sars-cov-2-se-pose-serieusement>> [Accessed 28 February 2021].
- [42] van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D., Holbrook, M., Gamble, A., Williamson, B., Tamin, A., Harcourt, J., Thornburg, N., Gerber, S., Lloyd-Smith, J., de Wit, E. and Munster, V., 2020. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*, 382(16), pp.1564-1567.
- [43] Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S. and Steinmann, E., 2020. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection*, 104(3), pp.246-251.
- [44] Li, Y., Wang, J. and Chen, X., 2020. Can a toilet promote virus transmission? From a fluid dynamics perspective. *Physics of Fluids*, 32(6), p.065107.
- [45] Lu, J., Gu, J., Li, K., Xu, C., Su, W., Lai, Z., Zhou, D., Yu, C., Xu, B. and Yang, Z., 2020. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 26(7), pp.1628-1631.
- [46] Inspq.qc.ca. 2021. [online] Available at: <<https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/covid/2901-caracteristiques-epidemiologiques-cliniques.pdf>> [Accessed 28 February 2021].
- [47] Wiersinga, W., Rhodes, A., Cheng, A., Peacock, S. and Prescott, H., 2020. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*, 324(8), p.782.
- [48] Kong, T., 2020. Longer incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in older adults. *AGING MEDICINE*, 3(2), pp.102-109.
- [49] Lescure, F., Bouadma, L., Nguyen, D., Parisey, M., Wicky, P., Behillil, S., Gaymard, A., Bouscambert-Duchamp, M., Donati, F., Le Hingrat, Q., Enouf, V., Houhou-Fidouh, N., Valette, M., Mailles, A., Lucet, J., Mentre, F., Duval, X., Descamps, D., Malvy, D., Timsit, J., Lina, B., van-der-Werf, S. and Yazdanpanah, Y., 2020. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), pp.697-706.
- [50] Plaçais, L. and Richier, Q., 2020. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *La Revue de Médecine Interne*, 41(5), pp.308-318.
- [51] Ganyani, T., Kremer, C., Chen, D., Torneri, A., Faes, C., Wallinga, J. and Hens, N., 2020. Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Eurosurveillance*, 25(17).
- [52] To, K., Tsang, O., Leung, W., Tam, A., Wu, T., Lung, D., Yip, C., Cai, J., Chan, J., Chik, T., Lau, D., Choi, C., Chen, L., Chan, W., Chan, K., Ip, J., Ng, A., Poon, R., Luo, C., Cheng, V., Chan, J., Hung, I., Chen, Z., Chen, H. and Yuen, K., 2020. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(5), pp.565-574.
- [53] Liu, Y., Gayle, A., Wilder-Smith, A. and Rocklöv, J., 2020. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of Travel Medicine*, 27(2).
- [54] Finlay, B. and McFadden, G., 2006. *Anti-Immunology: Evasion of the Host Immune*

System by Bacterial and Viral Pathogens. *Cell*, 124(4), pp.767-782.

- [55] Vabret, N., Britton, G., Gruber, C., Hegde, S., Kim, J., Kuksin, M., Levantovsky, R., Malle, L., Moreira, A., Park, M., Pia, L., Risson, E., Saffern, M., Salomé, B., Esai Selvan, M., Spindler, M., Tan, J., van der Heide, V., Gregory, J., Alexandropoulos, K., Bhardwaj, N., Brown, B., Greenbaum, B., Gümüş, Z., Homann, D., Horowitz, A., Kamphorst, A., Curotto de Lafaille, M., Mehandru, S., Merad, M., Samstein, R., Agrawal, M., Aleynick, M., Belabed, M., Brown, M., Casanova-Acebes, M., Catalan, J., Centa, M., Charap, A., Chan, A., Chen, S., Chung, J., Bozkus, C., Cody, E., Cossarini, F., Dalla, E., Fernandez, N., Grout, J., Ruan, D., Hamon, P., Humblin, E., Jha, D., Kodysh, J., Leader, A., Lin, M., Lindblad, K., Lozano-Ojalvo, D., Lubitz, G., Magen, A., Mahmood, Z., Martinez-Delgado, G., Mateus-Tique, J., Meritt, E., Moon, C., Noel, J., O'Donnell, T., Ota, M., Plitt, T., Pothula, V., Redes, J., Reyes Torres, I., Roberto, M., Sanchez-Paulete, A., Shang, J., Schanoski, A., Suprun, M., Tran, M., Vaninov, N., Wilk, C., Aguirre-Ghiso, J., Bogunovic, D., Cho, J., Faith, J., Grasset, E., Heeger, P., Kenigsberg, E., Krammer, F. and Laserson, U., 2020. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*, 52(6), pp.910-941.
- [56] Stetson, D. and Medzhitov, R., 2006. Type I Interferons in Host Defense. *Immunity*, 25(3), pp.373-381.
- [57] Commins, S., Borish, L. and Steinke, J., 2010. Immunologic messenger molecules: Cytokines, interferons, and chemokines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), pp.S53-S72.
- [58] Rao, S., Lau, A. and So, H., 2020. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits.
- [59] Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W. and Duan, G., 2020. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, 12(4), p.372.
- [60] Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
- [61] Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 [S2213260020300795]
- [62] Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8:420–422.
- [63] Fox, S., Akmatbekov, A., Harbert, J., Li, G., Brown, J. and Heide, R., 2020. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans.
- [64] Lamers, M., Beumer, J., van der Vaart, J., Knoops, K., Puschhof, J., Breugem, T., Ravelli, R., Paul van Schayck, J., Mykytyn, A., Duimel, H., van Donselaar, E., Riesebosch, S., Kuijpers, H., Schipper, D., van de Wetering, W., de Graaf, M., Koopmans, M., Cuppen, E., Peters, P., Haagmans, B. and Clevers, H., 2020. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*, 369(6499), pp.50-54.
- [65] Ling Y., Xu S.-B., Lin Y.-X., Tian D., Zhu Z.-Q., Dai F.-H. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J*.

2020;133(9):1039–1043.

- [66] Guo Y., Korteweg C., McNutt M.A., Gu J. Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. *Virus Res.* 2008;133:4–12.
- [67] Li H., Liu L., Zhang D., Xu J., Dai H., Tang N. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020;395(10235):1517–1520.
- [68] Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720.
- [69] Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507–513.
- [70] Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., Xu, L., Zhou, F., Jiang, J., Bai, C., Zheng, J. and Song, Y., 2020. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 180(7), p.934.
- [71] Feng G., Zheng K.I., Yan Q.-Q., Rios R.S., Targher G., Byrne C.D. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8:18–24.
- [72] Li, Y., Bai, W. and Hashikawa, T., 2020. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, 92(6), pp.552-555.
- [73] Changeux J-P, Amoura Z, Rey FA, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications.
- [74] Li Y.-C., Bai W.-Z., Hashikawa T. Response to Commentary on “The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients” *J Med Virol.* 2020
- [75] Mizuiri S., Ohashi Y. ACE and ACE2 in kidney disease. *World J Nephrol.* 2015;4:74–82.
- [76] Arentz M., Yim E., Klaff L., Lokhandwala S., Riedo F.X., Chong M. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020;323(16):1612–1614.
- [77] Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97:829–838.
- [78] Ransick A., Lindström N.O., Liu J., Zhu Q., Guo J.-J., Alvarado G.F. Single-cell profiling reveals sex, lineage, and regional diversity in the mouse kidney. *Dev Cell.* 2019;51:399–413.
- [79] Su H., Yang M., Wan C., Yi L.-X., Tang F., Zhu H.-Y. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020
- [80] Aghagoli G., Gallo Marin B., Soliman L.B., Sellke F.W. Cardiac involvement in COVID-19 patients: risk factors, predictors, and complications: A review. *J Card Surg.* 2020 [jocs.14538]
- [81] Inciardi R.M., Lupi L., Zacccone G., Italia L., Raffo M., Tomasoni D. Cardiac

- involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) *JAMA Cardiol.* 2020
- [82] Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061–1069.
- [83] Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 [S0140673620305663]
- [84] Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020:e200950.
- [85] Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420–422.
- [86] Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., Li G., Brown J.Q., Vander Heide R.S. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. *medRxiv.* 2020
- [87] Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1417–1478.
- [88] Bouaziz J.D., Duong T., Jachiet M., Velter C., Lestang P., Cassius C. Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020
- [89] Navel V., Chiambaretta F., Duthail F. Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020
- [90] Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021. Coronavirus : qui sont les personnes fragiles ? – Ministère des Solidarités et de la Santé. [online] Available at: <<https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/actualites-du-ministere/article/coronavirus-qui-sont-les-personnes-fragiles>> [Accessed 28 February 2021].
- [91] Goodman, K., Magder, L., Baghdadi, J., Pineles, L., Levine, A., Perencevich, E. and Harris, A., 2020. Impact of Sex and Metabolic Comorbidities on COVID-19 Mortality Risk Across Age Groups: 66,646 Inpatients Across 613 U.S. Hospitals. *Clinical Infectious Diseases.*,
- [92] Covidreference.com. 2021. Présentation clinique – COVID Reference. [online] Available at: <[https://covidreference.com/clinical\\_fr](https://covidreference.com/clinical_fr)> [Accessed 1 March 2021].
- [93] Elsevier Connect. 2021. [online] Available at: <<https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/aru/covid-19-diagnostic-therapeutique-urgences>> [Accessed 1 March 2021].
- [94] Bestpractice.bmj.com. 2021. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) - History and exam | BMJ Best Practice. [online] Available at: <<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/history-exam>> [Accessed 1 March 2021].
- [95] NAHON, D., 2021. COVID-19 : mise au point quotidienne - Médecine d'urgence - Urgences médicales. [online] Urgences-serveur.fr. Available at: <<https://urgences-serveur.fr/covid-19-mise-au-point-quotidienne.html#Signes-cliniques>> [Accessed 1 March 2021].
- [96] Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siaty D.R. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Oto Rhino Laryngol.*

2020;277:2251–2261.

- [97] Garnier, M., Quesnel, C. and Constantin, J., 2021. Atteintes pulmonaires liées à la COVID-19. La Presse Médicale Formation,.
- [98] Zhu J., Zhong Z., Li H. CT imaging features of 4121 patients with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92:891–902.
- [99] Bao C., Liu X., Zhang H. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol JACR.* 2020;17:701–709.
- [100] Tariq R, Saha S, Furqan F, et al. Prevalence and mortality of COVID-19 patients with gastrointestinal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020 Aug;95(8):1632-48.
- [101] Chen A, Agarwal A, Ravindran N, et al. Are gastrointestinal symptoms specific for coronavirus infection? A prospective case-control study from the United States. *Gastroenterology.* 2020 Sep;159(3):1161-3.
- [102] Aziz M, Haghbin H, Lee-Smith W, et al. Gastrointestinal predictors of severe COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2020 Nov-Dec;33(6):615-30.
- [103] Zeng W, Qi K, Ye M, et al. Gastrointestinal symptoms are associated with severity of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jan 18 [Epub ahead of print].
- [104] Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020 Jul;179(7):1029-46.
- [105] Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): a systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One.* 2020 Jun 23;15(6):e0234765.
- [106] Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;382(23):2268-70.
- [107] Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020 Mar 26;368:m1091.
- [108] Cénat JM, Blais-Rochette C, Kokou-Kpolou CK, et al. Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2020 Nov 26;295:113599.
- [109] Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020 Oct;7(10):875-82.
- [110] Aggarwal K, Agarwal A, Jaiswal N, et al. Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020 Nov 5;15(11):e0241661.
- [111] Inomata T, Kitazawa K, Kuno T, et al. Clinical and prodromal ocular symptoms in coronavirus disease: a systematic review and meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020 Aug 3;61(10):29.
- [112] Bandhala Rajan M, Kumar-M P, Bhardwaj A. The trend of cutaneous lesions during COVID-19 pandemic: lessons from a meta-analysis and systematic review. *Int J Dermatol.* 2020 Sep 16 [Epub ahead of print].

- [113] Bataille V, Visconti A, Rossi R, et al; medRxiv. Diagnostic value of skin manifestation of SARS-CoV-2 infection. 2020 [internet publication].
- [114] Murk, W., Gierada, M., Fralick, M., Weckstein, A., Klesh, R. and Rassen, J., 2020. Diagnosis-wide analysis of COVID-19 complications: an exposure-crossover study. *Canadian Medical Association Journal*, 193(1), pp.E10-E18.
- [115] Bestpractice.bmj.com. 2021. Enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19) - Complicaciones | BMJ Best Practice. [online] Available at: <<https://bestpractice.bmj.com/topics/es-es/3000201/complications>> [Accessed 1 March 2021].
- [116] Lin L, Wang X, Ren J, et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2020 Nov 10;10(11):e042573.
- [117] Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, et al. Incidence of venous thromboembolism and bleeding among hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2020 Nov 17 [Epub ahead of print].
- [118] Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, et al. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27 [Epub ahead of print].
- [119] Liu PP, Blet A, Smyth D, et al. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation*. 2020 Jul 7;142(1):68-78.
- [120] Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci*. 2020 Oct 21 [Epub ahead of print].
- [121] Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020 Jun;80(6):607-13.
- [122] National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. 2020 [internet publication].
- [123] Biosafety in microbiological and biomedical laboratories, 5th Edition, CDC. Laboratory testing for middle East respiratory syndrome coronavirus, Interim guidanc.(revised), January 2018. WHO/MERS/LAB/15.1/Rev1/2018
- [124] Yan-Rong G., Qing-Dong C., Zhong-Si H. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*. 2020;7(11)
- [125] Xie X., Zhong Z., Zhao W. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020 200343.
- [126] Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061.
- [127] Li Y., Yao L., Li J. Stability issues of RT-PCR testing of SARSCoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with Covid-19. *J Med Virol*. 2020:1–6.
- [128] Ai, T., Yang, Z., Hou, H., Zhan, C., Chen, C., Lv, W., Tao, Q., Sun, Z. and Xia, L., 2021. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases.
- [129] Lee, E., Ng, M. and Khong, P., 2020. COVID-19 pneumonia: what has CT taught us?. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(4), pp.384-385.
- [130] Joynt, G. and Wu, W., 2020. Understanding COVID-19: what does viral RNA load really mean?. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), pp.635-636.
- [131] Who.int. 2021. Technical guidance publications. [online] Available at:

- <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance-publications>> [Accessed 1 March 2021].
- [132] Bestpractice.bmj.com. 2021. Enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19) - Pruebas diagnósticas | BMJ Best Practice. [online] Available at: <<https://bestpractice.bmj.com/topics/es-es/3000201/investigations#referencePop466>> [Accessed 1 March 2021].
- [133] Haute Autorité de santé. Cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le Sars-CoV-2. Validée par le Collège le 16 avril 2020
- [134] Guo, L., Ren, L., Yang, S., Xiao, M., Chang, D., Yang, F., Dela Cruz, C., Wang, Y., Wu, C., Xiao, Y., Zhang, L., Han, L., Dang, S., Xu, Y., Yang, Q., Xu, S., Zhu, H., Xu, Y., Jin, Q., Sharma, L., Wang, L. and Wang, J., 2020. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), pp.778-785
- [135] Zhao J., Yuan Q., Wang H. *Clin Infect Dis*; 2020. Antibody responses to Sars-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019.
- [136] World Health Organization. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19: scientific brief. 2020 [internet publication].
- [137] Li G., Chen X., Xu A. Profile of specific antibodies to the Sars-associated coronavirus. *N Engl J Med*. 2003;349(5):508–509.
- [138] 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.
- [139] Ibarondo F.J., Fulcher J.A., Goodman-Meza D. Rapid Decay of Anti-Sars-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(11):1085–1087.
- [140] 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.
- [141] Hantz, S., 2020. Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultats. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020(526), pp.48-56.
- [142] Pays-de-la-loire.ars.sante.fr. 2021. Questions / Réponses sur la sérologie. [online] Available at: <<https://www.pays-de-la-loire.ars.sante.fr/questions-reponses-sur-la-serologie>> [Accessed 1 March 2021].
- [143] Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., Li, S., Wang, J., Liang, Z., Peng, Y., Wei, L., Liu, Y., Hu, Y., Peng, P., Wang, J., Liu, J., Chen, Z., Li, G., Zheng, Z., Qiu, S., Luo, J., Ye, C., Zhu, S. and Zhong, N., 2020. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), pp.1708-1720.
- [144] Conseil-scientifique.public.lu. 2021. [online] Available at: <<https://conseil-scientifique.public.lu/dam-assets/publications/covid-19/Crit%C3%A8res-d-hospitalisation-patient-COVID-19-VF.pdf>> [Accessed 1 March 2021].
- [145] Li, K., Wu, J., Wu, F., Guo, D., Chen, L., Fang, Z. and Li, C., 2020. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Investigative Radiology*, 55(6), pp.327-331.
- [146] Zu, Z., Jiang, M., Xu, P., Chen, W., Ni, Q., Lu, G. and Zhang, L., 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology*, 296(2), pp.E15-E25.

- [147] Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., Li, S., Wang, J., Liang, Z., Peng, Y., Wei, L., Liu, Y., Hu, Y., Peng, P., Wang, J., Liu, J., Chen, Z., Li, G., Zheng, Z., Qiu, S., Luo, J., Ye, C., Zhu, S. and Zhong, N., 2020. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), pp.1708-1720.
- [148] Dalmat, Y., 2020. Brève : Médicaments contre-indiqués aux patients avec Covid-19. *Option/Bio*, 31(623-624), p.6.
- [149] PAITRAUD, D., 2021. Toux sèche : pas de sirop à base pholcodine en période d'épidémie COVID19. [online] VIDAL. Available at: <<https://www.vidal.fr/actualites/24758-toux-seche-pas-de-sirop-a-base-pholcodine-en-periode-d-epidemie-covid-19.html>> [Accessed 2 March 2021].
- [150] Doctissimo. 2021. Traitement Covid-19 : qu'est-ce que le Bamlanivimab ?. [online] Available at: <<https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/coronavirus-chinois-covid2019-quels-traitements>> [Accessed 2 March 2021].
- [151] Recoverytrial.net. 2021. Welcome — RECOVERY Trial. [online] Available at: <<https://www.recoverytrial.net/>> [Accessed 3 March 2021].
- [152] *New England Journal of Medicine*, 2020. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. 383(21), pp.2030-2040.
- [153] Matusik, É., Ayadi, M. and Picard, N., 2020. Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(599), pp.27-33.
- [154] Borba M.G.S., Val F.F.A., Sampaio V.S., Alexandre M.A.A., Melo G.C., Brito M. Effect of high vs. low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e208857.
- [155] Agence-prd.ansm.sante.fr. 2021. Résumé des Caractéristiques du Produit. [online] Available at: <<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0235752.htm>> [Accessed 3 March 2021].
- [156] Recoverytrial.net. 2021. [online] Available at: <[https://www.recoverytrial.net/files/azithromycin-recovery-statement-141220\\_final.pdf](https://www.recoverytrial.net/files/azithromycin-recovery-statement-141220_final.pdf)> [Accessed 3 March 2021].
- [157] buv, K., 2021. KALETRA (80 mg + 20 mg) / ml sol buv - VIDAL. [online] VIDAL. Available at: <<https://www.vidal.fr/medicaments/kaletra-80-mg-20-mg-ml-sol-buv-18424.html>> [Accessed 3 March 2021].
- [158] Horby, P., Mafham, M., Bell, J., Linsell, L., Staplin, N., Emberson, J., Palfreeman, A., Raw, J., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Carley, S., Chadwick, D., Davies, M., Wise, M., Baillie, J., Chappell, L., Faust, S., Jaki, T., Jefferey, K., Lim, W., Montgomery, A., Rowan, K., Juszczak, E., Haynes, R. and Landray, M., 2020. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*, 396(10259), pp.1345-1352.
- [159] Pharmacie.ma. 2021. Pharmacie.ma : tout savoir sur le médicament et la pharmacie. [online] Available at: <[https://pharmacie.ma/article/6757/sars-cov-2\\_\\_un\\_glucocortico%C3%AFde\\_reduirait\\_le\\_taux\\_de\\_mortalite\\_des\\_cas\\_les\\_plus\\_graves#:~:text=DEXAMETHASONE%20%2D%20COVID%2D19&text=Selon%20les%20premiers%20r](https://pharmacie.ma/article/6757/sars-cov-2__un_glucocortico%C3%AFde_reduirait_le_taux_de_mortalite_des_cas_les_plus_graves#:~:text=DEXAMETHASONE%20%2D%20COVID%2D19&text=Selon%20les%20premiers%20r)> [Accessed 3 March 2021].

- [160] New England Journal of Medicine, 2021. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. 384(8), pp.693-704.
- [161] Chambial, S., Dwivedi, S., Shukla, K., John, P. and Sharma, P., 2013. Vitamin C in Disease Prevention and Cure: An Overview. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 28(4), pp.314-328.
- [162] Fowler, A., Truwit, J., Hite, R., Morris, P., DeWilde, C., Priday, A., Fisher, B., Thacker, L., Natarajan, R., Brophy, D., Sculthorpe, R., Nanchal, R., Syed, A., Sturgill, J., Martin, G., Sevransky, J., Kashiouris, M., Hamman, S., Egan, K., Hastings, A., Spencer, W., Tench, S., Mehkri, O., Bindas, J., Duggal, A., Graf, J., Zellner, S., Yanny, L., McPolin, C., Hollrith, T., Kramer, D., Ojielo, C., Damm, T., Cassity, E., Wieliczko, A. and Halquist, M., 2019. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure. JAMA, 322(13), p.1261.
- [163] Sciences et Avenir. 2021. Covid-19 : les vitamines A, C, D, E, les oligo-éléments et les acides gras ont-ils un intérêt ? [online] Available at: <[https://www.sciencesetavenir.fr/sante/les-vitamines-a-c-e-les-oligo-elements-et-les-acides-gras-ont-ils-un-interet-contre-le-covid-19\\_149855](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/les-vitamines-a-c-e-les-oligo-elements-et-les-acides-gras-ont-ils-un-interet-contre-le-covid-19_149855)> [Accessed 3 March 2021].
- [164] Grant, W., Lahore, H., McDonnell, S., Baggerly, C., French, C., Aliano, J. and Bhattoa, H., 2020. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients, 12(4), p.988.
- [165] Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wang, J. and Cao, B., 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet, 395(10223), pp.497-506.
- [166] Jain, A., Chaurasia, R., Sengar, N., Singh, M., Mahor, S. and Narain, S., 2020. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. Scientific Reports, 10(1).
- [167] Skalny, A., Rink, L., Ajsuvakova, O., Aschner, M., Gritsenko, V., Alekseenko, S., Svistunov, A., Petrakis, D., Spandidos, D., Aaseth, J., Tsatsakis, A. and Tinkov, A., 2020. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). International Journal of Molecular Medicine.
- [168] Noeparast, A. and Verschelden, G., 2020. Can Zinc Correction in SARS-CoV-2 Patients Improve Treatment Outcomes?.
- [169] Scholz, M. and Derwand, R., 2020. Does Zinc Supplementation Enhance the Clinical Efficacy of Chloroquine/Hydroxychloroquine to Win Today's Battle Against COVID-19?.
- [170] Godoy, L., Goligher, E., Lawler, P., Slutsky, A. and Zarychanski, R., 2020. Prévoir et gérer la coagulopathie et les manifestations thrombotiques de la COVID-19 sévère. Canadian Medical Association Journal, 192(50), pp.E1816-E1822.
- [171] Chow, J., Khanna, A., Kethireddy, S., Yamane, D., Levine, A., Jackson, A., McCurdy, M., Tabatabai, A., Kumar, G., Park, P., Benjenk, I., Menaker, J., Ahmed, N., Glidewell, E., Presutto, E., Cain, S., Haridasa, N., Field, W., Fowler, J., Trinh, D., Johnson, K., Kaur, A., Lee, A., Sebastian, K., Ulrich, A., Peña, S., Carpenter, R., Sudhakar, S., Uppal, P., Fedeles, B., Sachs, A., Dahbour, L., Teeter, W., Tanaka, K., Galvagno, S., Herr, D., Scalea, T. and Mazzeffi, M., 2020. Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical

- Ventilation, ICU Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *Anesthesia & Analgesia*, Publish Ahead of Print.
- [172] Disease 2019 SCTEG for corona virus. Comprehensive treatment and management of corona virus disease 2019: expert consensus statement from Shanghai. *Chin J Infect Dis.* 2020 Mar 1;38(00):E016–E016.
- [173] Cardio-online.fr. 2021. Traitement anticoagulant face à une coagulopathie induite par le sepsis chez les COVID sévère. [online] Available at: <<https://www.cardio-online.fr/Actualites/Revues-de-la-litterature/Traitement-anticoagulant-face-a-une-coagulopathie-induite-par-le-sepsis-chez-les-COVID-severes>> [Accessed 3 March 2021].
- [174] Cardio-online.fr. 2021. Covid-19 modéré: résultats intermédiaires favorables pour les anticoagulants à "pleine dose". [online] Available at: <<https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/Covid-19-moderes-resultats-intermediaires-favorables-pour-les-anticoagulants-a-pleine-dose>> [Accessed 4 March 2021].
- [175] HOPPENOT, I., 2021. Coagulopathie associée à la COVID19 : les données et les hypothèses s'accumulent. [online] VIDAL. Available at: <<https://www.vidal.fr/actualites/24875-coagulopathie-associee-a-la-covid-19-les-donnees-et-les-hypotheses-s-accumulent.html>> [Accessed 4 March 2021].
- [176] Who.int. 2021. Advice for the public on COVID-19 – World Health Organization. [online] Available at: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>> [Accessed 4 March 2021].
- [177] Nussbaumer-Streit, B., Mayr, V., Dobrescu, A., Chapman, A., Persad, E., Klerings, I., Wagner, G., Siebert, U., Christof, C., Zachariah, C. and Gartlehner, G., 2020. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*,.
- [178] Bueckert, M., Gupta, R., Gupta, A., Garg, M. and Mazumder, A., 2020. Infectivity of SARS-CoV-2 and Other Coronaviruses on Dry Surfaces: Potential for Indirect Transmission. *Materials*, 13(22), p.5211.
- [179] Centers for Disease Control and Prevention. 2021. COVID-19 and Your Health. [online] Available at: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>> [Accessed 4 March 2021].
- [180] Centers for Disease Control and Prevention. 2021. COVID-19 and Your Health. [online] Available at: <[https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover-guidance.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fprevent-getting-sick%2Fcloth-face-cover.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover-guidance.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fprevent-getting-sick%2Fcloth-face-cover.html)> [Accessed 4 March 2021].
- [181] Centers for Disease Control and Prevention. 2021. Community, Work, and School. [online] Available at: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/office-buildings.html>> [Accessed 4 March 2021].
- [182] Patiño-Lugo, D., Velez, M., Velásquez Salazar, P., Vera-Giraldo, C., Vélez, V., Marín, I., Ramírez, P., Pemberthy Quintero, S., Castrillón Martínez, E., Pineda Higuaita, D. and Henandez Herrera, G., 2020. Non-pharmaceutical interventions for containment, mitigation and suppression of COVID-19 infection. *Colombia Medica*, pp.1-25.
- [183] Canada, A., 2021. Vaccins et traitements pour la COVID-19 : Progrès - Canada.ca. [online] Canada.ca. Available at: <<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/prevention-risques/covid-19->

- vaccins-traitements.html> [Accessed 4 March 2021].
- [184] Vac-lshtm.shinyapps.io. 2021. COVID-19 vaccine tracker. [online] Available at: <[https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov\\_vaccine\\_landscape/](https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/)> [Accessed 4 March 2021].
- [185] Beaumont, P., 2021. Covid-19 vaccine: who are countries prioritising for first doses?. [online] the Guardian. Available at: <<https://www.theguardian.com/world/2020/nov/18/covid-19-vaccine-who-are-countries-prioritising-for-first-doses>> [Accessed 4 March 2021].
- [186] Le, T., Cramer, J., Chen, R. and Mayhew, S., 2020. Evolution of the COVID-19 vaccine development landscape. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(10), pp.667-668.
- [187] Rawat, K., Kumari, P. and Saha, L., 2021. COVID-19 vaccine: A recent update in pipeline vaccines, their design and development strategies. *European Journal of Pharmacology*, 892, p.173751.
- [188] Krammer, F., 2020. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*, 586(7830), pp.516-527.
- [189] Park, K., Sun, X., Aikins, M. and Moon, J., 2021. Non-viral COVID-19 vaccine delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 169, pp.137-151.
- [190] Clinicaltrials.gov. 2021. Study to Describe the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in Healthy Individuals - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [online] Available at: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368728>> [Accessed 4 March 2021].
- [191] Clinicaltrials.gov. 2021. A Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older to Prevent COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [online] Available at: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04470427>> [Accessed 4 March 2021].
- [192] Pascolo, S., n.d. Vaccination With Messenger RNA. *DNA Vaccines*, pp.23-40.
- [193] Verbeke, R., Lentacker, I., De Smedt, S. and Dewitte, H., 2019. Three decades of messenger RNA vaccine development. *Nano Today*, 28, p.100766.
- [194] Pardi, N., Hogan, M., Porter, F. and Weissman, D., 2018. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(4), pp.261-279.
- [195] Fda.gov. 2021. [online] Available at: <<https://www.fda.gov/media/144245/download>> [Accessed 5 March 2021].
- [196] Fda.gov. 2021. [online] Available at: <<https://www.fda.gov/media/144434/download>> [Accessed 5 March 2021].
- [197] Staff, R., 2021. Le Royaume-Uni déconseille le vaccin Pfizer aux personnes avec des antécédents d'allergies sévères. [online] U.S. Available at: <<https://www.reuters.com/article/sante-coronavirus-gb-vaccin-idFRKBN28J1SS>> [Accessed 5 March 2021].
- [198] Gavi.org. 2021. What are viral vector-based vaccines and how could they be used against COVID-19?. [online] Available at: <<https://www.gavi.org/vaccineswork/what-are-viral-vector-based-vaccines-and-how-could-they-be-used-against-covid-19>> [Accessed 5 March 2021].
- [199] Clinicaltrials.gov. 2021. Investigating a Vaccine Against COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [online] Available at: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04400838>> [Accessed 5 March 2021].
- [200] Nytimes.com. 2021. How Gamaleya's Vaccine Works. [online] Available at:

- <<https://www.nytimes.com/interactive/2021/health/gamaleya-covid-19-vaccine.html>>  
[Accessed 5 March 2021].
- [201] Clinicaltrials.gov. 2021. A Study of Ad26.COVS.2 in Adults (COVID-19) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [online] Available at: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04436276>> [Accessed 5 March 2021].
- [202] Fortune. 2021. It's not just Johnson & Johnson: China has a single-dose COVID-19 vaccine that's 65% effective. [online] Available at: <<https://fortune.com/2021/02/09/china-covid-vaccine-single-dose-cansino-johnson-johnson/>> [Accessed 5 March 2021].
- [203] Fr.wikipedia.org. 2021. Vaccin contre la Covid-19. [online] Available at: <[https://fr.wikipedia.org/wiki/Vaccin\\_contre\\_la\\_Covid-19](https://fr.wikipedia.org/wiki/Vaccin_contre_la_Covid-19)> [Accessed 5 March 2021].
- [204] Petrovsky, N. and Aguilar, J., 2004. Vaccine adjuvants: Current state and future trends. *Immunology & Cell Biology*, 82(5), pp.488-496.
- [205] Clinicaltrials.gov. 2021. Clinical Trial of Efficacy and Safety of Sinovac's Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine in Healthcare Professionals - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [online] Available at: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04456595>> [Accessed 5 March 2021].
- [206] Precisionvaccinations.com. 2021. VLA2001 COVID-19 Vaccine. [online] Available at: <<https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/vla2001-covid-19-vaccine>> [Accessed 5 March 2021].
- [207] Vaccine-safety-training.org. 2021. MODULE 2 – Subunit vaccines - WHO Vaccine Safety Basics. [online] Available at: <<https://vaccine-safety-training.org/subunit-vaccines.html>> [Accessed 5 March 2021].
- [208] vaccin, D. and vaccin, 2021. Développement d'un vaccin. [online] Infovac.ch. Available at: <<https://www.infovac.ch/fr/faq/developpement-d-un-vaccin>> [Accessed 5 March 2021].
- [209] Clinicaltrials.gov. 2021. Study of the Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of "EpiVacCorona" Vaccine for the Prevention of COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [online] Available at: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04527575>> [Accessed 5 March 2021].
- [210] Clinicaltrials.gov. 2021. Evaluation of the Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 rS Nanoparticle Vaccine With/Without Matrix-M Adjuvant - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [online] Available at: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368988>> [Accessed 5 March 2021].
- [211] Liqahcorona.ma. 2021. [online] Available at: <<https://www.liqahcorona.ma/fr/page-je-minforme-sur-le-vaccin#%2020205>> [Accessed 5 March 2021].
- [212] Sante.gov.ma. 2021. Accueil. [online] Available at: <[https://www.sante.gov.ma/Pages/infos\\_actualites.aspx](https://www.sante.gov.ma/Pages/infos_actualites.aspx)> [Accessed 4 May 2021].
- [213] 2021. [online] Available at: <[https://sehati.gov.ma/article/essais\\_cliniques\\_des\\_vaccins\\_coronavirus\\_utilises\\_au\\_maroc](https://sehati.gov.ma/article/essais_cliniques_des_vaccins_coronavirus_utilises_au_maroc)> [Accessed 4 May 2021].
- [214] Haque, A. and Pant, A., 2020. Efforts at COVID-19 Vaccine Development: Challenges and Successes. *Vaccines*, 8(4), p.739.
- [215] Volz, E., Mishra, S., Chand, M., Barrett, J., Johnson, R., Geidelberg, L., Hinsley, W., Laydon, D., Dabrera, G., O'Toole, Á., Amato, R., Ragonnet-Cronin, M., Harrison, I.,

- Jackson, B., Ariani, C., Boyd, O., Loman, N., McCrone, J., Gonçalves, S., Jorgensen, D., Myers, R., Hill, V., Jackson, D., Gaythorpe, K., Groves, N., Sillitoe, J., Kwiatkowski, D., Flaxman, S., Ratmann, O., Bhatt, S., Hopkins, S., Gandy, A., Rambaut, A. and Ferguson, N., 2021. Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data.
- [216] Du, Z., Wang, L., Yang, B., Ali, S., Tsang, T., Shan, S., Wu, P., Lau, E., Cowling, B. and Meyers, L., 2021. International risk of the new variant COVID-19 importations originating in the United Kingdom.
- [217] Assets.publishing.service.gov.uk. 2021. [online] Available at: <[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/959360/Variant\\_of\\_Concern\\_VOC\\_202012\\_01\\_Technical\\_Briefing\\_3.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/959360/Variant_of_Concern_VOC_202012_01_Technical_Briefing_3.pdf)> [Accessed 26 April 2021].
- [218] Amedeo.com. 2021. [online] Available at: <<https://amedeo.com/CovidReference06.pdf>> [Accessed 26 April 2021].
- [219] coronavirus, S., Epidemiology, n., Nigeria, D., data, T., lockdown, L., protein, P., COVID-19, E., B.1.351/501Y-V2, T., findings, G., mid-November, P., UK, R., Kingdom, S., lymphoma, L., B.1.258Δ, a., Kingdom, S., 2, G., passage, M., indels, S. and Spike protein sequences of Cambodian, T., 2021. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations. [online] Virological. Available at: <<https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>> [Accessed 26 April 2021].
- [220] Assets.publishing.service.gov.uk. 2021. [online] Available at: <[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/959438/Technical\\_Briefing\\_VOC\\_SH\\_NJL2\\_SH2.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/959438/Technical_Briefing_VOC_SH_NJL2_SH2.pdf)> [Accessed 26 April 2021].
- [221] Leung Kathy, Shum Marcus HH, Leung Gabriel M, Lam Tommy TY, Wu Joseph T. Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. *Euro Surveill.* 2021;26(1):pii=2002106.
- [222] Davies, N., Abbott, S., Barnard, R., Jarvis, C., Kucharski, A., Munday, J., Pearson, C., Russell, T., Tully, D., Washburne, A., Wenseleers, T., Gimma, A., Waites, W., Wong, K., van Zandvoort, K., Silverman, J., Diaz-Ordaz, K., Keogh, R., Eggo, R., Funk, S., Jit, M., Atkins, K. and Edmunds, W., 2021. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*, 372(6538), p.eabg3055.
- [223] Leung, K., Shum, M., Leung, G., Lam, T. and Wu, J., 2021. Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. *Eurosurveillance*, 26(1).
- [224] Assets.publishing.service.gov.uk. 2021. [online] Available at: <[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/961042/S1095\\_NERVTAG\\_update\\_note\\_on\\_B.1.1.7\\_severity\\_20210211.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/961042/S1095_NERVTAG_update_note_on_B.1.1.7_severity_20210211.pdf)> [Accessed 26 April 2021].
- [225] 2021. [online] Available at: <<https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3>> [Accessed 26 April 2021].
- [226] Muik, A., Wallisch, A., Sängler, B., Swanson, K., Mühl, J., Chen, W., Cai, H., Maurus,

- D., Sarkar, R., Türeci, Ö., Dormitzer, P. and Şahin, U., 2021. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science*, 371(6534), pp.1152-1153.
- [227] Xie, X., Liu, Y., Liu, J., Zhang, X., Zou, J., Fontes-Garfias, C., Xia, H., Swanson, K., Cutler, M., Cooper, D., Menachery, V., Weaver, S., Dormitzer, P. and Shi, P., 2021. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *Nature Medicine*, 27(4), pp.620-621.
- [228] Gov.za. 2021. Minister Zweli Mkhize confirms 8 725 more cases of Coronavirus COVID-19 | South African Government. [online] Available at: <<https://www.gov.za/speeches/minister-zweli-mkhize-confirms-8-725-more-cases-coronavirus-covid-19-18-dec-2020-0000#>> [Accessed 26 April 2021].
- [229] Tegally, H., Wilkinson, E., Giovanetti, M., Iranzadeh, A., Fonseca, V., Giandhari, J., Doolabh, D., Pillay, S., San, E., Msomi, N., Mlisana, K., von Gottberg, A., Walaza, S., Allam, M., Ismail, A., Mohale, T., Glass, A., Engelbrecht, S., Van Zyl, G., Preiser, W., Petruccione, F., Sigal, A., Hardie, D., Marais, G., Hsiao, M., Korsman, S., Davies, M., Tyers, L., Mudau, I., York, D., Maslo, C., Goedhals, D., Abrahams, S., Laguda-Akingba, O., Alisoltani-Dehkordi, A., Godzik, A., Wibmer, C., Sewell, B., Lourenço, J., Alcantara, L., Pond, S., Weaver, S., Martin, D., Lessells, R., Bhiman, J., Williamson, C. and de Oliveira, T., 2020. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa.
- [230] Cmmid.github.io. 2021. [online] Available at: <[https://cmmid.github.io/topics/covid19/reports/sa-novel-variant/2021\\_01\\_11\\_Transmissibility\\_and\\_severity\\_of\\_501Y\\_V2\\_in\\_SA.pdf](https://cmmid.github.io/topics/covid19/reports/sa-novel-variant/2021_01_11_Transmissibility_and_severity_of_501Y_V2_in_SA.pdf)> [Accessed 26 April 2021].
- [231] Madhi, S., Baillie, V., Cutland, C., Voysey, M., Koen, A., Fairlie, L., Padayachee, S., Dheda, K., Barnabas, S., Bhorat, Q., Briner, C., Kwatra, G., Ahmed, K., Aley, P., Bhikha, S., Bhiman, J., Bhorat, A., Plessis, J., Esmail, A., Groenewald, M., Horne, E., Hwa, S., Jose, A., Lambe, T., Laubscher, M., Malahleha, M., Masenya, M., Masilela, M., McKenzie, S., Molapo, K., Moultrie, A., Oelofse, S., Patel, F., Pillay, S., Rhead, S., Rodel, H., Rossouw, L., Taoushanis, C., Tegally, H., Thombrayil, A., Eck, S., Wibmer, C., Durham, N., Kelly, E., Villafana, T., Gilbert, S., Pollard, A., de Oliveira, T., Moore, P., Sigal, A. and Izu, A., 2021. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa.
- [232] Content Lab U.S. 2021. Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine Authorized by U.S. FDA For Emergency Use | Johnson & Johnson. [online] Available at: <<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>> [Accessed 26 April 2021].
- [233] Wang, P., Nair, M., Liu, L., Iketani, S., Luo, Y., Guo, Y., Wang, M., Yu, J., Zhang, B., Kwong, P., Graham, B., Mascola, J., Chang, J., Yin, M., Sobieszczyk, M., Kyratsous, C., Shapiro, L., Sheng, Z., Huang, Y. and Ho, D., 2021. Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7.
- [234] Niid.go.jp. 2021. [online] Available at: <<https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/corona/covid19-33-en-210112.pdf>> [Accessed 26

- April 2021].
- [235] Centers for Disease Control and Prevention. 2021. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [online] Available at: <[https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-emerging-variants.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fmore%2Fscience-and-research%2Fscientific-brief-emerging-variants.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-emerging-variants.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fmore%2Fscience-and-research%2Fscientific-brief-emerging-variants.html)> [Accessed 27 April 2021].
- [236] coronavirus, S., Epidemiology, n., SARS-CoV-2 reinfection the new Variant of Concern (VOC) P.1 in Amazonas, B., indels, S., Brazil, E., B.1.258Δ, a., protein, P. and Spike protein sequences of Cambodian, T., 2021. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings. [online] Virological. Available at: <<https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586>> [Accessed 26 April 2021].
- [237] coronavirus, S., Epidemiology, n., Nigeria, D., data, T., lockdown, L., protein, P., COVID-19, E., B.1.351/501Y-V2, T., findings, G., mid-November, P., UK, R., Kingdom, S., lymphoma, L., B.1.258Δ, a., Kingdom, S., 2, G., passage, M., indels, S. and Spike protein sequences of Cambodian, T., 2021. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations. [online] Virological. Available at: <<https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>> [Accessed 27 April 2021].
- [238] coronavirus, S., Epidemiology, n. and protein, P., 2021. Spike E484K mutation in the first SARS-CoV-2 reinfection case confirmed in Brazil, 2020. [online] Virological. Available at: <<https://virological.org/t/spike-e484k-mutation-in-the-first-sars-cov-2-reinfection-case-confirmed-in-brazil-2020/584>> [Accessed 27 April 2021].
- [239] Sciencemediacentre.org. 2021. expert reaction to cases of variant B.1.617 (the ‘Indian variant’) being investigated in the UK | Science Media Centre. [online] Available at: <<https://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-cases-of-variant-b-1-617-the-indian-variant-being-investigated-in-the-uk/>> [Accessed 27 April 2021].
- [240] Starr, T., Greaney, A., Dingens, A. and Bloom, J., 2021. Complete map of SARS-CoV-2 RBD mutations that escape the monoclonal antibody LY-CoV555 and its cocktail with LY-CoV016. *Cell Reports Medicine*, 2(4), p.100255.
- [241] Haseltine, W., 2021. An Indian SARS-CoV-2 Variant Lands In California. More Danger Ahead?. [online] Forbes. Available at: <<https://www.forbes.com/sites/williamhaseltine/2021/04/12/an-indian-sars-cov-2-variant-lands-in-california-more-danger-ahead/?sh=17caa38c3b29>> [Accessed 27 April 2021].
- [242] Biorxiv.org. 2021. [online] Available at: <<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.04.23.441101v1.full.pdf>> [Accessed 27 April 2021].
- [243] Files.ssi.dk. 2021. [online] Available at: <[https://files.ssi.dk/Mink-cluster-5-short-report\\_AFO2](https://files.ssi.dk/Mink-cluster-5-short-report_AFO2)> [Accessed 27 April 2021].
- [244] Ecdc.europa.eu. 2021. [online] Available at: <<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-SARS-CoV-2-in-mink-12-nov-2020.pdf>> [Accessed 27 April 2021].
- [245] Zhang, W., Davis, B., Chen, S., Sincuir Martinez, J., Plummer, J. and Vail, E., 2021.

- Emergence of a Novel SARS-CoV-2 Variant in Southern California. *JAMA*, 325(13), p.1324.
- [246] Haseltine, W., 2021. A New Variant In The Philippines. [online] Forbes. Available at: <<https://www.forbes.com/sites/williamhaseltine/2021/03/18/third-generation-covid-19-variant-described-in-the-philippines/?sh=455aa9b73ca0>> [Accessed 27 April 2021].
- [247] Cov-lineages.org. 2021. PANGO lineages. [online] Available at: <[https://cov-lineages.org/lineages/lineage\\_P.3.html](https://cov-lineages.org/lineages/lineage_P.3.html)> [Accessed 27 April 2021].
- [248] coronavirus, S., Epidemiology, n., passage, M. and indels, S., 2021. Detection of SARS-CoV-2 P681H Spike Protein Variant in Nigeria. [online] Virological. Available at: <<https://virological.org/t/detection-of-sars-cov-2-p681h-spike-protein-variant-in-nigeria/567>> [Accessed 27 April 2021].
- [249] Cov-lineages.org. 2021. PANGO lineages. [online] Available at: <[https://cov-lineages.org/lineages/lineage\\_B.1.1.207.html](https://cov-lineages.org/lineages/lineage_B.1.1.207.html)> [Accessed 27 April 2021].
- [250] Butowt, R., Bilinska, K. and Von Bartheld, C., 2020. Chemosensory Dysfunction in COVID-19: Integration of Genetic and Epidemiological Data Points to D614G Spike Protein Variant as a Contributing Factor. *ACS Chemical Neuroscience*, 11(20), pp.3180-3184.
- [251] Starr, T., Greaney, A., Hilton, S., Ellis, D., Crawford, K., Dingens, A., Navarro, M., Bowen, J., Tortorici, M., Walls, A., King, N., Veessler, D. and Bloom, J., 2020. Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. *Cell*, 182(5), pp.1295-1310.e20.
- [252] Chan, K., Tan, T., Narayanan, K. and Procko, E., 2020. An engineered decoy receptor for SARS-CoV-2 broadly binds protein S sequence variants.
- [253] Gu, H., Chen, Q., Yang, G., He, L., Fan, H., Deng, Y., Wang, Y., Teng, Y., Zhao, Z., Cui, Y., Li, Y., Li, X., Li, J., Zhang, N., Yang, X., Chen, S., Guo, Y., Zhao, G., Wang, X., Luo, D., Wang, H., Yang, X., Li, Y., Han, G., He, Y., Zhou, X., Geng, S., Sheng, X., Jiang, S., Sun, S., Qin, C. and Zhou, Y., 2020. Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy. *Science*, 369(6511), pp.1603-1607.
- [254] Hoffmann, M., Kleine-Weber, H. and Pöhlmann, S., 2020. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Molecular Cell*, 78(4), pp.779-784.e5.
- [255] Michael Greenwood, M., 2021. What Mutations of SARS-CoV-2 are Causing Concern?. [online] News-Medical.net. Available at: <<https://www.news-medical.net/health/What-Mutations-of-SARS-CoV-2-are-Causing-Concern.aspx>> [Accessed 29 April 2021].
- [256] Voloch, C., Silva F, R., de Almeida, L., Cardoso, C., Brustolini, O., Gerber, A., Guimarães, A., Mariani, D., Costa, R., Ferreira, O., Cavalcanti, A., Frauches, T., de Mello, C., Galliez, R., Faffe, D., Castiñeiras, T., Tanuri, A. and de Vasconcelos, A., 2020. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2 lineage from Rio de Janeiro, Brazil.
- [257] Novavax, I., 2021. Novavax Confirms High Levels of Efficacy Against Original and Variant COVID-19 Strains in United Kingdom and South Africa Trials. [online] Prnewswire.com. Available at: <<https://www.prnewswire.com/news-releases/novavax-confirms-high-levels-of-efficacy-against-original-and-variant-covid-19-strains-in-united-kingdom-and-south-africa-trials-301246019.html>> [Accessed 30 April 2021].
- [258] Greaney, A., Loes, A., Crawford, K., Starr, T., Malone, K., Chu, H. and Bloom, J.,

2021. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host & Microbe*, 29(3), pp.463-476.e6.
- [259] Tarke, A., Sidney, J., Methot, N., Zhang, Y., Dan, J., Goodwin, B., Rubiro, P., Sutherland, A., da Silva Antunes, R., Frazier, A., Rawlings, S., Smith, D., Peters, B., Scheuermann, R., Weiskopf, D., Crotty, S., Grifoni, A. and Sette, A., 2021. Negligible impact of SARS-CoV-2 variants on CD4+ and CD8+ T cell reactivity in COVID-19 exposed donors and vaccinees.
- [260] GOV.UK. 2021. Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting. [online] Available at: <<https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>> [Accessed 30 April 2021].
- [261] Greinacher, A., Thiele, T., Warkentin, T., Weisser, K., Kyrle, P. and Eichinger, S., 2021. A Prothrombotic Thrombocytopenic Disorder Resembling Heparin-Induced Thrombocytopenia Following Coronavirus-19 Vaccination.
- [262] European Medicines Agency. 2021. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low platelets - European Medicines Agency. [online] Available at: <<https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>> [Accessed 30 April 2021].
- [263] Honigsbaum, M., 2020. Revisiting the 1957 and 1968 influenza pandemics. *The Lancet*, 395(10240), pp.1824-1826.
- [264] Walker, P., Whittaker, C., Watson, O., Baguelin, M., Ainslie, K., Bhatia, S., Bhatt, S., Boonyasiri, A., Boyd, O., Cattarino, L., Cucunuba Perez, Z., Cuomo-Dannenburg, G., Dighe, A., Donnelly, C., Dorigatti, I., Van Elsland, S., Fitzjohn, R., Flaxman, S., Fu, H., Gaythorpe, K., Geidelberg, L., Grassly, N., Green, W., Hamlet, A., Hauck, K., Haw, D., Hayes, S., Hinsley, W., Imai, N., Jorgensen, D., Knock, E., Laydon, D., Mishra, S., Nedjati Gilani, G., Okell, L., Riley, S., Thompson, H., Unwin, H., Verity, R., Vollmer, M., Walters, C., Wang, H., Wang, Y., Winskill, P., Xi, X., Ferguson, N. and Ghani, A., 2021. Report 12: The global impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression. [online] [Spiral.imperial.ac.uk](https://spiral.imperial.ac.uk). Available at: <<https://spiral.imperial.ac.uk:8443/handle/10044/1/77735>> [Accessed 30 April 2021].
- [265] Ferguson et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 9: Impact of nonpharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. 16 March 2020. [Spiral.imperial.ac.uk](https://spiral.imperial.ac.uk). 2021. [online] Available at: <<https://spiral.imperial.ac.uk:8443/bitstream/10044/1/77482/14/2020-03-16-COVID19-Report-9.pdf>> [Accessed 1 May 2021].
- [266] Barbarossa, M., Fuhrmann, J., Meinke, J., Krieg, S., Varma, H., Castelletti, N. and Lippert, T., 2020. Modeling the spread of COVID-19 in Germany: Early assessment and possible scenarios. *PLOS ONE*, 15(9), p.e0238559.
- [267] Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K., Lau, E., Wong, J., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., Tu, W., Chen, C., Jin, L., Yang, R., Wang, Q., Zhou, S., Wang, R., Liu, H., Luo, Y., Liu, Y., Shao, G., Li, H., Tao, Z., Yang, Y., Deng, Z., Liu, B., Ma, Z., Zhang, Y., Shi, G., Lam, T., Wu, J., Gao, G., Cowling, B., Yang, B., Leung, G. and Feng, Z., 2020. Early

- Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 382(13), pp.1199-1207.
- [268] Zhong, P., Guo, S. and Chen, T., 2020. Correlation between travellers departing from Wuhan before the Spring Festival and subsequent spread of COVID-19 to all provinces in China. *Journal of Travel Medicine*, 27(3).
- [269] Amedeo.com. 2021. [online] Available at: <[https://amedeo.com/CovidReference03\\_fr.pdf](https://amedeo.com/CovidReference03_fr.pdf)> [Accessed 1 May 2021].
- [270] Lau, H., Khosrawipour, V., Kocbach, P., Mikolajczyk, A., Schubert, J., Bania, J. and Khosrawipour, T., 2020. The positive impact of lockdown in Wuhan on containing the COVID-19 outbreak in China. *Journal of Travel Medicine*, 27(3).
- [271] Cereda, D., Tirani, M., Rovida, F., Demicheli, V., Ajelli, M., Poletti, P., Trentini, F., Guzzetta, G., Marziano, V., Barone, A., Magoni, M., Deandrea, S., Diurno, G., Lombardo, M., Faccini, M., Pan, A., Bruno, R., Pariani, E., Grasselli, G., Piatti, A., Gramegna, M., Baldanti, F., Melegaro, A. and Merler, S., 2021. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. [online] arXiv.org. Available at: <<https://arxiv.org/abs/2003.09320v1>> [Accessed 1 May 2021].
- [272] Apps.who.int. 2021. [online] Available at: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330857/WHO-2019-nCoV-SurveillanceGuidance-2020.3-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>> [Accessed 1 May 2021].
- [273] Yehya, N., Venkataramani, A. and Harhay, M., 2020. Statewide Interventions and Coronavirus Disease 2019 Mortality in the United States: An Observational Study. *Clinical Infectious Diseases*,.
- [274] Dyer, O., 2020. Trump claims public health warnings on covid-19 are a conspiracy against him. *BMJ*, p.m941.
- [275] *The Lancet*, 2020. Reviving the US CDC. *The Lancet*, 395(10236), p.1521.
- [276] Stafford, N., 2020. Covid-19: Why Germany’s case fatality rate seems so low. *BMJ*, p.m1395.
- [277] Corman, V., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Schmidt, M., Mulders, D., Haagmans, B., van der Veer, B., van den Brink, S., Wijsman, L., Goderski, G., Romette, J., Ellis, J., Zambon, M., Peiris, M., Goossens, H., Reusken, C., Koopmans, M. and Drosten, C., 2020. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*, 25(3).
- [278] Sudharsanan, N., Didzun, O., Bärnighausen, T. and Geldsetzer, P., 2020. The Contribution of the Age Distribution of Cases to COVID-19 Case Fatality Across Countries. *Annals of Internal Medicine*, 173(9), pp.714-720.
- [279] Habib, H., 2020. Has Sweden’s controversial covid-19 strategy been successful?. *BMJ*, p.m2376.
- [280] feature, n., 2021. The false promise of herd immunity for COVID-19. [online] *Nature.com*. Available at: <<https://www.nature.com/articles/d41586-020-02948-4>> [Accessed 2 May 2021].
- [281] Haider, N., Yavlinsky, A., Simons, D., Osman, A., Ntoumi, F., Zumla, A. and Kock, R., 2020. Passengers' destinations from China: low risk of Novel Coronavirus (2019-nCoV) transmission into Africa and South America. *Epidemiology and Infection*, 148.
- [282] Taylor, L., 2020. How Latin America is fighting covid-19, for better and worse. *BMJ*,

p.m3319.

- [283] Baker, M., Wilson, N. and Anglemyer, A., 2020. Successful Elimination of Covid-19 Transmission in New Zealand. *New England Journal of Medicine*, 383(8), p.e56.
- [284] Seemann, T., Lane, C., Sherry, N., Duchene, S., Gonçalves da Silva, A., Caly, L., Sait, M., Ballard, S., Horan, K., Schultz, M., Hoang, T., Easton, M., Dougall, S., Stinear, T., Druce, J., Catton, M., Sutton, B., van Diemen, A., Alpre, C., Williamson, D. and Howden, B., 2020. Tracking the COVID-19 pandemic in Australia using genomics. *Nature Communications*, 11(1).
- [285] Heywood, A. and Macintyre, C., 2020. Elimination of COVID-19: what would it look like and is it possible?. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(9), pp.1005-1007.
- [286] Wells, C., Stearns, J., Lutumba, P. and Galvani, A., 2020. COVID-19 on the African continent. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(12), pp.1368-1370.
- [287] Twahirwa Rwema, J., Diouf, D., Phaswana-Mafuya, N., Rusatira, J., Manouan, A., Uwizeye, E., Drame, F., Tamoufe, U. and Baral, S., 2020. COVID-19 Across Africa: Epidemiologic Heterogeneity and Necessity of Contextually Relevant Transmission Models and Intervention Strategies. *Annals of Internal Medicine*, 173(9), pp.752-753.
- [288] Uyoga, S., Adetifa, I., Karanja, H., Nyagwange, J., Tuju, J., Wanjiku, P., Aman, R., Mwangangi, M., Amoth, P., Kasera, K., Ng'ang'a, W., Rombo, C., Yegon, C., Kithi, K., Odhiambo, E., Rotich, T., Orgut, I., Kihara, S., Otiende, M., Bottomley, C., Mupe, Z., Kagucia, E., Gallagher, K., Etyang, A., Voller, S., Gitonga, J., Mugo, D., Agoti, C., Otieno, E., Ndwiga, L., Lambe, T., Wright, D., Barasa, E., Tsofa, B., Bejon, P., Ochola-Oyier, L., Agweyu, A., Scott, J. and Warimwe, G., 2020. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Kenyan blood donors. *Science*, 371(6524), pp.79-82.
- [289] Kalk, A. and Schultz, A., 2020. SARS-CoV-2 epidemic in African countries—are we losing perspective?. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(12), p.1370.
- [290] Fetique, R., 2021. Data & Covid 19 : quelques enseignements sur les KPI sanitaires. [online] [Journaldunet.com](http://Journaldunet.com). Available at: <<https://www.journaldunet.com/solutions/analytics/1490383-data-covid-19-quelques-enseignements-sur-les-kpi-sanitaires/>> [Accessed 2 May 2021].
- [291] [gisanddata.maps.arcgis.com](http://gisanddata.maps.arcgis.com). 2021. ArcGIS Dashboards Classic. [online] Available at: <<https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opstdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>> [Accessed 3 May 2021].
- [292] Who.int. 2021. Jusqu'à 650 000 décès par an sont dus à la grippe saisonnière. [online] Available at: <<https://www.who.int/fr/news/item/14-12-2017-jusqu-%C3%A0-650-000-d%C3%A9c%C3%A8s-par-an-sont-dus-aux-affections-respiratoires-li%C3%A9es-%C3%A0-la-grippe-saisonn%C3%A8re>> [Accessed 2 May 2021].
- [293] Onder, G., Rezza, G. and Brusaferro, S., 2020. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*,.
- [294] [Epicentro.iss.it](http://Epicentro.iss.it). 2021. [online] Available at: <[https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019\\_17\\_marzo-v2.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_17_marzo-v2.pdf)> [Accessed 4 May 2021].
- [295] Richardson, S., Hirsch, J., Narasimhan, M., Crawford, J., McGinn, T., Davidson, K., Barnaby, D., Becker, L., Chelico, J., Cohen, S., Cookingham, J., Coppa, K., Diefenbach, M., Dominello, A., Duer-Hefele, J., Falzon, L., Gitlin, J., Hajizadeh, N., Harvin, T., Hirschwerk, D., Kim, E., Kozel, Z., Marrast, L., Mogavero, J., Osorio, G., Qiu, M. and

- Zanos, T., 2020. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 323(20), p.2052.
- [296] Wiersinga, W., Rhodes, A., Cheng, A., Peacock, S. and Prescott, H., 2020. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*, 324(8), p.782-793.
- [297] Prescott, H. and Angus, D., 2018. Enhancing Recovery From Sepsis. *JAMA*, 319(1), p.62.
- [298] Larsen, H., Fonager, J., Lomholt, F., Dalby, T., Benedetti, G., Kristensen, B., Urth, T., Rasmussen, M., Lassaunière, R., Rasmussen, T., Strandbygaard, B., Lohse, L., Chaine, M., Møller, K., Berthelsen, A., Nørgaard, S., Sønksen, U., Boklund, A., Hammer, A., Belsham, G., Krause, T., Mortensen, S., Bøtner, A., Fomsgaard, A. and Mølbak, K., 2021. Preliminary report of an outbreak of SARS-CoV-2 in mink and mink farmers associated with community spread, Denmark, June to November 2020. *Eurosurveillance*, 26(5).
- [299] Zhang, R., Li, Y., Zhang, A., Wang, Y. and Molina, M., 2020. Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(26), pp.14857-14863.
- [300] Flickr. 2021. Flickr. [online] Available at: <<https://www.flickr.com/photos/niaid/49534865371/>> [Accessed 29 June 2021].
- [301] F., D. and F., D., 2021. Du SARS-CoV-2 à la COVID-19 en passant par le coronavirus : le cardiologue, l'infectiologie et la sémantique - Réalités Cardiologiques. [online] Réalités Cardiologiques. Available at: <<https://www.realites-cardiologiques.com/2020/07/01/du-sars-cov-2-a-la-covid-19-en-passant-par-le-coronavirus%E2%80%89le-cardiologue-linfectiologie-et-la-semantique/>> [Accessed 29 June 2021].
- [302] Ncbi.nlm.nih.gov. 2021. ORF3a protein [Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2] - Gene - NCBI. [online] Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/43740569>> [Accessed 29 June 2021].
- [303] Newsroom.uw.edu. 2021. COVID-19 coronavirus spike holds infectivity details. [online] Available at: <<https://newsroom.uw.edu/news/covid-19-coronavirus-spike-holds-infectivity-details>> [Accessed 29 June 2021].
- [304] Astrosurf.com. 2021. Microbiologie du Covid-19. [online] Available at: <<http://www.astrosurf.com/luxorion/covid-19-microbiologie2.htm>> [Accessed 29 June 2021].
- [305] Who.int. 2021. Tracking SARS-CoV-2 variants. [online] Available at: <<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>> [Accessed 29 June 2021].
- [306] Cov-lineages.org. 2021. Lineage B.1.1.7. [online] Available at: <[https://cov-lineages.org/global\\_report\\_B.1.1.7.html](https://cov-lineages.org/global_report_B.1.1.7.html)> [Accessed 29 June 2021].
- [307] Cov-lineages.org. 2021. Lineage B.1.351. [online] Available at: <[https://cov-lineages.org/global\\_report\\_B.1.351.html](https://cov-lineages.org/global_report_B.1.351.html)> [Accessed 29 June 2021].
- [308] Cov-lineages.org. 2021. Lineage P.1. [online] Available at: <[https://cov-lineages.org/global\\_report\\_P.1.html](https://cov-lineages.org/global_report_P.1.html)> [Accessed 29 June 2021].
- [309] Cov-lineages.org. 2021. Lineage B.1.617.2. [online] Available at: <[https://cov-lineages.org/global\\_report\\_B.1.617.2.html](https://cov-lineages.org/global_report_B.1.617.2.html)> [Accessed 29 June 2021].

- [310] Cov-lineages.org. 2021. Lineage B.1.525. [online] Available at: <[https://cov-lineages.org/global\\_report\\_B.1.525.html](https://cov-lineages.org/global_report_B.1.525.html)> [Accessed 29 June 2021].
- [311] Bernal, J., Andrews, N., Gower, C., Gallagher, E., Simmons, R., Thelwall, S., Stowe, J., Tessier, E., Groves, N., Dabrera, G., Myers, R., Campbell, C., Amirthalingam, G., Edmunds, M., Zambon, M., Brown, K., Hopkins, S., Chand, M. and Ramsay, M., 2021. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant.
- [312] Wall, E., Wu, M., Harvey, R., Kelly, G., Warchal, S., Sawyer, C., Daniels, R., Hobson, P., Hatipoglu, E., Ngai, Y., Hussain, S., Nicod, J., Goldstone, R., Ambrose, K., Hindmarsh, S., Beale, R., Riddell, A., Gamblin, S., Howell, M., Kassiotis, G., Libri, V., Williams, B., Swanton, C., Gandhi, S. and Bauer, D., 2021. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *The Lancet*, 397(10292), pp.2331-2333.
- [313] GOV.UK. 2021. Vaccines highly effective against hospitalisation from Delta variant. [online] Available at: <<https://www.gov.uk/government/news/vaccines-highly-effective-against-hospitalisation-from-delta-variant>> [Accessed 30 June 2021].
- [314] European Centre for Disease Prevention and Control. 2021. SARS-CoV-2 variants of concern as of 24 June 2021. [online] Available at: <<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>> [Accessed 30 June 2021].
- [315] oronavirus, S., *Epidemiology, n.*, SARS-CoV-2 reinfection the new Variant of Concern (VOC) P.1 in Amazonas, B., indels, S., Brazil, E., B.1.258Δ, a., protein, P. and Spike protein sequences of Cambodian, T., 2021. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings. [online] *Virological*. Available at: <<https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586>> [Accessed 30 June 2021].
- [316] Voloch, C., da Silva Francisco, R., de Almeida, L., Cardoso, C., Brustolini, O., Gerber, A., Guimarães, A., Mariani, D., da Costa, R., Ferreira, O., Cavalcanti, A., Frauches, T., de Mello, C., Leitão, I., Galliez, R., Faffe, D., Castiñeiras, T., Tanuri, A. and de Vasconcelos, A., 2021. Genomic Characterization of a Novel SARS-CoV-2 Lineage from Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Virology*, 95(10).
- [317] West, A., Wertheim, J., Wang, J., Vasylyeva, T., Havens, J., Chowdhury, M., Gonzalez, E., Fang, C., Di Lonardo, S., Hughes, S., Rakeman, J., Lee, H., Barnes, C., Gnanapragasam, P., Yang, Z., Gaebler, C., Caskey, M., Nussenzweig, M., Keeffe, J. and Bjorkman, P., 2021. Detection and characterization of the SARS-CoV-2 lineage B.1.526 in New York.
- [318] West, A., Wertheim, J., Wang, J., Vasylyeva, T., Havens, J., Chowdhury, M., Gonzalez, E., Fang, C., Di Lonardo, S., Hughes, S., Rakeman, J., Lee, H., Barnes, C., Gnanapragasam, P., Yang, Z., Gaebler, C., Caskey, M., Nussenzweig, M., Keeffe, J. and Bjorkman, P., 2021. Detection and characterization of the SARS-CoV-2 lineage B.1.526 in New York.
- [319] Cov-lineages.org. 2021. PANGO lineages. [online] Available at: <[https://cov-lineages.org/lineages/lineage\\_B.1.526.html](https://cov-lineages.org/lineages/lineage_B.1.526.html)> [Accessed 30 June 2021].
- [320] Assets.publishing.service.gov.uk. 2021. [online] Available at: <[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/984274/Variants\\_of\\_Concern\\_VOC\\_Technical\\_Briefing\\_10\\_England.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/984274/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_10_England.pdf)> [Accessed 30 June 2021].

- [321] Naveca, F., Nascimento, V., Souza, V., Corado, A., Nascimento, F., Silva, G., Costa, Á., Duarte, D., Pessoa, K., Mejía, M., Brandão, M., Jesus, M., Gonçalves, L., Costa, C., Sampaio, V., Barros, D., Silva, M., Mattos, T., Pontes, G., Abdalla, L., Santos, J., Arantes, I., Dezordi, F., Siqueira, M., Wallau, G., Resende, P., Delatorre, E., Gräff, T. and Bello, G., 2021. COVID-19 epidemic in the Brazilian state of Amazonas was driven by long-term persistence of endemic SARS-CoV-2 lineages and the recent emergence of the new Variant of Concern P.1.
- [322] Faria, N., Mellan, T., Whittaker, C., Claro, I., Candido, D., Mishra, S., Crispim, M., Sales, F., Hawryluk, I., McCrone, J., Hulswit, R., Franco, L., Ramundo, M., de Jesus, J., Andrade, P., Coletti, T., Ferreira, G., Silva, C., Manuli, E., Pereira, R., Peixoto, P., Kraemer, M., Gaburo, N., Camilo, C., Hoeltgebaum, H., Souza, W., Rocha, E., de Souza, L., de Pinho, M., Araujo, L., Malta, F., de Lima, A., Silva, J., Zauli, D., Ferreira, A., Schneckenberg, R., Laydon, D., Walker, P., Schlüter, H., dos Santos, A., Vidal, M., Del Caro, V., Filho, R., dos Santos, H., Aguiar, R., Proença-Modena, J., Nelson, B., Hay, J., Monod, M., Miscouridou, X., Coupland, H., Sonabend, R., Vollmer, M., Gandy, A., Prete, C., Nascimento, V., Suchard, M., Bowden, T., Pond, S., Wu, C., Ratmann, O., Ferguson, N., Dye, C., Loman, N., Lemey, P., Rambaut, A., Fraiji, N., Carvalho, M., Pybus, O., Flaxman, S., Bhatt, S. and Sabino, E., 2021. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*, 372(6544), pp.815-821.
- [323] de Souza, W., Amorim, M., Sesti-Costa, R., Coimbra, L., Toledo-Teixeira, D., Parise, P., Barbosa, P., Bispo-dos-Santos, K., Mofatto, L., Simeoni, C., Brunetti, N., Claro, I., Duarte, A., Coletti, T., Zangirolami, A., Costa-Lima, C., Gomes, A., Buscaratti, L., Sales, F., Costa, V., Franco, L., Candido, D., Pybus, O., de Jesus, J., Silva, C., Ramundo, M., Ferreira, G., Pinho, M., Souza, L., Rocha, E., Andrade, P., Crispim, M., Maktura, G., Manuli, E., Santos, M., Camilo, C., Angerami, R., Moretti, M., Spilki, F., Arns, C., Addas-Carvalho, M., Benites, B., Mori, M., Gaburo, N., Dye, C., Wu, C., Marques-Souza, H., Marques, R., Farias, A., Diamond, M., Faria, N., Sabino, E., Granja, F. and Proença-Modena, J., 2021. Levels of SARS-CoV-2 Lineage P.1 Neutralization by Antibodies Elicited after Natural Infection and Vaccination. *SSRN Electronic Journal*.
- [324] Garcia-Beltran, W., Lam, E., Denis, K., Nitido, A., Garcia, Z., Hauser, B., Feldman, J., Pavlovic, M., Gregory, D., Poznansky, M., Sigal, A., Schmidt, A., Iafrate, A., Naranbhai, V. and Balazs, A., 2021. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity.
- [325] Starr, T., Greaney, A., Dingens, A. and Bloom, J., 2021. Complete map of SARS-CoV-2 RBD mutations that escape the monoclonal antibody LY-CoV555 and its cocktail with LY-CoV016. *Cell Reports Medicine*, 2(4), p.100255.
- [326] Harvey, W., Carabelli, A., Jackson, B., Gupta, R., Thomson, E., Harrison, E., Ludden, C., Reeve, R., Rambaut, A., Peacock, S. and Robertson, D., 2021. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nature Reviews Microbiology*, 19(7), pp.409-424.
- [327] Nyberg, T., Twohig, K., Harris, R., Seaman, S., Flannagan, J., Allen, H., Charlett, A., De Angelis, D., Dabrera, G. and Presanis, A., 2021. Risk of hospital admission for patients with SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: cohort analysis. *BMJ*, p.n1412.
- [328] Deng, X., Garcia-Knight, M., Khalid, M., Servellita, V., Wang, C., Morris, M., Sotomayor-González, A., Glasner, D., Reyes, K., Gliwa, A., Reddy, N., Sanchez San Martin, C., Federman, S., Cheng, J., Balcerek, J., Taylor, J., Streithorst, J., Miller, S.,

- Kumar, G., Sreekumar, B., Chen, P., Schulze-Gahmen, U., Taha, T., Hayashi, J., Simoneau, C., McMahon, S., Lidsky, P., Xiao, Y., Hemarajata, P., Green, N., Espinosa, A., Kath, C., Haw, M., Bell, J., Hacker, J., Hanson, C., Wadford, D., Anaya, C., Ferguson, D., Lareau, L., Frankino, P., Shivram, H., Wyman, S., Ott, M., Andino, R. and Chiu, C., 2021. Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation.
- [329] Science | AAAS. 2021. California coronavirus strain may be more infectious—and lethal. [online] Available at: <<https://www.sciencemag.org/news/2021/02/coronavirus-strain-first-identified-california-may-be-more-infectious-and-cause-more>> [Accessed 1 July 2021].
- [330] to, K., Piantham, C. and Nishiura, H., 2021. Predicted domination of variant Delta of SARS-CoV-2 before Tokyo Olympic games, Japan.
- [331] Assets.publishing.service.gov.uk. 2021. [online] Available at: <[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/993879/Variants\\_of\\_Concern\\_VOC\\_Technical\\_Briefing\\_15.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/993879/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_15.pdf)> [Accessed 1 July 2021].
- [332] Sheikh, A., McMenemy, J., Taylor, B. and Robertson, C., 2021. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *The Lancet*, 397(10293), pp.2461-2462.
- [333] Covdb.stanford.edu. 2021. Stanford Coronavirus Antiviral & Resistance Database. [online] Available at: <[https://covdb.stanford.edu/page/mutation-viewer/#sec\\_zeta](https://covdb.stanford.edu/page/mutation-viewer/#sec_zeta)> [Accessed 1 July 2021].
- [334] Cov-lineages.org. 2021. PANGO lineages. [online] Available at: <[https://cov-lineages.org/lineages/lineage\\_B.1.617.1.html](https://cov-lineages.org/lineages/lineage_B.1.617.1.html)> [Accessed 1 July 2021].
- [335] Morawska, L. and Cao, J., 2020. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environment International*, 139, p.105730.
- [336] Prather, K., Wang, C. and Schooley, R., 2020. Reducing transmission of SARS-CoV-2. *Science*, 368(6498), pp.1422-1424.
- [337] Wang, Y., Xu, G. and Huang, Y., 2020. Modeling the load of SARS-CoV-2 virus in human expelled particles during coughing and speaking. *PLOS ONE*, 15(10), p.e0241539.
- [338] Meyerowitz, E., Richterman, A., Gandhi, R. and Sax, P., 2021. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Annals of Internal Medicine*, 174(1), pp.69-79.
- [339] Goldman, E., 2020. Exaggerated risk of transmission of COVID-19 by fomites. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(8), pp.892-893.
- [340] Harvey, A., Fuhrmeister, E., Cantrell, M., Pitol, A., Swarthout, J., Powers, J., Nadimpalli, M., Julian, T. and Pickering, A., 2020. Longitudinal monitoring of SARS-CoV-2 RNA on high-touch surfaces in a community setting.
- [341] Zeng, H., Xu, C., Fan, J., Tang, Y., Deng, Q., Zhang, W. and Long, X., 2020. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA*.
- [342] Oude Munnink, B., Sikkema, R., Nieuwenhuijse, D., Molenaar, R., Munger, E., Molenkamp, R., van der Spek, A., Tolsma, P., Rietveld, A., Brouwer, M., Bouwmeester-Vincken, N., Harders, F., Hakze-van der Honing, R., Wegdam-Blans, M., Bouwstra, R., GeurtsvanKessel, C., van der Eijk, A., Velkers, F., Smit, L., Stegeman, A., van der Poel, W. and Koopmans, M., 2020. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between

- humans and mink and back to humans. *Science*, 371(6525), pp.172-177.
- [343] Newman A, Smith D, Ghai RR, et al. First Reported Cases of SARS-CoV-2 Infection in Companion Animals — New York, March–April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:710–713.
- [344] Gao.gov. 2021. Science & Tech Spotlight: COVID-19 Vaccine Development [Updated on June 29, 2021]. [online] Available at: <<https://www.gao.gov/products/gao-20-583sp>> [Accessed 4 July 2021].
- [345] Our World in Data. 2021. Share of people who received at least one dose of COVID-19 vaccine. [online] Available at: <<https://ourworldindata.org/grapher/share-people-vaccinated-covid?tab=map&time=2021-07-03>> [Accessed 4 July 2021].
- [346] Our World in Data. 2021. COVID-19 Data Explorer. [online] Available at: <<https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?zoomToSelection=true&time=2020-03-01..latest&pickerSort=asc&pickerMetric=location&Metric=Confirmed+deaths&Interval=7-day+rolling+average&Relative+to+Population=false&Align+outbreaks=true>> [Accessed 4 July 2021].
- [347] Our World in Data. 2021. COVID-19 Data Explorer. [online] Available at: <<https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?zoomToSelection=true&time=2020-03-01..latest&pickerSort=asc&pickerMetric=location&Metric=Confirmed+cases&Interval=7-day+rolling+average&Relative+to+Population=false&Align+outbreaks=true>> [Accessed 4 July 2021].
- [348] Our World in Data. 2021. COVID-19 Data Explorer. [online] Available at: <<https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?zoomToSelection=true&time=2020-03-01..latest&pickerSort=asc&pickerMetric=location&Metric=Case+fatality+rate&Interval=7-day+rolling+average&Relative+to+Population=false&Align+outbreaks=true>> [Accessed 4 July 2021].
- [349] Our World in Data. 2021. COVID-19 Data Explorer. [online] Available at: <<https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?zoomToSelection=true&time=2020-03-01..latest&pickerSort=asc&pickerMetric=location&Metric=Reproduction+rate&Interval=7-day+rolling+average&Relative+to+Population=false&Align+outbreaks=true>> [Accessed 4 July 2021].
- [350] Our World in Data. 2021. COVID-19 Data Explorer. [online] Available at: <<https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?zoomToSelection=true&time=2020-03-01..latest&pickerSort=asc&pickerMetric=location&Metric=Vaccine+doses&Interval=7-day+rolling+average&Relative+to+Population=false&Align+outbreaks=true>> [Accessed 4 July 2021].
- [351] Gisanddata.maps.arcgis.com. 2021. ArcGIS Dashboards. [online] Available at: <<https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>> [Accessed 6 July 2021].
- [352] Covidmaroc.ma. 2021. البوابة الرسمية لفيروس كورونا بالمغرب. [online] Available at: <<http://www.covidmaroc.ma/Pages/Accueilfr.aspx>> [Accessed 6 July 2021].

- [353] Gowrisankar, A., Priyanka, T.M.C. & Banerjee, S. Omicron: a mysterious variant of concern. *Eur. Phys. J. Plus* 137, 100 (2022).
- [354] Media.nature.com. 2022. [online] Available at: <<https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-021-03552-w/d41586-021-03552-w.pdf>> [Accessed 28 April 2022].
- [355] Zhang, L., Mann, M., Syed, Z., Reynolds, H., Tian, E., Samara, N., Zeldin, D., Tabak, L. and Ten Hagen, K., 2021. Furin cleavage of the SARS-CoV-2 spike is modulated by *O*-glycosylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(47).
- [356] Harvard Health. 2022. Coronavirus Resource Center - Harvard Health. [online] Available at: <<https://web.archive.org/web/20220111054542/https://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/coronavirus-resource-center>> [Accessed 28 April 2022].
- [357] Lewnard, J., Hong, V., Patel, M., Kahn, R., Lipsitch, M. and Tartof, S., 2022. Clinical outcomes among patients infected with Omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant in southern California.
- [358] CIDRAP. 2022. Lung tissue study sheds light on fast Omicron spread. [online] Available at: <<https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2021/12/lung-tissue-study-sheds-light-fast-omicron-spread>> [Accessed 28 April 2022].
- [359] MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2021. SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant — United States, December 1–8, 2021. 70(50), pp.1731-1734.
- [360] Jurdi, A., Gassen, R., Borges, T., Lape, I., Morena, L., Efe, O., Solhjou, Z., Fekih, R., Deban, C., Bohan, B., Pattanayak, V., Kotton, C., Azzi, J. and Riella, L., 2022. Diminished antibody response against SARS-CoV-2 Omicron variant after third dose of mRNA vaccine in kidney transplant recipients.
- [361] Healthline. 2022. How Effective Are COVID-19 Vaccines Against Omicron?. [online] Available at: <<https://www.healthline.com/health-news/by-the-numbers-covid-19-vaccines-and-omicron>> [Accessed 28 April 2022].
- [362] Has-sante.fr. 2022. [online] Available at: <[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17462\\_ROACTEMRA\\_PIC\\_EI\\_SRC\\_Avis3\\_CT17462.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17462_ROACTEMRA_PIC_EI_SRC_Avis3_CT17462.pdf)> [Accessed 28 April 2022].
- [363] Gavriatopoulou, M., Ntanasis-Stathopoulos, I., Korompoki, E. et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clin Exp Med* 21, 167–179 (2021).
- [364] Liu, Y., Tan, W., Chen, H., Zhu, Y., Wan, L., Jiang, K., Guo, Y., Tang, K., Xie, C., Yi, H., Kuang, Y. and Luo, Y., 2021. Dynamic changes in lymphocyte subsets and parallel cytokine levels in patients with severe and critical COVID-19. *BMC Infectious Diseases*, 21(1).
- [365] Földvári-Nagy, L., Schnabel, T., Dörnyei, G., Korcsmáros, T. and Lenti, K., 2021. On the role of bacterial metalloproteases in COVID-19 associated cytokine storm. *Cell Communication and Signaling*, 19(1).
- [366] Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L. and Song, J., 2020. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*, 46(5), pp.846-848.
- [367] Salama, C., Han, J., Yau, L., Reiss, W., Kramer, B., Neidhart, J., Criner, G., Kaplan-Lewis, E., Baden, R., Pandit, L., Cameron, M., Garcia-Diaz, J., Chávez, V., Mekebe-Reuter, M., Lima de Menezes, F., Shah, R., González-Lara, M., Assman, B., Freedman, J.

and Mohan, S., 2021. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 384(1), pp.20-30.

- [368] Horby, P., Pessoa-Amorim, G., Peto, L., Brightling, C., Sarkar, R., Thomas, K., Jeebun, V., Ashish, A., Tully, R., Chadwick, D., Sharafat, M., Stewart, R., Rudran, B., Baillie, J., Buch, M., Chappell, L., Day, J., Furst, S., Jaki, T., Jeffery, K., Juszczak, E., Lim, W., Montgomery, A., Mumford, A., Rowan, K., Thwaites, G., Mafham, M., Haynes, R. and Landray, M., 2021. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial.



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.

أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة



أطروحة رقم: 88

سنة: 2022

## الجوانب الفيروسية لعدوى سارس-كوف-2.

أطروحة

قدمت ونوقشت يوم: .....

من طرف

**السيد ياسين الأوراوي**

المزداد في 02 يناير 1997 بالرباط

لنيل شهادة  
دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: كوفيد - 19، سارس-كوف-2، علم الوراثة، المتغيرات.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد عبد القادر بلمي
مشرف	أستاذ في علم الدم السيد هشام العناز
عضو	أستاذ مبرز في علم الفيروسات السيد رشيد عابي
عضو	أستاذة في جراحة الأعصاب السيد رضى تكاجديد
	أستاذ مبرز في علم الفيروسات