



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



Année: 2020

Thèse N°: 394

# Place de la sérologie dans l'infection au sars-cov-2

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2020*

PAR

**Monsieur Abdelilah ACHOURI**

*Né le 21 Mai 1992 à Fès*

*De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Médecine*

**Mots Clés** : COVID-19; SARS-CoV-2; Réponse humorale; Tests sérologiques; Transmission

**Membres du Jury** :

**Monsieur Mimoun ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**Monsieur Rachid ABI**

Professeur de Microbiologie

**Monsieur Jamal FATIHI**

Professeur de Médecine Interne

**Monsieur Yassine SEKHSOKH**

Professeur de Microbiologie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



---

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم

---



سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

<b><i>Doyen</i></b>	<b>Professeur Mohamed ADNAOUI</b>
<b><i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i></b>	<b>Professeur Brahim LEKEHAL</b>
<b><i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i></b>	<b>Professeur Toufiq DAKKA</b>
<b><i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i></b>	<b>Professeur Younes RAHALI</b>
<b><i>Secrétaire Général</i></b>	<b>Mr. Mohamed KARRA</b>

**\* Enseignants Militaires**

## 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  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Neurologie

#### 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. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat  
Chimie thérapeutique\_\_\_\_\_

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

\* Enseignants Militaires

### **Mars 1994**

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

### **FMPA**

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

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la*

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie – Obstétrique  
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 *Directeur HMI Mohammed V*

\* Enseignants Militaires

### **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  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI AI Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

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

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

\* Enseignants Militaires

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad. Est.  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie Dir.-Adj. HMI Mohammed V  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique

\* Enseignants Militaires

Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

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

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie

***Directeur Hôp. Al Ayachi Salé***

**\* Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **AVRIL 2006**

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

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

### **Marr.**

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

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

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale

\* Enseignants Militaires

Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nouridine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
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. MAHI Mohamed \*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad \*  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. RABHI Monsef \*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TABERKANET Mustafa \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*

Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie

\* Enseignants Militaires

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

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice

\* Enseignants Militaires

Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Anatomie Pathologique

### **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  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. RAISSOUNI Maha \*

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

### **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. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSghir Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek

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

\* Enseignants Militaires

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

\* Enseignants Militaires

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MARS 2014**

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

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génycologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENZAOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik  
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  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

\* Enseignants Militaires

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*  
Pr. NITASSI Sophia

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

### **JUIN 2017**

Pr. ABBI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

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

### **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 \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-orthopédie

\* Enseignants Militaires

Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
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 Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIE NE 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

\* Enseignants Militaires

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS/Prs. HABILITES

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. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

*Mise à jour le 11/06/2020*

***KHALED Abdellah***

***Chef du Service des Ressources Humaines***

***FMPR***

\* Enseignants Militaires



---

# *Dédicaces*

---



## **A ALLAH**

*Le tout puissant, le Miséricordieux; ainsi qu'a son prophète  
Mohamed, paix et salut sur lui.*

*Par la grâce et la bonté de Dieu qui a toujours guidé nos pas et qui  
nous a donné la chance et la force d'étudier et d'en arriver là.*

*Je dédie cette thèse ...*

À

*FEU SA MAJESTE LE ROI HASSAN II*



*Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde*

**À**

***SA MAJESTE LE ROI MOHAMED VI***

***Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces  
Armées Royales.***

***Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale***



***Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume***

**À**  
**SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE**  
**HERITIER MOULAY EL HASSAN**



*Que Dieu le garde*

**À**  
**SON ALTESSE ROYALE**  
**LE PRINCE MOULAY RACHID**



*Que Dieu le protège*

***À TOUTE LA FAMILLE ROYALE***



**A**

***Monsieur le Médecin Général de Brigade  
Mohammed ABBAR  
Inspecteur du Service Santé***

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



**A**

***Monsieur le Médecin Général de Brigade  
El Mehdi ZBIR  
Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instructions Mohamed V  
– Rabat***

*En témoignage de notre grand respect  
Et notre profonde considération et sincère admiration*



**A**

***Monsieur le Médecin Colonel Major***

***Taoufiq AMEZIANE***

***Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire***

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération.*



**A**

***Monsieur le Général de Corps d'Armée***

***Abdelfattah LOUARAK***

***Inspecteur Général des Forces Armées Royales***

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*



**A**

***Monsieur le Médecin Colonel Major***

***Elbaaj Mohammed***

***Directeur de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail - Meknes***

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*



**A**

***Monsieur le Médecin Général de Brigade***

***BOULAHYA Abdellatif***

***Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne – Marrakech***

*En témoignant de notre grand respect et notre profonde  
considération*



**A**

***Monsieur le Colonel Major ABDERRAZAK SABIR***

***Médecin Chef DE 3eme Hôpital de Laayoune***

***En témoignant de notre grand respect et notre profonde  
considération***

***A ceux qui me sont les plus chers***

***A ceux qui ont toujours cru en moi***

***A ceux qui m'ont toujours encouragé***

***Je dédie cette thèse à :***

*À mes chers parents,*

*À mon très cher père, ce grand homme au regard austère et au charisme indiscutable, qui a su au fil des années m'inculquer les valeurs et la discipline qui m'ont guidé au travers de ce long fleuve loin d'être tranquille qu'est la vie en général et les études médicales en particulier, je te dédie cet humble travail. Puisse-t-il être à la hauteur des attentes que tu as placées en moi. Je t'aime.*

*À ma très chère mère, cette femme de force, de courage et de caractère, mais aussi de tendresse, de douceur et d'encouragement. Merci d'avoir toujours été là pour moi, pour nous. Merci d'avoir su me pardonner mes manquements à ton égard et d'avoir toujours réussi à m'ouvrir tes bras. Je te dédie ce modeste travail. J'espère que tu l'apprécieras à sa juste valeur. Je t'aime.*

*À mes chers frère et sœur,*

*À toi, Karim, mon « jumal » comme tu aimes te définir, merci pour ces années de complicité infinie où tu m'en as fait voir des vertes et des pas mûres... et réciproquement. Je sais qu'on ne s'est pas toujours entendus sur tout, et je ne compte plus nos prises de bec, mais je sais que toi et moi, c'est à la vie à la mort. Je t'aime. No homo. Au fait, accepte ce travail, je ne te demande pas ton avis.*

*À toi, Lamiae, ma petite sœur adorée, mon autre « p'tit frère » comme j'aime souvent t'intituler, je t'ai vue grandir de ton stade larvaire au stade de chrysalide dans lequel tu es maintenant, j'attends avec impatience le jour où je pourrai enfin te voir déployer les ailes du papillon que tu deviendras. D'ici-là, sache que tu pourras toujours compter sur mon soutien. Je t'aime. Et comme j'ai dit à l'autre au-dessus, accepte ce travail, c'est un ordre !*

***À ma tante Rahma,***

*Toi qui a su rester à une heure où d'autres se seraient enfuis, j'espère qu'un jour tu pourras lire cette thèse toi aussi, et que tu y trouveras l'expression de mon infinie gratitude à ton égard. Je t'aime.*

***À la mémoire de mes grands-parents paternels,***

*Vous n'êtes plus là, mais votre héritage perdure. Puissiez-vous trouver le repos et veiller sur nous de là où vous êtes. Je vous dédie ce travail.*

***À mes grands-parents maternels,***

*À toi mon Dadda, puits de sagesse infinie à la plume inépuisable et au verbe intarissable, je te remercie d'avoir été mon modèle linguistique et de m'avoir permis de m'élever au niveau auquel je suis actuellement. Je te dédie ce travail.*

*À toi ma Nanna, notre immense source d'affection et de bienveillance, je te suis infiniment redevable pour toute la gentillesse et la patience dont tu as su faire preuve à notre égard. Ce travail est pour toi.*

***À ma grande famille,***

***À mes oncles Ali et Jamal, ainsi qu'à leurs femmes Amal et Sara, je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi et continuez de faire pour moi. Je vous suis infiniment redevable. Acceptez ce modeste travail comme un gage du profond respect que je vous porte.***

***À mes tantes Aziza, Zahra, Fouzia, Mariam ainsi qu'à toi Kadi, je vous suis redevable pour tous ces souvenirs, tous ces moments passés ensemble dans la joie et la bonne humeur, toutes ces fêtes, ces vacances et ces évènements que l'on a passés ensemble. Je vous livre le fruit de mes efforts, j'espère que vous le trouverez à la hauteur de vos attentes.***

***À mes cousins Jaoued, Mounir, Saad et le petit Ismail, et à mes cousines Sofia, Sara, Yasmine, Salma et la petite Meryem, je vous témoigne là de ma gratitude quant à votre présence dans ma vie et l'empreinte que vous y laissez. Je vous dédie ce modeste travail.***

*À mes grands amis Hicham et Ilias, mes frères d'armes tout au long de ce périlleux parcours qu'auront été nos études, il y a tant à dire mais si peu de temps (et de place) pour le faire. Je vous dédie ce travail. Qu'il s'ajoute à vos propres thèses comme témoin de notre crédo « la médecine, c'est des statistiques ».*

*À mes amis, Ali, Ayoub, Aya, Soumya et Naila, je vous remercie pour tous les bons moments passés ensemble à rire, à étudier et à manger. Je prie pour que notre amitié reste sincère et pérenne. Je vous dédie ce travail.*

*À mes amis Mohammed, Salah et Mourtada, notre amitié a débuté sur les bancs de la faculté, mais s'est considérablement renforcée à Tanger. Merci pour tous ces bons souvenirs et ces longues journées de fou rire. Je vous dédie ce travail.*

*À mes grandes amies, **Aïcha et Rim**, pour qui je n'ai pas de mots pour exprimer l'infinie gratitude pour ce qu'elles ont permis. Je ne saurais que ni qui complimenter. Rim pour ta générosité, ta gentillesse, ton entêtement et ton don d'organisatrice d'évènements en tout genre qui nous a beaucoup aidés en des temps d'incertitude. Aïcha, pour tes valeurs, ta justice, tes conseils et ta cuisine qui nous a sauvés maintes et maintes fois de la faim et des mauvais plats... Je vous dédie ce modeste travail. J'ai encore tant à dire qu'il me faudrait toute une thèse pour vous remercier. Pour tout ce que vous avez fait, et tout ce que vous ferez encore, je vous aime.*

*À mes meilleurs amis, **Amine et Jamal**, vous qui ne m'avez jamais laissé tomber et qui m'ont toujours supporté dans mes entreprises, même les plus improbables. Je vous rejoins enfin dans ce panthéon des doctorants en médecine. J'espère pouvoir vous faire honneur et que notre amitié soit éternelle. Je vous offre cette thèse.*

*À mes amis Mouad, Mouad, Alaa et Achraf, ainsi qu'à leurs femmes, Sara, Nada, Abir et Jihane, merci pour toutes ces années où la distance ne nous a pas éloignés et le travail ne nous a pas séparés. Merci d'avoir gardé le contact et d'avoir laissé notre amitié intacte. Je vous dédie cette thèse.*

*À mes amis Kamal, Ismail, Mossab, Hamza, Ayoub, Walid, Oualid ainsi que l'ensemble des Officiers Médecins de la promotion 2010 de l'ERSSM, je vous rejoins enfin. Merci de m'avoir soutenu et d'avoir partagé tous les bons et les moins bons moments avec moi. Je vous suis éternellement redevable. Je vous dédie ce travail.*

*À mes amis Sami, Souad, Alaeddine, Chihab, Imane, Chaimae, Meryem ainsi que l'ensemble de mes juniors au sein de l'ERSSM avec qui j'ai eu l'honneur et le plaisir de travailler durant cette année si singulière. J'espère que notre amitié sera longue et placée sous le sceau de la bonne fortune. Je vous dédie ce travail.*

*Enfin, à toutes celles et ceux que j'ai pu omettre et qui, par leur présence, ou leur absence, à un moment ou à un autre de ma vie, ont fait que je sois aujourd'hui, par le bon concours de Maître Destin, en train de présenter ma soutenance publiquement, je vous dédie cette thèse et vous remercie infiniment.*



---

# *Remerciements*

---



*À notre Maître et Président de jury*  
*Monsieur le Professeur MIMOUN ZOUHDI*  
*Professeur de Microbiologie*

*En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur, nous avons eu la chance et le privilège d'avoir fait part de vos étudiants et de profiter de votre enseignement de qualité et de votre sagesse.*

*Que ce travail, cher Maître, soit un témoignage de notre profonde gratitude.*

***À notre Maître et Rapporteur de thèse***

***Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel RACHID ABI***

***Professeur de Microbiologie***

*Pour vos conseils judicieux, pour les efforts que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré.*

*Pour votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les étapes de ce travail.*

*Nous avons apprécié votre gentillesse inégalée et nous vous remercions pour vos efforts inlassables.*

*Veillez accepter, cher Maître, ma profonde reconnaissance.*

*À notre Maître et Juge de thèse*

*Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel JAMAL FATIHI*

*Professeur de Médecine Interne*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites de siéger  
parmi notre jury de thèse.*

*Nous portons une grande considération tant pour votre extrême gentillesse  
que pour vos qualités professionnelles.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect et de  
notre sincère reconnaissance.*

*À notre Maître et Juge de thèse*

*Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel YASSINE SEKHSOUKH*

*Professeur de Microbiologie*

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury.*

*Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.*

*Permettez-nous, cher Maître, de vous présenter dans ce travail, le témoignage de notre grand respect.*



---

## ***Liste des abréviations***

---



## Abréviations

<b><math>\alpha</math>-CoV</b>	: Alphacoronavirus
<b><math>\beta</math>-CoV</b>	: Betacoronavirus
<b><math>\gamma</math>-CoV</b>	: Gammacoronavirus
<b><math>\delta</math>-CoV</b>	: Deltacoronavirus
<b><math>\kappa</math></b>	: Facteur de dispersion
<b>Ac</b>	: Anticorps
<b>ACDC</b>	: Africa Centres for Disease Control and Prevention
<b>ACE2</b>	: Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
<b>Ag</b>	: Antigène
<b>AG</b>	: Appareil de Golgi
<b>APN</b>	: Aminopeptidase N
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>AU</b>	: Unité Arbitraire
<b>AuNP</b>	: Nanoparticules d'or
<b>C.O.</b>	: Cut-off ou seuil
<b>CDC</b>	: Centres for Disease Control and Prevention
<b>CEPI</b>	: Coalition for Epidemic Preparedness Innovations
<b>CFR</b>	: Case Fatality Rate, Taux de létalité
<b>cGAS</b>	: Cyclic GMP-AMP Synthase
<b>CLIA</b>	: Chemiluminescence Immunoassay
<b>CMIA</b>	: Chemiluminescent Microparticle Immunoassay
<b>COI</b>	: Cut-off Index ou indice de seuil
<b>COVAX</b>	: COVID-19 Vaccines Global Access Facility
<b>COVID-19</b>	: Maladie à Coronavirus 2019
<b>Cryo-EM</b>	: Cryogenic Electron Microscopy
<b>DPP4</b>	: Dipeptidyl peptidase-4

<b>ECLIA</b>	: Electrochemiluminescence Immunoassay
<b>ELISA</b>	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
<b>EPI</b>	: Équipement de protection individuelle
<b>ExoN</b>	: Exoribonucléase
<b>GS-5734</b>	: Remdesivir
<b>GSCF</b>	: Granulocyte Colony-Stimulating Factor
<b>hACE2</b>	: Human Angiotensin-Converting Enzyme 2
<b>HCoV</b>	: Coronavirus Humain
<b>HGF</b>	: Hepatocyte Growth Factor
<b>HR1</b>	: Heptad Repeat 1
<b>HR2</b>	: Heptad Repeat 2
<b>IC</b>	: Intervalle de confiance
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>	: Interféron alpha
<b>IFN-<math>\beta</math></b>	: Interféron bêta
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: Interféron gamma
<b>IFR</b>	: Infection Fatality Rate, taux de mortalité liée à l'infection
<b>IgA</b>	: Immunoglobuline A
<b>IgG</b>	: Immunoglobuline G
<b>IgM</b>	: Immunoglobuline M
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>IN</b>	: Intégrase
<b>IP-10</b>	: 10 kD Interferon-gamma-induced Protein
<b>IQR</b>	: Écart interquartile
<b>IRF3</b>	: Interferon Regulatory Factor 3
<b>LFA</b>	: Lateral Flow Assay
<b>LFI</b>	: Lateral Flow Immunoassay
<b>MAVS</b>	: Mitochondrial Antiviral-Signalling
<b>MCP-1</b>	: Monocyte Chemoattractant Protein-1

<b>MCSF</b>	: Macrophage Colony-Stimulating Factor
<b>MDA5</b>	: Melanoma Differentiation-Associated gene 5
<b>MERS</b>	: Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient
<b>MERS-CoV</b>	: Coronavirus lié au Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient
<b>MIP-1<math>\alpha</math></b>	: Macrophage Inflammatory Protein 1- $\alpha$
<b>mL</b>	: Millilitre
<b>MyD88</b>	: Myeloid Differentiation primary response 88
<b>N-IgG</b>	: Immunoglobuline G dirigée contre la protéine de nucléocapside N
<b>N-IgM</b>	: Immunoglobuline M dirigée contre la protéine de nucléocapside N
<b>NCID</b>	: National Center for Infectious Diseases
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	: Nuclear Factor- $\kappa$ B
<b>NSP</b>	: Protéines non structurales
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la Santé
<b>ORF1a/b</b>	: Open Reading Frame 1a/b
<b>PAMP</b>	: Pathogen-Associated Molecular Pattern
<b>PCR</b>	: Polymerase Chain Reaction
<b>PHPC</b>	: Public Health Preparedness Clinic
<b>pp1a</b>	: Polyprotéine 1a
<b>pp1ab</b>	: Polyprotéine 1ab
<b>PRFI</b>	: Pays à revenu faible ou intermédiaire
<b>Protéine E</b>	: Protéine d'enveloppe
<b>Protéine M</b>	: Protéine de matrice
<b>Protéine N</b>	: Protéine de nucléocapside
<b>Protéine S</b>	: Protéine de pointe (spike)
<b>PRR</b>	: Pattern Recognition Receptor
<b>qRT-PCR</b>	: Quantitative Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
<b>r</b>	: Coefficient de corrélation de Pearson
<b>r<sup>2</sup></b>	: Coefficient de détermination

<b>R<sub>0</sub></b>	: Nombre de reproduction de base ou taux de reproduction de base
<b>RBD</b>	: Receptor-Binding Domain
<b>RE</b>	: Réticulum endoplasmique
<b>RIG-I</b>	: Retinoic-acid Inducible Gene I
<b>RNA</b>	: Acide ribonucléique
<b>R<sub>t</sub></b>	: Taux de reproduction effectif
<b>RT-PCR</b>	: Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
<b>RTC</b>	: Complexe réplication-transcription
<b>S-IgM</b>	: Immunoglobuline M dirigée contre la protéine de pointe S
<b>S-IgG</b>	: Immunoglobuline G dirigée contre la protéine de pointe S
<b>S1</b>	: Sous-unité 1 de la protéine S
<b>S2</b>	: Sous-unité 2 de la protéine S
<b>SARS-CoV</b>	: Coronavirus lié au Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
<b>SARS-CoV-2</b>	: Coronavirus lié au Syndrome Respiratoire Aigu Sévère -2
<b>SDRA</b>	: Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu
<b>SRAS</b>	: Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
<b>ssRNA</b>	: Acide ribonucléique simple brin
<b>STING</b>	: Stimulator of Interferon Genes
<b>TLR</b>	: Toll-like Receptor
<b>TMPRSS2</b>	: Transmembrane protease serine 2
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tumor Necrosis Factor- $\alpha$
<b>TRIF</b>	: TIR-domain-containing adaptor protein inducing IFN- $\beta$
<b>USI</b>	: Unité de Soins Intensifs
<b>VIH-1</b>	: Virus de l'Immunodéficience Humaine 1
<b>VPN</b>	: Valeur Prédictive Négative
<b>VPP</b>	: Valeur Prédictive Positive
<b>WHCV</b>	: Wuhan-Hu-1 coronavirus



---

## *Liste des illustrations*

---



## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Facteurs viraux et de l'hôte influençant la pathogenèse du SARS-CoV-2 .....	5
<b>Figure 2</b> : Répartition par âge des cas de COVID-19 en Chine, en Corée, en Italie et en Allemagne .....	9
<b>Figure 3</b> : Incidence hebdomadaire spécifique à l'âge (nombre de cas/100 000 habitants) de COVID 19 en Allemagne, semaine 10-34/2020 .....	9
<b>Figure 4</b> : Décès hebdomadaires de mai 2018 à 2020 en Allemagne et dans deux régions de celle-ci.....	14
<b>Figure 5</b> : Covid-19, Evolution quotidienne des cas confirmés entre le 02 mars et le 02 aout 2020, Maroc.....	16
<b>Figure 6</b> : Covid-19, Evolution hebdomadaire des cas confirmés, Maroc,2020.....	17
<b>Figure 7</b> : Covid-19, Evolution du nombre de cas cumulé par région entre la semaine 25 (15-21/06/2020) et la semaine 31 (27/07-02/08/2020).....	17
<b>Figure 8</b> : Covid-19, Incidence hebdomadaire par province, entre les semaines 26 (22-28/06/2020) et 31 (27/07 au 02/08/2020) 2020, Maroc.....	18
<b>Figure 9</b> : COVID-19, Evolution quotidienne des cas actifs et du total des guérisons COVID-19 au Maroc entre le 02/03/2020 et le 02/08/2020 .....	19
<b>Figure 10</b> : Covid-19, Cas graves (sévères et critiques) en cours de prise en charge dans les services de réanimation, Maroc, 15/06 au 02/08/2020.....	20
<b>Figure 11</b> : Covid-19, Nombre de décès hebdomadaires au Maroc .....	20
<b>Figure 12</b> : COVID-19, Maroc, Tests diagnostiques réalisés et taux de positivité.....	21
<b>Figure 13</b> : Représentation schématique de l'organisation du génome et des domaines fonctionnels de la protéine S pour le SARS-CoV et le MERS-CoV.....	23
<b>Figure 14</b> : Composition du génome et arbre phylogénétique du SARS-CoV-2.....	24
<b>Figure 15</b> : Taux de séropositivité des réponses des anticorps IgM et IgG spécifiques des protéines N et S chez les patients hors USI après l'apparition des symptômes .....	37
<b>Figure 16</b> : Cinétique des anticorps IgM et IgG spécifiques aux protéines N et S chez les patients hors USI et chez les patients en USI .....	38

<b>Figure 17</b> : Corrélation entre les variations des taux d'IgM et d'IgG spécifiques aux protéines N et S et la variation de la CRP chez les patients non hospitalisés en unité de soins intensifs .....	39
<b>Figure 18</b> : Lectures quantitatives et binaires dans les tests sérologiques .....	42
<b>Figure 19</b> : Illustration schématique du test rapide de détection des anticorps IgM-IgG combinés contre le SARS-CoV-2 .....	44
<b>Figure 20</b> : Photo représentative des différents résultats d'analyse sanguine des patients .....	46
<b>Figure 21</b> : Résultats des tests sérologiques SARS-CoV-2 examinés .....	48
<b>Figure 22</b> : Corrélation entre les tests sérologiques SARS-CoV-2 .....	53
<b>Figure 23</b> : Cinétique des anticorps exprimée en variation par rapport à la référence ou à la sensibilité à la semaine 0, 1, 2 et 3 après la positivité de la RT-PCR COVID-19 .....	55
<b>Figure 24</b> : Taux d'IgG positifs pour le SARS-CoV-2 depuis l'apparition des symptômes ....	58
<b>Figure 25</b> : Suivi longitudinal des signes cliniques, de la réplication virale et de la réponse immunitaire chez les macaques rhésus infectés par le SARS-CoV-2 .....	62
<b>Figure 26</b> : Arbre de transmission de la COVID-19.....	69
<b>Figure 27</b> : Période d'incubation, durée des symptômes et durée d'hospitalisation des cas de COVID-19 au Singapour, du 14 janvier au 26 février 2020 .....	70
<b>Figure 28</b> : Lésions de type engelure sur le pied gauche d'un patient .....	72
<b>Figure 29</b> : Type 1 de lésions à type d'engelure .....	73
<b>Figure 30</b> : Type 2 de lésions à type d'engelure .....	74
<b>Figure 31</b> : Lésions acrales à type d'engelure .....	75
<b>Figure 32</b> : Régions acrales érythémato-œdémateuses avec quelques vésicules ou pustules..	75
<b>Figure 33</b> : Le marché mondial du vaccin contre la COVID-19.....	90
<b>Figure 34</b> : Scénarios évolutifs pour le développement et la demande mondiale de vaccins contre la COVID-19 .....	93

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Classification des sept coronavirus humains et leur date d'identification .....	4
<b>Tableau 2</b> : Quelques indicateurs épidémiologie du SARS-CoV-2 .....	8
<b>Tableau 3</b> : Taux de létalité par intervalle d'âge dans différents pays et modèles pour les taux de mortalité liée à l'infection .....	11
<b>Tableau 4</b> : Cas d'infection, séroprévalence et taux d'attaque par le SARS-CoV-2 dans différents pays .....	12
<b>Tableau 5</b> : Taux de séropositivité (en %) .....	37
<b>Tableau 6</b> : Informations détaillées sur les tests sérologiques du SARS-CoV-2 .....	49
<b>Tableau 7</b> : Positivité, spécificité, VPN et VPP des tests sérologiques SARS-CoV-2 examinés .....	52
<b>Tableau 8</b> : Comparaison entre les résultats de la RT-PCR du SARS-CoV-2 et les résultats du LFI .....	66
<b>Tableau 9</b> : Résumé des mesures prises pour la COVID-19 au Singapour (en date du 10 mars 2020) .....	71
<b>Tableau 10</b> : Synthèse des patients présentant un trouble inattendu associé à la COVID-19	78



---

# *Sommaire*

---



<b>Introduction</b> .....	1
<b>Première Partie : Rappels théoriques</b> .....	3
I. Origine et transmission du SARS-CoV-2.....	4
1. Épidémiologie : réservoir et transmission .....	6
a. Nombre de reproduction de base $R_0$ , incubation et dispersion.....	7
b. Distribution des cas selon l'âge .....	8
c. Transmission dans les établissements de soins.....	10
d. Spectre clinique, gravité de la maladie et pronostic à long terme .....	10
e. Le SARS-CoV-2 à quel point est-il mortel ?.....	11
f. Propagation du SARS-CoV-2 et taux d'attaque lors de la première vague .....	15
g. Parenthèse épidémiologique concernant le Maroc .....	15
2. Structure du génome et principaux facteurs viraux .....	22
3. Réplication des coronavirus et pathogénèse.....	25
II. Caractéristiques cliniques.....	27
1. Critères diagnostiques .....	27
2. Symptomatologie clinique.....	28
3. Complications et répercussions cliniques.....	29
III. Réponse immunitaire de l'hôte et immunopathologie.....	30
<b>Deuxième Partie : Place de la sérologie dans l'infection liée au SARS-CoV-2</b> .....	31
I. Problématique .....	32
II. Infectiosité et réponse immunitaire au SARS-CoV-2.....	34
1. Infectiosité virale .....	34
2. Réponse immunitaire à la maladie COVID-19 et cinétique des anticorps.....	34
3. Réponse des anticorps COVID-19 : pathogènes ou protecteurs ?.....	39
III. Principales techniques actuellement utilisées pour la détection des marqueurs sérologiques .....	41

1. Méthodes sérologiques binaires : exemple du test rapide de détection des anticorps IgG-IgM combinés SARS-CoV-2 par Jiangsu Medomics Medical Technologies.....	43
2. Méthodes sérologiques quantitatives .....	46
a. Comparatif des performances de cinq tests utilisant les méthodes CLIA, ECLIA et ELISA .....	46
b. Performances du test Abbott SARS-CoV-2 IgG .....	56
IV. Stratégies de test : idéal contre réalité .....	59
V. Comment les pays peuvent-ils aller de l'avant ?.....	60
VI. Place de la sérologie dans la gestion de l'infection au SARS-CoV-2.....	61
1. Triage des personnes symptomatiques dans les services d'urgences .....	64
2. Triage rapide des personnes symptomatiques dans un cadre communautaire .....	67
3. Tester tous les contacts des personnes COVID-19-positives .....	68
4. Diagnostic de la maladie chez des individus présentant des troubles potentiellement dus à une infection antérieure non documentée au SARS-CoV-2.....	72
5. Analyse situationnelle et surveillance.....	79
VII. Dans quels cas les tests sérologiques ne sont-ils pas recommandés? .....	80
1. Tester la population générale.....	80
2. Tester pour permettre aux travailleurs de santé de reprendre le travail .....	81
3. Tester les patients pour la sortie de l'hôpital.....	83
VIII. Actualités thérapeutiques et préventives .....	84
1. Contrôle et prévention de la COVID-19 .....	84
2. Options thérapeutiques actuellement disponible pour la COVID-19 .....	86
IX. Perspectives : la vaccination .....	90
<b>Conclusion</b> .....	95
<b>Résumés</b> .....	98
<b>Références</b> .....	102



# ***Introduction***



La COVID-19 est une maladie hautement pathogène et transmissible, causée par un coronavirus de la famille des bêta-coronavirus appelé Coronavirus-2 du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SARS-CoV-2) [1], [2]. La COVID-19, originaire de Wuhan, en Chine, est considérée comme la continuation des précédentes épidémies de coronavirus (CoV), à savoir le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS) et le Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient (MERS) qui sont apparus en 2003 et 2012, respectivement[1], [2]. En raison de la similarité du SARS-CoV-2 avec le SARS-CoV et d'autres coronavirus de chauves-souris, ces dernières ont été suggérées comme source possible de son origine[1], [3]. De plus, une précédente affirmation selon laquelle le pangolin pourrait être une source intermédiaire de transmission de la chauve-souris à l'homme a été discréditée par la suite [1], [4], [5]. Les données produites ont indiqué que le SARS-CoV-2 est hautement transmissible et peut infecter les deux poumons avec des symptômes cliniques atypiques, entraînant soit un faux diagnostic, soit une absence de diagnostic[3]. Ces facteurs pourraient faire partie des raisons possibles de la propagation inéluctable du SARS-CoV-2 et des taux élevés de mortalité et de morbidité qui s'y associent.

La COVID-19 a une transmission interhumaine par inhalation ou par contact avec des gouttelettes respiratoires de personnes infectées. Le délai entre l'infection et la manifestation des symptômes varie de 2 à 14 jours[1], [4]. Les manifestations cliniques représentent un large spectre de maladies allant de manifestations respiratoires légères à un syndrome respiratoire grave ; il s'agit d'une maladie de type grippal avec une symptomatologie respiratoire basse, une anosmie, une agueusie, ainsi que des symptômes gastro-intestinaux graves. Bien que la COVID-19 soit bénigne dans la plupart des cas, elle peut néanmoins constituer une maladie mortelle en développant une pneumonie grave, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), une forte fièvre, des maux de tête et une défaillance multi-viscérale[1], [6]. Dans cette étude, nous nous sommes penchés sur la place de la sérologie dans la gestion de l'infection liée au SARS-CoV-2, malgré les problématiques que soulèvent la prise en charge d'un nouveau virus, avec très peu de données sur la cinétique des anticorps chez les malades et des études sur le terrain concernant les performances des nouveaux kits à un stade encore trop précoce pour pouvoir les exploiter. Nous avons également examiné les actualités thérapeutiques, la sensibilité à la maladie et les réponses immunologiques qui pourraient jouer un rôle dans la prévention et l'éradication de l'infection par le SARS-CoV-2, avant de conclure par un épilogue sur la place de la vaccination dans la gestion de cette pandémie.



---

***Première Partie :***  
***Rappels théoriques***

---



## I. Origine et transmission du SARS-CoV-2

Les Coronavirus, en plus d'infecter la majorité des espèces animales, sont des virus qui peuvent également contaminer l'être Humain.[7] Ils font partie de la famille des *Coronaviridae*. Celle-ci se subdivise en deux sous-familles, les *Torovirinae* et les *Coronavirinae*. Cette dernière comprend elle-même quatre genres : *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, ainsi que *Deltacoronavirus*, le second regroupant lui-même quatre clades (A, B, C et D). Les coronavirus humains (HCoV) appartiennent aux genres *Alphacoronavirus* et *Betacoronavirus* (Tableau 1).[8], [9]

Tableau 1: Classification des sept coronavirus humains et leur date d'identification[7]

Alphacoronavirus	Betacoronavirus	
HCoV-229E (1966) HCoV-NL63 (2004)	Clade A	HCoV-OC43 (1967) HCoV-HKU1 (2005)
	Clade B	SARS-CoV (2003) SARS-CoV-2 (2019)
	Clade C	MERS-CoV (2012)

HCoV : coronavirus humains ; SARS : severe acute respiratory syndrome; MERS : Middle East respiratory syndrome.

Le SARS-CoV-2 est un  $\beta$ -coronavirus, qui est un virus à ARN positif enveloppé non segmenté (sous-genre sarbecovirus, sous-famille des Orthocoronavirinae).[10] Les coronavirus (CoV) sont divisés en quatre genres, à savoir  $\alpha$ -/ $\beta$ -/ $\gamma$ -/ $\delta$ -CoV. Les  $\alpha$ - et  $\beta$ -CoV sont capables d'infecter les mammifères, tandis que  $\gamma$ - et  $\delta$ -CoV ont tendance à infecter les oiseaux. Auparavant, six coronavirus ont été identifiés comme des virus transmissibles à l'homme, parmi lesquels les Alphacoronavirus HCoV-229E et HCoV-NL63, et les Betacoronavirus HCoV-HKU1 et HCoV-OC43 à faible pathogénicité, qui provoquent des symptômes respiratoires légers semblables à ceux d'un simple rhume. Les deux autres Betacoronavirus connus, le SARS-CoV et le MERS-CoV, provoquent des infections des voies respiratoires graves et potentiellement mortelles.[11] Il a été constaté que la séquence du génome du SARS-CoV-2 était identique à 96,2 % à celle du CoV RaTG13 de la chauve-souris, alors qu'elle partage 79,5 % de son identité avec le SARS-CoV. Sur la base des résultats du séquençage du génome du virus et de l'analyse de son évolution, la chauve-souris a été suspectée d'être l'hôte naturel originel du virus, et le SARS-CoV-2 pourrait être transmis à l'Homme par les chauves-souris via des hôtes intermédiaires inconnus. Il est maintenant clair que le SARS-CoV-2 pourrait utiliser l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), le même récepteur que le SARS-CoV,[12] pour infecter les humains (Figure 1).

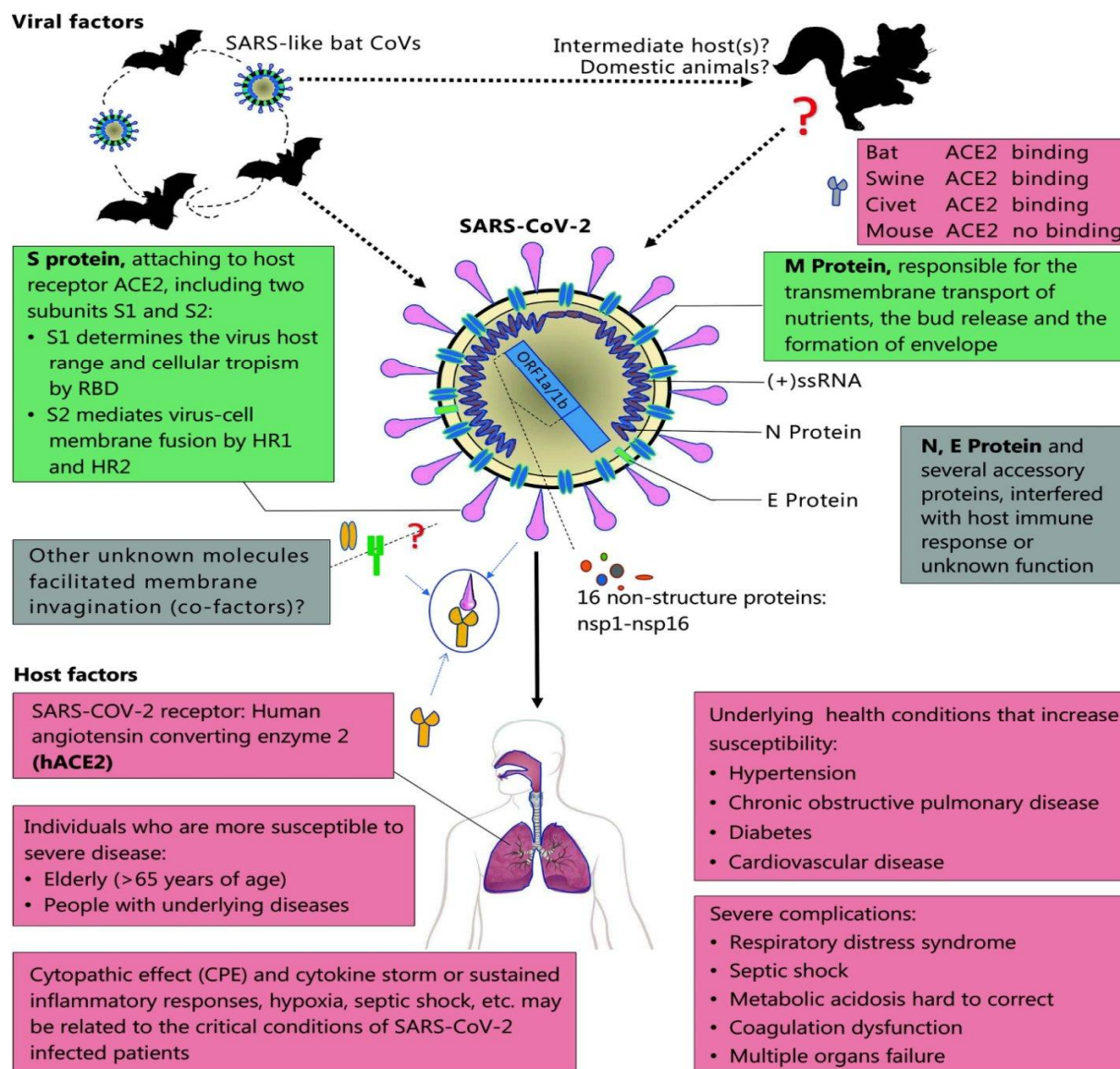


Figure 1: Facteurs viraux et de l'hôte influençant la pathogénèse du SARS-CoV-2[13]

Les chauves-souris sont le réservoir d'une grande variété de coronavirus, y compris les virus SARS-CoV-like. Le SARS-CoV-2 peut provenir de chauves-souris ou d'hôtes intermédiaires inconnus et traverser la barrière inter-espèces pour atteindre l'homme. Les interactions virus-hôte affectent l'entrée et la réplication des virus. Partie supérieure : Facteur viral. Le SARS-CoV-2 est un coronavirus à ARN simple brin enveloppé positif (ssRNA). Les deux tiers de l'ARN viral, principalement situé dans le premier ORF (ORF 1a/b), codent pour 16 protéines non structurales (NSP). Le reste du génome du virus code pour quatre protéines structurales essentielles, dont la glycoprotéine de pointe (S), la protéine d'enveloppe (E), la protéine de matrice (M) et la protéine de nucléocapside (N), ainsi que plusieurs protéines accessoires. La glycoprotéine S du SARS-CoV-2 se lie au récepteur des cellules hôtes, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), qui constitue une étape critique pour l'entrée du virus. Les molécules pouvant possiblement faciliter l'invagination membranaire pour permettre l'endocytose du SARS-CoV-2 ne sont pas encore connues. D'autres protéines virales pourraient contribuer à la pathogénèse. Les facteurs de l'hôte (partie inférieure) peuvent également influencer la sensibilité à l'infection et la progression de la maladie. Les personnes âgées et les personnes atteintes d'une maladie sous-jacente sont sensibles au SARS-CoV-2 et ont tendance à évoluer vers des états critiques. RBD, domaine de liaison aux récepteurs ; HR1, heptad repeats 1 ; HR2, heptad repeats 2.

## 1. Épidémiologie : réservoir et transmission

L'épidémie d'infection aiguë indéterminée des voies respiratoires a d'abord éclaté à Wuhan, en Chine, depuis le 12 décembre 2019, probablement liée à un marché de fruits de mer. Plusieurs études ont suggéré que la chauve-souris pourrait être le réservoir potentiel du SARS-CoV-2.[14], [15] Cependant, il n'y a à ce jour pas de preuve formelle que le SARS-CoV-2 provienne bien du marché de fruits de mer de Wuhan. Les chauves-souris sont plutôt le réservoir naturel d'une grande variété de coronavirus, y compris les virus SARS-Cov-like et MERS-CoV-like.[16]–[18] Lors du séquençage du génome du virus, le SARS-CoV-2 a été comparé dans son entièreté au génome du Bat CoV RaTG13 (coronavirus de chauve-souris) et a montré une similitude globale de 96,2%, [12] ce qui suggère que le coronavirus de chauve-souris et le SARS-CoV-2 humain pourraient partager le même ancêtre, bien que les chauves-souris ne soient pas disponibles à la vente sur ce marché des fruits de mer.[19] En outre, l'alignement des séquences de protéines et l'analyse phylogénétique [20] ont montré que des résidus de récepteur similaires ont été observés chez de nombreuses espèces, ce qui offre plus de possibilités d'hôtes intermédiaires alternatifs, tels que les tortues, le pangolin et les serpents.

La transmission interhumaine du SARS-CoV-2 se fait principalement entre membres de la famille, y compris les parents et les amis qui sont en contact étroit avec les patients ou les porteurs en incubation. On rapporte [21] que parmi les patients de non-résidents de Wuhan, 31,3 % se sont récemment rendus à Wuhan et 72,3 % étaient en contact avec des personnes habitant à Wuhan. La transmission entre travailleurs de la santé a intéressé 3,8 % des patients COVID-19, document publié par la Commission Nationale de la Santé de Chine à la date du 14 février 2020. En revanche, la transmission du SARS-CoV et du MERS-CoV serait principalement nosocomiale. L'infection des travailleurs de la santé dans 33 à 42 % des cas et la transmission entre patients (62 à 79 %) étaient les voies d'infection les plus courantes dans les cas de SARS-CoV et de MERS-CoV, respectivement.[22], [23] Le contact direct avec des animaux hôtes intermédiaires ou la consommation d'animaux sauvages était soupçonné d'être la principale voie de transmission du SARS-CoV-2. Cependant, la ou les sources et les modes de transmission du SARS-CoV-2 restent difficiles à déterminer.

Le SARS-CoV-2 se réplique principalement dans les voies respiratoires supérieures et inférieures. Une réplication a également été détectée dans le tractus gastro-intestinal, l'ARN viral pouvant être présent dans le sang périphérique des patients gravement malades. La transmission se fait principalement par des aérosols et des gouttelettes respiratoires.[24] La transmission par d'autres voies n'a pas été démontrée de manière convaincante, contrairement au SRAS.[25], [26]

L'un des facteurs de la forte infectiosité du CoV2-SARS est sa réplication dans les voies respiratoires supérieures. Contrairement au SRAS, le SARS-CoV-2 peut également être transmis par des personnes infectées asymptomatiques.[27], [28]

### **a. Nombre de reproduction de base $R_0$ , incubation et dispersion**

Le nombre de reproduction de base  $R_0$  peut être estimé par l'observation des chaînes d'infection, des foyers d'infection ou par la propagation dans une population. L'estimation consensuelle actuelle du  $R_0$  pour le SARS-CoV-2 se situe entre 2 et 3, des estimations plus élevées (jusqu'à 14,8) ont été rapportées pour des foyers uniques, en particulier celui du navire de croisière "Diamond Princess".[29]–[31]

L'hétérogénéité des estimations du  $R_0$  s'explique principalement par la forte variance interindividuelle de la probabilité de transmission à partir d'un seul cas. Le SARS-CoV-2 a montré une transmission très efficace dans plusieurs grands foyers, principalement dans les établissements de santé lors de la première vague à Wuhan. En revanche, les taux d'infection des ménages étaient faibles.[24] Entre-temps, des cas de super propagation ont également été signalés en dehors des établissements de santé, par exemple lors de rassemblements religieux.[32]

Cette variance peut être décrite par le facteur de dispersion  $\kappa$  (kappa). Plus le facteur  $\kappa$  est faible, plus la variance des taux de transmission interindividuelle est élevée (Tableau 2). Selon les estimations actuelles de  $R_0$  (2,5) et de  $\kappa$  (0,1), 60 % des infections ne seront pas transmises, tandis que 10 % des infections sont responsables de plus de 80 % des transmissions.[31]

**Tableau 2: Quelques indicateurs épidémiologie du SARS-CoV-2[33]**

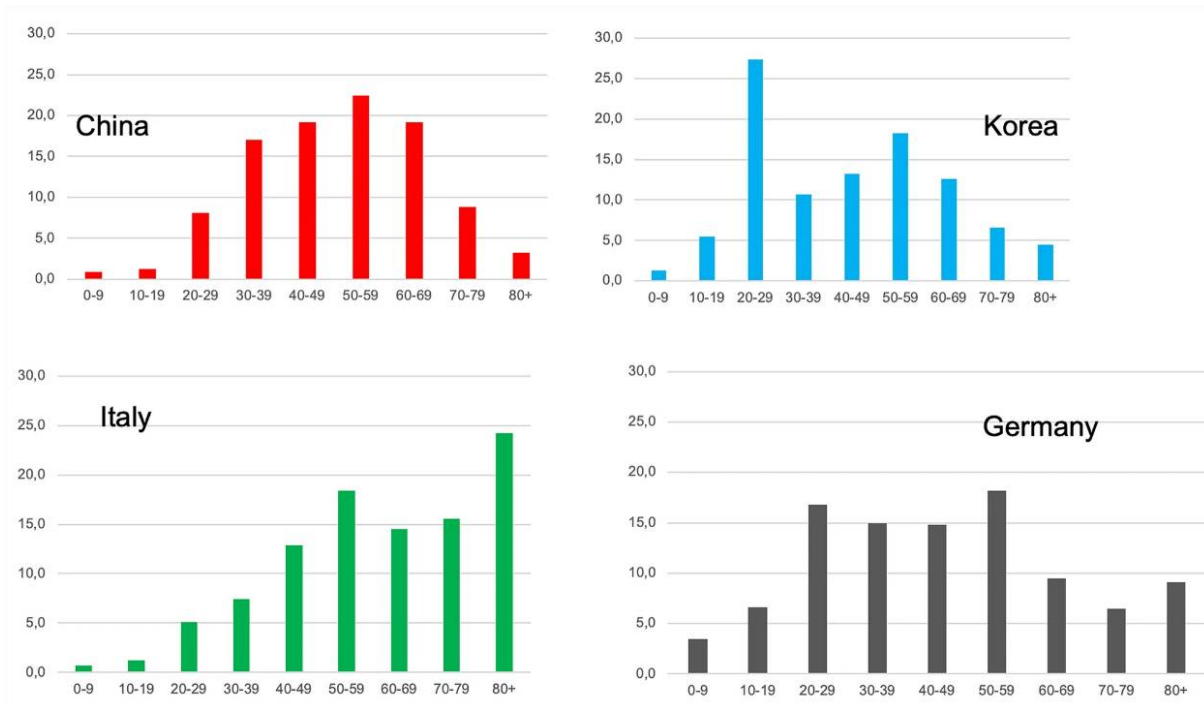
<b>Paramètre</b>	<b>Valeur</b>
<b>Nombre de reproduction de base <math>R_0</math></b>	2–3 (Consensus) Intervalle: 1.7–14.8
<b>Facteur de dispersion <math>\kappa</math></b>	0.1 (0.05–0.2)
<b>Période d'incubation</b>	Moyenne 5.7 jours, 99% des infections entre 2 à 14 jours
<b>Intervalle sériel</b>	4.0

Actuellement, les conditions conduisant à la superpropagation ne sont pas entièrement établies, en particulier le rôle des facteurs biologiques (la charge virale, parler à haute voix) ou sociaux (le nombre de contacts). Il est évident que la prévention des événements de superpropagation aura un impact important sur la transmission.

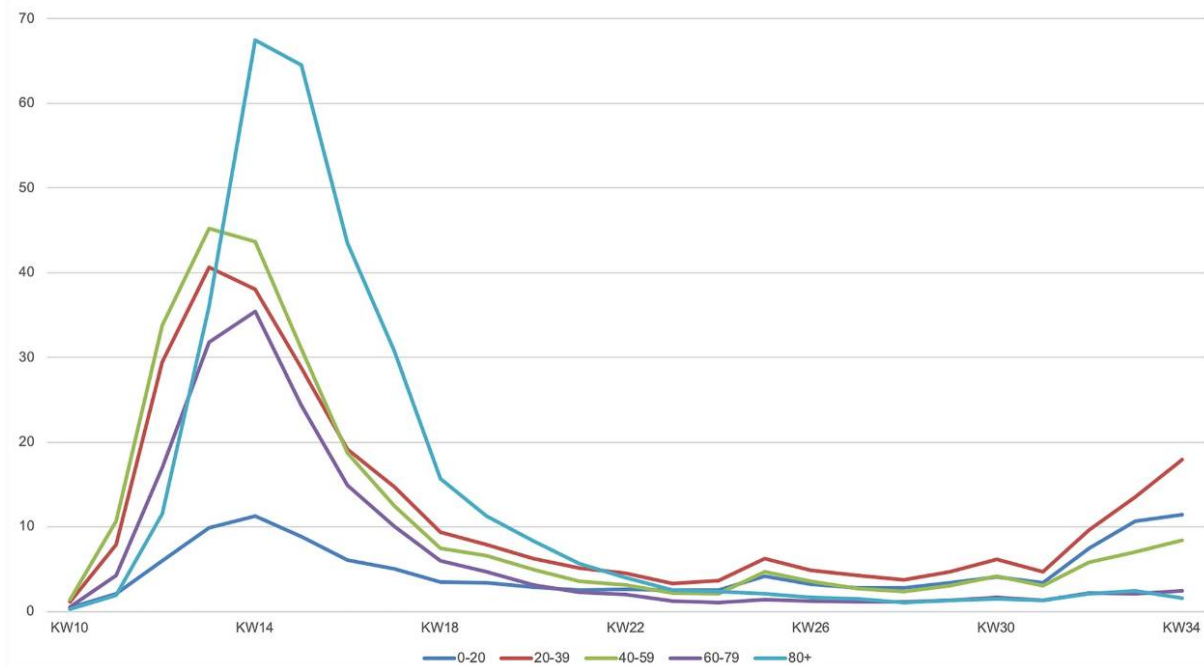
La période d'incubation médiane est de 5,7 jours, 99 % de toutes les infections se produisent entre le deuxième et le quatorzième jour.[34] La période de latence est probablement plus courte d'un jour.[34] L'intervalle sériel médian des infections a été initialement estimé à 7,6 jours, mais des observations ultérieures ont rapproché ce paramètre de 4 jours (Tableau 2).[30], [35], [36]

### **b. Distribution des cas selon l'âge**

Dans la plupart des pays, le nombre de cas est le plus élevé dans la tranche d'âge comprise entre 20 et 59 ans. Les épidémies en Chine, en Corée, en Italie et en Allemagne présentent des schémas différents (Figure 2). Dans tous les foyers, le nombre d'enfants infectés (0-9 ans) a été faible (Figure 2).[3]–[40] En Allemagne, les taux d'incidence par âge au cours de la première vague de l'épidémie montrent l'incidence initiale la plus élevée dans le groupe d'âge des plus de 80 ans et des incidences plus élevées chez les jeunes dans les stades ultérieurs de l'épidémie (Figure 3).[37]



**Figure 2: Répartition par âge des cas de COVID-19 en Chine, en Corée, en Italie et en Allemagne[33]**



**Figure 3: Incidence hebdomadaire spécifique à l'âge (nombre de cas/100 000 habitants) de COVID 19 en Allemagne, semaine 10-34/2020[33]**

### **c. Transmission dans les établissements de soins**

Les transmissions dans les établissements de soins, tant nosocomiales que chez le personnel de santé, ont été signalées pour la première fois au cours de la phase initiale de l'épidémie de Wuhan. Dans la plupart des milieux, l'infection des patients témoins était inconnue et la transmission était associée à des procédures d'urgence, par exemple l'intubation.[24]

Plus tard durant l'épidémie, la plupart des infections chez les travailleurs de la santé n'ont pas été classées comme étant associées aux soins, mais comme étant communautaires. Dans tous les cas, le taux d'infection du personnel de santé était de 2,7 % en Chine, 11 % en Italie et 5,8 % en Allemagne.[24], [37], [40] Dans les études séroépidémiologiques menées en Italie et en Espagne, la séroprévalence de l'infection par le SARS-CoV-2 parmi les travailleurs de la santé était environ deux fois plus élevée que celle des individus exerçant d'autres professions (Italie 5,3 % contre 2,8 %, Espagne 10,2 % contre 4,8 %, Royaume-Uni 11,7 % contre 5,3 %).[41]–[43] Heureusement, le nombre et le taux de cas graves et de complications sont en revanche faibles dans ce groupe.[24], [37], [40].

### **d. Spectre clinique, gravité de la maladie et pronostic à long terme**

L'infection par le SARS-CoV-2 présente un large spectre clinique allant d'une maladie asymptomatique, paucisymptomatique à une maladie modérée ou même grave avec défaillance multiviscérale.

Le taux d'infections asymptomatiques a été estimé à partir d'un suivi intensif dans les foyers régionaux et rétrospectivement dans des études de séroprévalence, avec des taux d'infections asymptomatiques allant de 27 à 40 %.[42]–[44] Dans l'ensemble, environ 90 % des infections sont non compliquées, paucisymptomatiques ou présentent des symptômes modérés n'entraînant pas d'hospitalisation.

L'âge avancé, l'hypertension, les maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques et l'immunodépression sont des facteurs de risque de maladies graves. Les taux d'hospitalisation varient entre 4 et 7 % dans les différentes populations. 25% des patients hospitalisés nécessitent des soins intensifs avec un taux élevé de transplantation d'organe (75% de ventilation invasive, 25% transplantation rénale).[45]–[48] [23,24,25,26].

L'issue à long terme, en particulier en cas de maladie pulmonaire grave et de défaillance multiviscérale, est inconnue. Des études visant à déterminer les tendances d'apparition des séquelles sont en cours.

### e. Le SARS-CoV-2 à quel point est-il mortel ?

Un paramètre crucial pour déterminer la gravité d'une pandémie est le taux de mortalité liée à l'infection (IFR). En raison du taux élevé d'infections non compliquées, les cas symptomatiques ne reflètent pas le nombre total d'infections. Ainsi, le taux de létalité (CFR) sera beaucoup plus élevé que l'IFR. Dans le cas de la COVID-19, les taux de létalité diffèrent considérablement d'un pays à l'autre, principalement en raison des stratégies de dépistage et de la répartition par âge de la population (Tableau 3, Tableau 4).

**Tableau 3: Taux de létalité par intervalle d'âge dans différents pays et modèles pour les taux de mortalité liée à l'infection[33]**

Âge (années)	Taux de létalité (%)					Taux de mortalité liée à l'infection (%)			
	Chine	Italie	Allemagne	Espagne	Corée du Sud*	India, USA**	ENE, Espagne	International (Imperial College)	France
<b>0-9</b>	0	0.1	0.01	0.3	0	ND	<0.01	0.0016	0.001
<b>10-19</b>	0.2	0	0.01	0.1	0	0.01	<0.01	0.0069	0.001
<b>20-29</b>	0.2	0.1	0.03	0.3	0	0.01	0.01	0.031	0.005
<b>30-39</b>	0.2	0.3	0.07	0.3	0.1	0.01	0.025	0.084	0.02
<b>40-49</b>	0.4	0.9	0.2	0.6	0.2	0.12	0.07	0.16	0.05
<b>50-59</b>	1.3	2.7	0.8	1.5	0.5	0.12	0.29	0.59	0.2
<b>60-69</b>	3.6	10.8	4.0	5.2	1.4	0.12	1.15	1.93	0.7
<b>70-79</b>	8.0	26.6	13.5	14.6	6.7	0.12	3.38	4.28	1.9
<b>80+</b>	14.8	34.6	26.4	21.8	21.0	?**	8.12	7.8	8.3
<b>Total</b>	2.3#	13.8	3.8	8.2	1.6	0.26**	0.83	0.657	0.5**

\*Taux de létalité, par un suivi intensif des contacts probablement proche du taux de mortalité liée à l'infection

\*\*Uniquement les personnes vivant en communauté, sont exclues les personnes vivant en institution

#Estimation avec 90 % de personnes encore hospitalisées, corrigée ensuite à 5,2%

Tableau 4: Cas d'infection, séroprévalence et taux d'attaque par le SARS-CoV-2 dans différents pays[33]

Pays	Chine (Hubei seulement)	Espagne	Italie	Allemagne	France (seul le modèle Français est appliqué[47])	Royaume-Uni
<b>Population (millions)</b>	57.20	46.94	60.36	83.02	66.99	66.65
<b>Prévalence (%)</b>						
<b>Nationale</b>	4	5.4	2.5	ND	ND	6.0
<b>Régionale</b>	Hubei 4 Hongkong 0	Madrid 11.5 Barcelone 6.8 Baléares 1.1 Asturies 1.4	Lombardie 7.5 Piémont 3.0 Toscane 1.0 Sicile 0.3	Bad Feilnbach 6 Gangelt 15.5	ND	Londres 13.0 Yorkshire 3.9 Sud-Ouest 2.8
<b>Cas estimés et taux d'attaque du SARS-CoV-2</b>						
<b>Cas recensés (8/2020)</b>	68,053	250,273	260,307	233,776	223,419	316,371
<b>Taux de létalité global (%)</b>	5.2	7.5	13.7	4.0	13.6	14.3
<b>Nombre de cas – limite inférieure estimée (millions)</b>	0.19	0.74	0.96	0.34	2.1	1.75
<b>Nombre de cas – limite supérieure estimée (millions)</b>	0.96	3.18	4.46	1.49	6.0	8.85
<b>Taux d'attaque (min-max) (%)</b>	0.33–1.68	1.57–6.78	1.51–7.39	0.42–1,80	3.3–9.3	2.6–13.1

Les enquêteurs de l'Imperial College de Londres ont d'abord établi un modèle mathématique pour estimer le taux de létalité et le taux de mortalité liée à l'infection selon l'âge à partir d'un nombre élevé de cas (Tableau 3 Tableau 4). D'autres estimations ont été basées sur des modèles connexes, des études de cohortes, des études nationales de séroprévalence et des épidémies, qui ont probablement été observées dans leur intégralité, par exemple en Corée du Sud (Tableau 3 Tableau 4).[39], [41], [46], [49], [50]

Il n'existe pas encore d'estimation unique de l'IFR, mais la plupart des modèles calculent ce paramètre entre 0,5 et 1 (Tableau 3 Tableau 4). Les deux modèles présentant les valeurs les plus faibles excluent en particulier un groupe ayant un taux de mortalité élevé, à savoir les personnes vivant en institution âgées de plus de 80 ans.[46], [49]

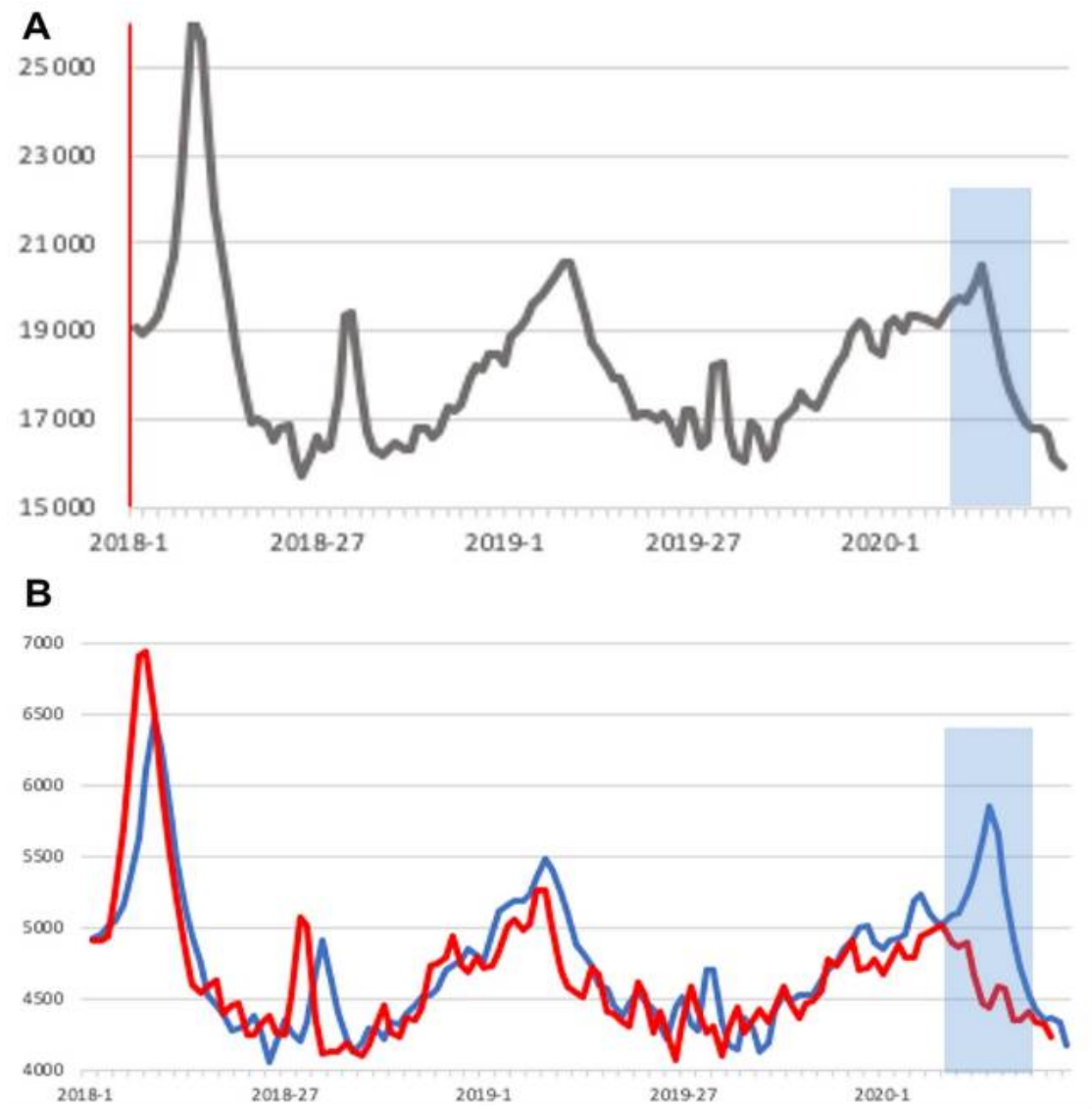
Les IFR n'ont pas été calculés pour les pandémies de grippe les plus graves du XXe siècle (1918, 1957, 1968), une comparaison directe n'est donc pas possible. Les taux de létalité (CFR) des pandémies entre 1918 ont été estimés par un groupe du CDC. Le CFR de la pandémie de grippe de 1918 est le plus élevé avec 2,04, suivi de 0,1-0,3 pour la grippe de 1957 et jusqu'à 0,05 pour la grippe de 1968.[51]

Toutes les estimations actuelles du CFR de la COVID-19 (sauf dans les pays dont les données sur la mortalité sont probablement incomplètes) sont plus élevées que le CFR de la grippe de 1918. En outre, la transplantation d'organes n'avait pas été largement établie à l'époque de ces pandémies. En prenant le taux de mortalité de 25 % des patients atteints de COVID-19 nécessitant une ventilation invasive, pour une comparaison directe des CFR, il faudrait multiplier le CFR de la COVID-19 par un facteur approprié (par exemple, 4).

Mais la gravité d'une pandémie ne dépend pas uniquement de l'IFR. La gravité dépend également de la répartition des décès selon l'âge et du taux d'attaque. Contrairement à la COVID-19, un taux de mortalité élevé chez les jeunes patients (20-49 ans) a été signalé pour la grippe de 1918 et le taux d'attaque avec des cas symptomatiques se situait entre 9 et 40 %, ce qui est plus élevé que pour presque toutes les épidémies nationales de COVID-19 jusqu'à présent (Tableau 4).[51]

La gravité d'une épidémie peut également être mesurée par la surmortalité. Une surmortalité due à la COVID-19 a été signalée dans plusieurs régions, par exemple dans 24

pays d'Europe, avec 185 000 décès supplémentaires au cours des 18 premières semaines de 2020.[52] Aucune surmortalité, mais un signal de mortalité COVID peut être observé dans les décès hebdomadaires en Allemagne : un signal faible pour l'Allemagne (Figure 4 a), un signal prononcé pour les deux États ayant l'incidence la plus élevée (Figure 4 b) et aucun signal pour les deux États ayant l'incidence la plus faible de SARS-CoV-2 (Figure 4 b).[53]



**Figure 4: Décès hebdomadaires de mai 2018 à 2020 en Allemagne et dans deux régions de celle-ci[33]**

Décès hebdomadaires de mai 2018 à 2020 en (a) Allemagne et dans deux régions (b) la Bavière plus le Bade-Wurtemberg combinés (ligne bleue) (c) le Mecklembourg-Poméranie occidentale plus la Saxe-Anhalt combinés (ligne rouge), ajustés à la taille de la population par un facteur 4,5 (décès hebdomadaires en moyenne sur 2 semaines. Période avec les décès dus à la COVID-19 grisée (semaines 8-20/20,209 décès).

## **f. Propagation du SARS-CoV-2 et taux d'attaque lors de la première vague**

Le SARS-CoV-2 s'est rapidement répandu dans le monde entier au cours des 9 derniers mois. L'OMS a déclaré la COVID-19 comme une pandémie en mars 2020. Des mesures de contrôle strictes ont permis de limiter les épidémies dans certains pays asiatiques, comme la Chine, la Corée, le Vietnam et la Thaïlande, mais des épidémies de SARS-CoV-2 ont été signalées dans un grand nombre de pays.[54] Fin avril 2020, 3 millions de cas et 200 000 décès avaient été signalés dans le monde, et fin août 2020, plus de 25 millions d'infections et 800 000 décès étaient survenus.[55]

Les taux d'attaque à l'échelle nationale ou régionale peuvent être mesurés par des études de séroprévalence ou estimés à l'aide de modèles IFR (Tableau 4). Les études de séroprévalence des différentes nations sont très différentes, avec des variations supplémentaires entre les régions (Tableau 4).[32], [41]–[43], [56], [57]

Les taux d'attaque peuvent être estimés à l'aide des taux de létalité (CFR) classés selon l'âge et de l'ajustement de ceux-ci par les taux de mortalité liée à l'infection (IFR) classés selon l'âge. En utilisant les modèles du Tableau 3, nous avons calculé les nombres minimum et maximum de cas dans différentes catégories d'âge et les avons résumés aux limites supérieures et inférieures de cas d'infections et des taux d'attaque (Tableau 4).

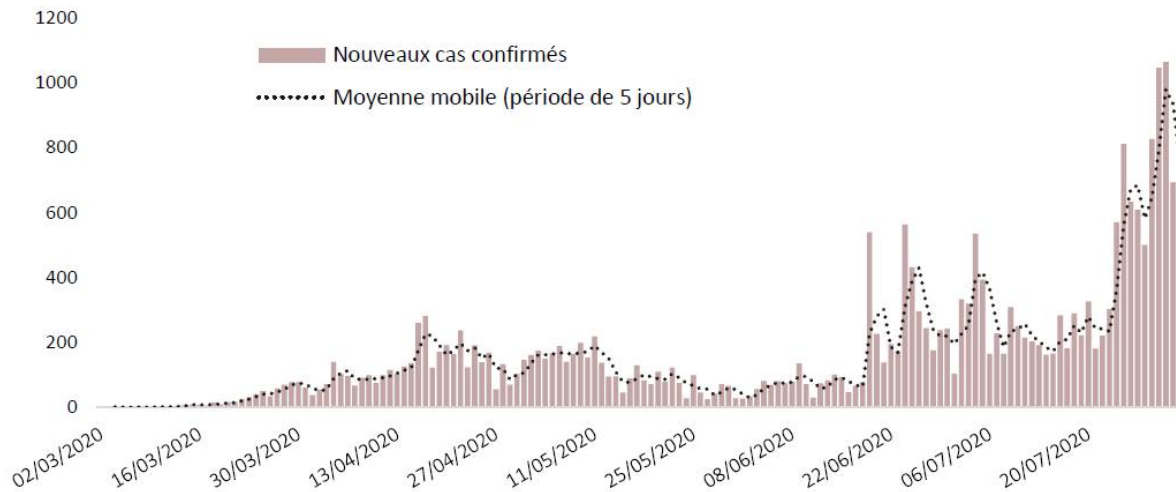
Ces estimations sont conformes aux études de séroprévalence et démontrent que, même dans les cas d'épidémies entraînant un débordement des capacités des unités de soins intensifs, le taux d'attaque réel a été faible (par exemple, en Lombardie avec 7 %), inférieur à celui de la plupart des pandémies de grippe. Pour l'Allemagne, nous estimons le taux d'attaque entre 0,4 et 1,6 % (Tableau 4). Tous les taux d'attaque mesurés ou estimés jusqu'à présent sont trop faibles pour induire une immunité collective protectrice.

## **g. Parenthèse épidémiologique concernant le Maroc**

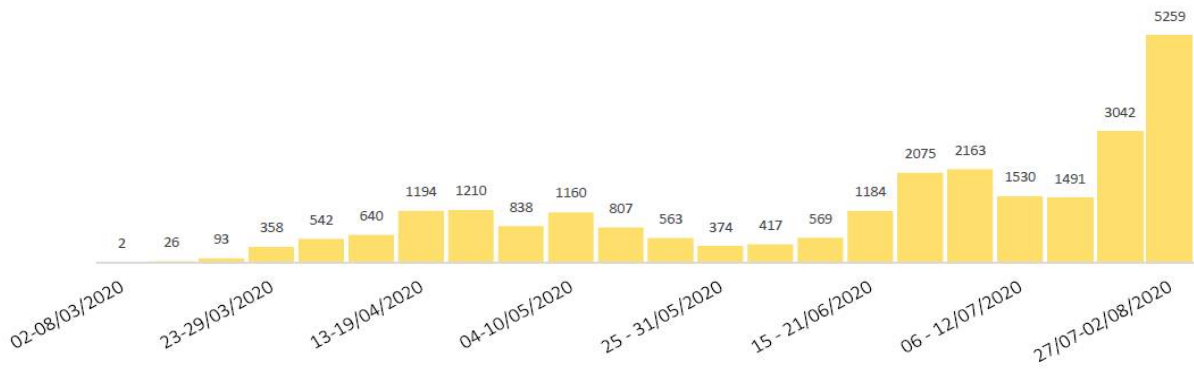
Devant l'évolution rapide de la situation épidémiologique internationale du COVID-19, l'Organisation Mondiale de la Santé l'a décrétée « Urgence de Santé Publique de Portée internationale » le 30 janvier 2020, puis pandémie le 12 mars 2020. Dès l'alerte initiale relative à ce nouveau virus, le Maroc a entamé le processus de préparation pour y faire face et a développé son plan national de veille et de riposte au COVID-19.[58]

Un total de 844 cas de COVID-19 a été enregistré au Maroc jusqu'au 03/04/2020, dont 83,1% sont des cas autochtones. Le 1er cas importé a été détecté le 02/03/2020, alors que le 1er cas de transmission locale a été enregistré le 13 mars 2020. Le nombre de cas confirmés a augmenté progressivement, amenant notre pays à mettre en oeuvre des mesures de distanciation sociale, consistant en : la fermeture des frontières terrestres, aériennes et maritimes depuis le 15 mars 2020 ; l'arrêt des études pour tous les niveaux scolaires et universitaires à partir du 16 mars 2020 ; l'arrêt des prières au niveau des mosquées depuis le 16 mars 2020 ; ainsi que le confinement progressif de la population depuis le 20 mars 2020, qui reste néanmoins partiel.[58]

Depuis le 02 mars 2020, et jusqu'au 02 août 2020, le cumul des confirmations a atteint 25.537 cas, soit une incidence cumulée de 71 cas p. 100.000. Après 2 semaines de relative diminution (Semaines 28 et 29), la tendance haussière a repris de manière intense au cours des 2 dernières semaines (30 et 31). L'évolution du nombre de cas a suivi une progression géométrique entre la semaine 29 et la semaine 31, au cours de laquelle a été enregistré un record de 5.259 cas ; soit une moyenne quotidienne de 750 cas (Figure 5, Figure 6).[59]

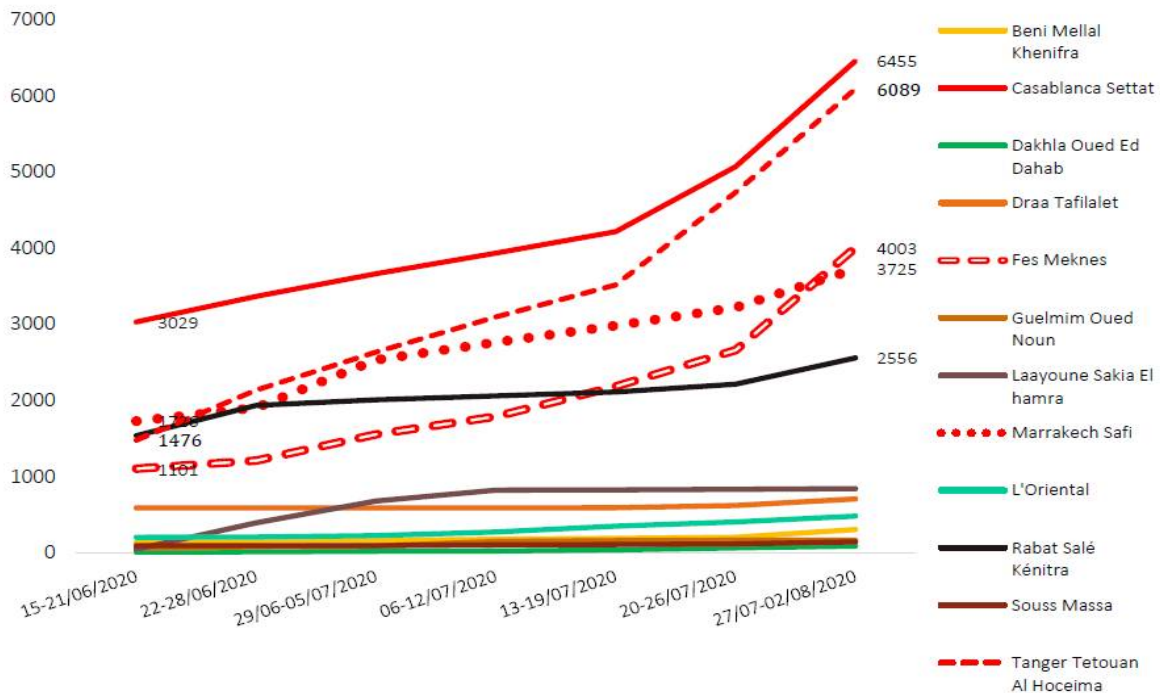


**Figure 5: Covid-19, Evolution quotidienne des cas confirmés entre le 02 mars et le 02 aout 2020, Maroc[59]**



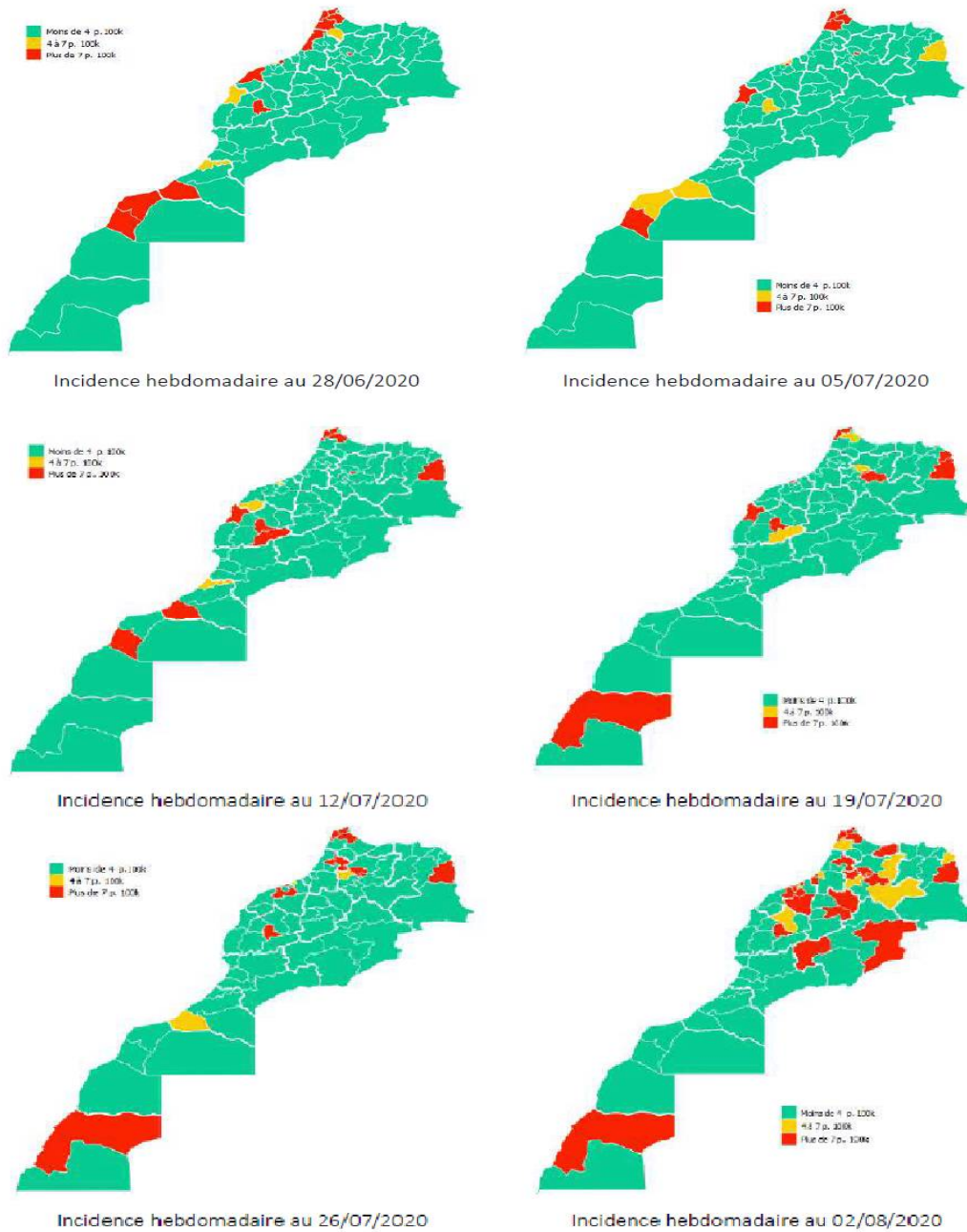
**Figure 6: Covid-19, Evolution hebdomadaire des cas confirmés, Maroc,2020[59]**

A partir de la semaine 25 (15-21/06/2020), soit immédiatement après le début de l’allègement des mesures de confinement, l’activité épidémique a été particulièrement importante pour les régions de Tanger-Tétouan-Al Hoceima (nombre de cas cumulés multiplié par 4,1), Fès-Meknès (nombre de cas cumulés multiplié par 3,6), Marrakech-Safi et Casablanca-Settat, (pour lesquelles le nombre de cas cumulés a été multiplié par 2). Ces quatre régions totalisent 80% des cas confirmés sur le territoire national (Figure 7).



**Figure 7: Covid-19, Evolution du nombre de cas cumulé par région entre la semaine 25 (15-21/06/2020) et la semaine 31 (27/07-02/08/2020)[59]**

Au niveau provincial et à la date du 02/08/2020, vingt-trois provinces dépassaient 7 cas p. 100.000 d'incidence hebdomadaire, contre 4 provinces au 21/06/2020, démontrant la progression de l'épidémie sur le territoire national (Figure 8).[59]

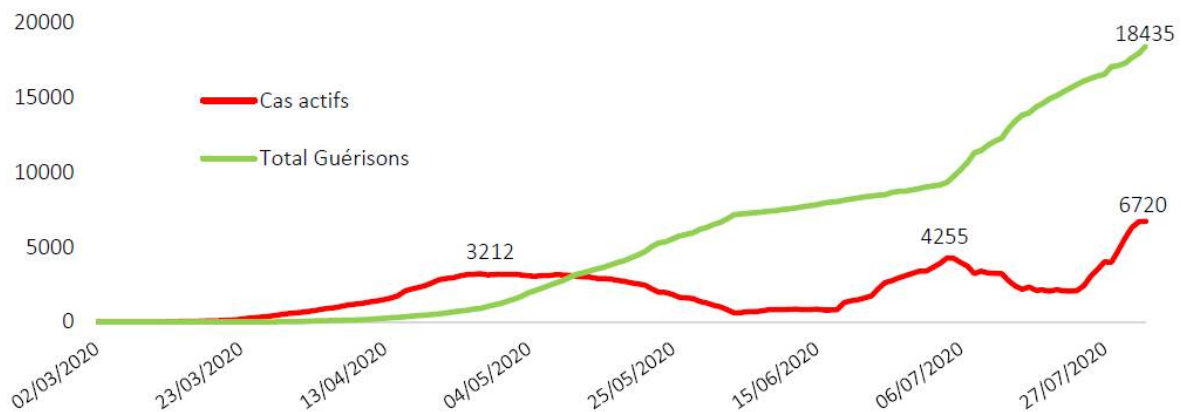


**Figure 8: Covid-19, Incidence hebdomadaire par province, entre les semaines 26 (22-28/06/2020) et 31 (27/07 au 02/08/2020) 2020, Maroc[59]**

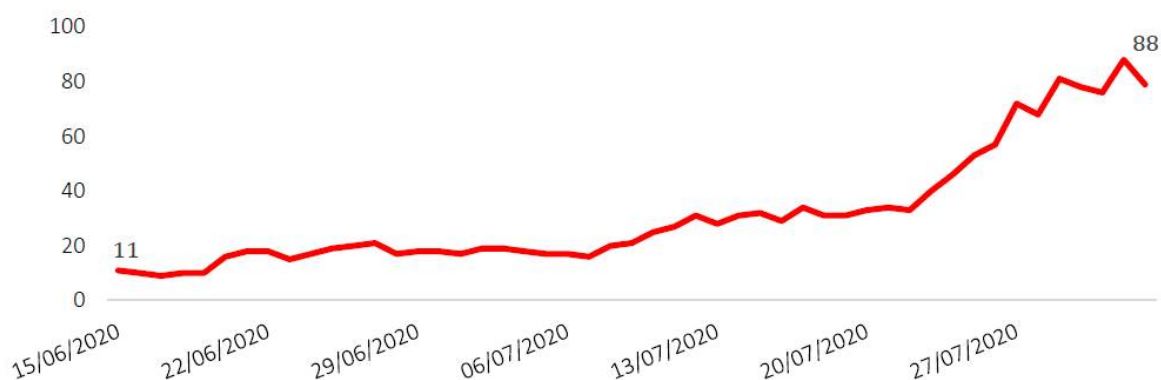
La dynamique focale (en milieux professionnels et familiaux) reste prépondérante. Cependant, la taille des clusters et les taux d'attaque, la vitesse de progression, en plus de la fréquence de plus en plus importante de cas pour lesquels il n'a pas été possible d'identifier les contacts infectants, suggèrent une transmission communautaire, surtout au niveau des chefs-lieux des régions précitées.

Au 02/08/2020, le nombre de cas actifs était de 6720 cas, soit une prévalence de 18,7 cas p. 100.000. C'est le niveau le plus haut jamais atteint depuis le début de l'épidémie (Figure 9). Trois régions dépassaient la moyenne nationale : Tanger-Tétouan-Al Hoceima, Fès-Meknès et Casablanca-Settat.

Les formes graves (Sévères à critiques) ont, parallèlement au nombre de cas, ont connu une augmentation importante. Entre le 15 juin et le 02 août, le nombre de cas pris en charge en services de réanimation et soins intensifs est passé de 11 à 88 (Figure 10). La proportion des cas graves parmi les cas actifs n'a cependant pas dépassé, au niveau national, 2% (1.9% au 23/07 ; 1.2% au 02/08). Même à l'échelon régional, ce chiffre n'a été dépassé que pour les régions enregistrant de faibles effectifs de cas actifs.

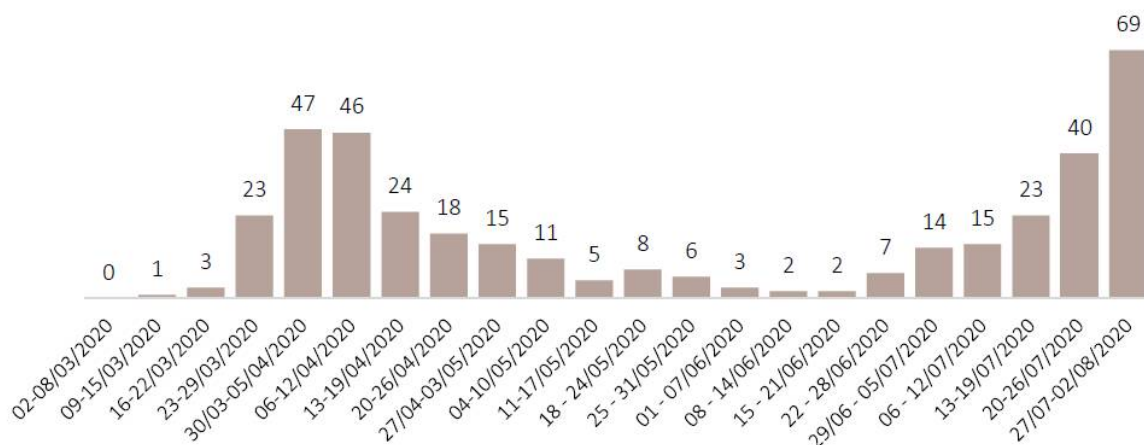


**Figure 9: COVID-19, Evolution quotidienne des cas actifs et du total des guérisons COVID-19 au Maroc entre le 02/03/2020 et le 02/08/2020[59]**



**Figure 10: Covid-19, Cas graves (sévères et critiques) en cours de prise en charge dans les services de réanimation, Maroc, 15/06 au 02/08/2020[59]**

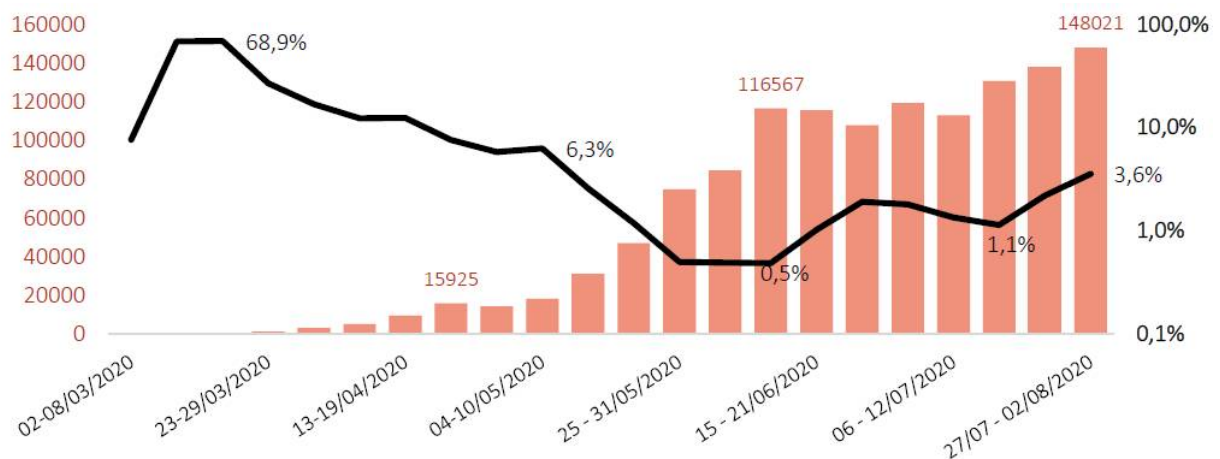
Au cours des 22 semaines que dure l'épidémie, le nombre de décès a atteint 382, soit un taux de létalité de 1.5%. Quarante-deux pourcent de ces décès (161) sont survenus au cours des cinq dernières semaines, parmi lesquels 73 ont été notifiés au niveau de la région de Tanger-Tétouan-Al Hoceima. La mortalité spécifique au niveau national est à 1.3 p.100.000. Au niveau provincial, les valeurs les plus élevées sont notées à Tanger-Assilah et Marrakech, respectivement 8.6 et 5.0 décès p. 100.000 (Figure 11).[59]



**Figure 11: Covid-19, Nombre de décès hebdomadaires au Maroc[59]**

Entre le 02 mars et le 02 août, un total de 1.295.194 tests diagnostiques a été réalisé (pour les 3 premières semaines, seuls les tests réalisés à l’INH et l’Institut Pasteur ont été comptabilisés ; les tests réalisés avant le 02/03/2020 ne sont également pas comptabilisés), soit 36.026 tests par million d’habitants (contre 17.974 tests par million d’habitants le 28/06/2020), en raison de l’intensification du dépistage de masse, notamment en milieux professionnels (Figure 12). Ainsi, le nombre de tests hebdomadaires a atteint 148.021 tests, soit une moyenne quotidienne dépassant les 21.000 tests (contre 15.977 pour la semaine du 22-28/06/2020).

Le taux de positivité, à 1,97 %, a très peu été affecté depuis mi-juin ; cependant, le taux de positivité hebdomadaire a connu une augmentation régulière et importante, passant de 1,1% pour la semaine du 13 au 19 juillet, à 3,6% pour la semaine du 27 juillet au 02 août.[59]



**Figure 12: COVID-19, Maroc, Tests diagnostiques réalisés et taux de positivité[59]**

En date du 16 novembre 2020, le cumul des cas confirmés de COVID-19 au Maroc s’élevait à 296.189, dont 47.980 cas actifs, pour une incidence cumulée de 815,6/100.000 habitants. Le nombre de décès était de 4850 pour un taux de létalité estimé à 1,6% et le nombre de patients guéris depuis le début de l’épidémie plafonnait à 243.359 pour un taux de guérison fixé à 82.2%. Par ailleurs, le nombre total de cas sévères ou critiques était de 1048 dont 467 sous ventilation non invasive et 94 sous intubation, pour un taux d’occupation des lits de réanimation dédiés à la COVID-19 de 38%.[60]

## 2. Structure du génome et principaux facteurs viraux

Isolé chez un patient atteint de pneumonie à COVID-19, un travailleur du marché des fruits de mer de Wuhan, le génome complet du coronavirus Wuhan-Hu-1 (WHCV), une des souches du SARS-CoV-2, est de 29,9 kb,[19] tandis que le SARS-CoV et le MERS-CoV possèdent des génomes d'ARN de sens positif de 29,7 kb et 30,1 kb, respectivement (Figure 13).[61] Il a été démontré que le génome des coronavirus contenait un nombre variable (6-11) d'ORFs.[62] Deux tiers de l'ARN viral, principalement situé dans le premier ORF (ORF1a/b) traduit deux polyprotéines, pp1a et pp1ab, et code pour 16 protéines non structurales (NSP), tandis que les ORFs restants codent pour des protéines accessoires et structurales. Le reste du génome du virus code pour quatre protéines structurales essentielles, dont la glycoprotéine de pointe (S), la protéine d'enveloppe (E), la protéine de la matrice (M) et la protéine de la nucléocapside (N),[63] ainsi que plusieurs protéines accessoires, qui interfèrent avec la réponse immunitaire innée de l'hôte. Wu et al.[19] ont récemment effectué un séquençage méta-transcriptomique profond du WHCV, qui contenait 16 protéines NSP prédites. Le WHCV présente une certaine similitude génomique et phylogénétique avec le SARS-CoV, en particulier dans le gène de la glycoprotéine S et le domaine de liaison aux récepteurs (RBD), ce qui indique la capacité de transmission directe à l'Homme. Par rapport aux génomes connus du SARS-CoV et du MERS-CoV, le SARS-CoV-2 est plus proche des coronavirus des chauves-souris similaires au SARS en termes de séquence génomique entière. La plupart des protéines génomiques codées du SARS-CoV-2 sont similaires à celles du SARS-CoV, mais il existe également certaines différences. Au niveau des protéines, il n'y a pas de substitutions d'acides aminés qui se sont produites dans les protéines NSP7, NSP13, les protéines d'enveloppe, de matrice ou les protéines accessoires p6 et 8b, à l'exception des protéines NSP2, NSP3, ainsi que la protéine de pointe et son sous-domaine sous-jacent, c'est-à-dire le RBD (Figure 14).[64] Une autre récente recherche [65] a suggéré que la mutation dans les NSP2 et NSP3 joue un rôle dans l'infectiosité et le mécanisme de différenciation du SARS-CoV-2. Cela incite les chercheurs à étudier la différence de tropisme de l'hôte et de transmission entre le SARS-CoV-2 et le SARS-CoV ou à mener des recherches plus approfondies sur les cibles thérapeutiques potentielles. Zhang et al.[66] ont analysé les génotypes de COVID-19 chez différents patients de plusieurs provinces et ont découvert que

le SARS-CoV-2 avait muté chez différents patients en Chine, bien que le degré de diversification du SARS-CoV-2 soit plus faible que celui de la grippe aviaire H7N9.[67] Tang et al.[68] (26) ont effectué une analyse génétique de 103 génomes du SARS-CoV-2 et ont répertorié deux types évolutifs prévalents : le type L (environ 70 %) et le type S (environ 30%). Les souches du type L, dérivées du type S, sont plus agressives et contagieuses sur le plan de l'évolution. Les virologistes et les épidémiologistes doivent donc surveiller de près le nouveau coronavirus, afin d'en contrôler la virulence et l'épidémie.

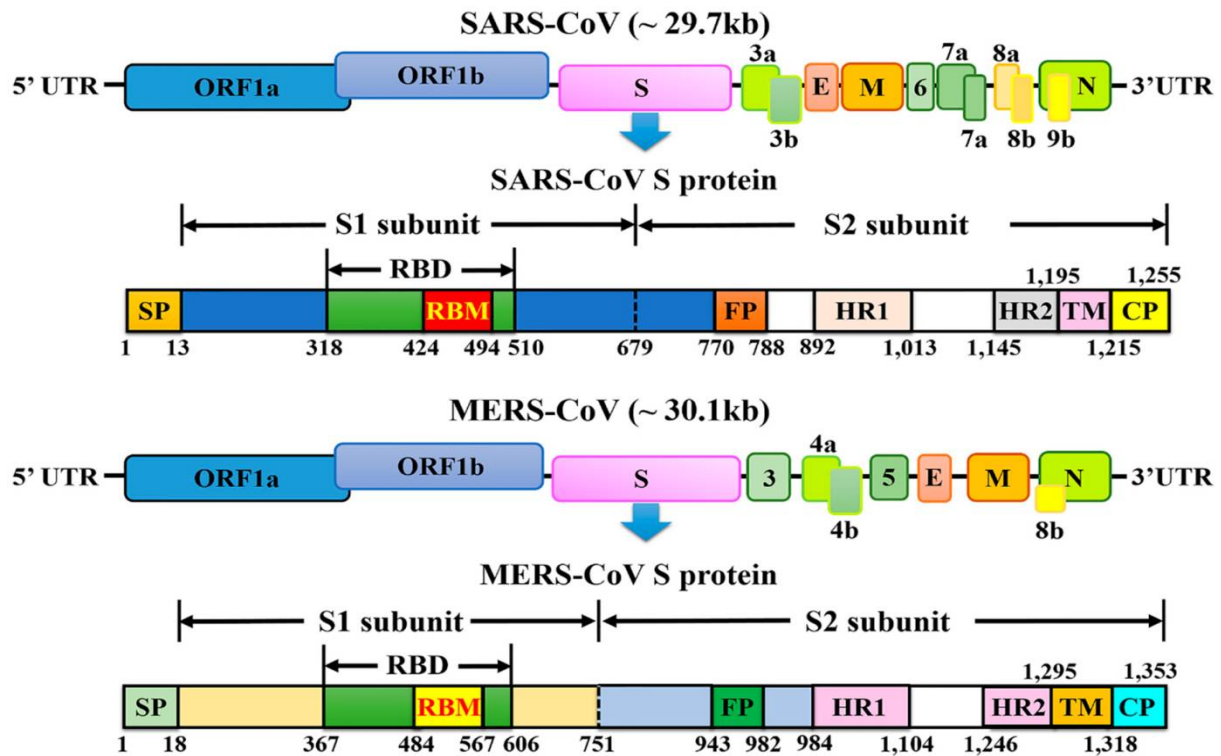
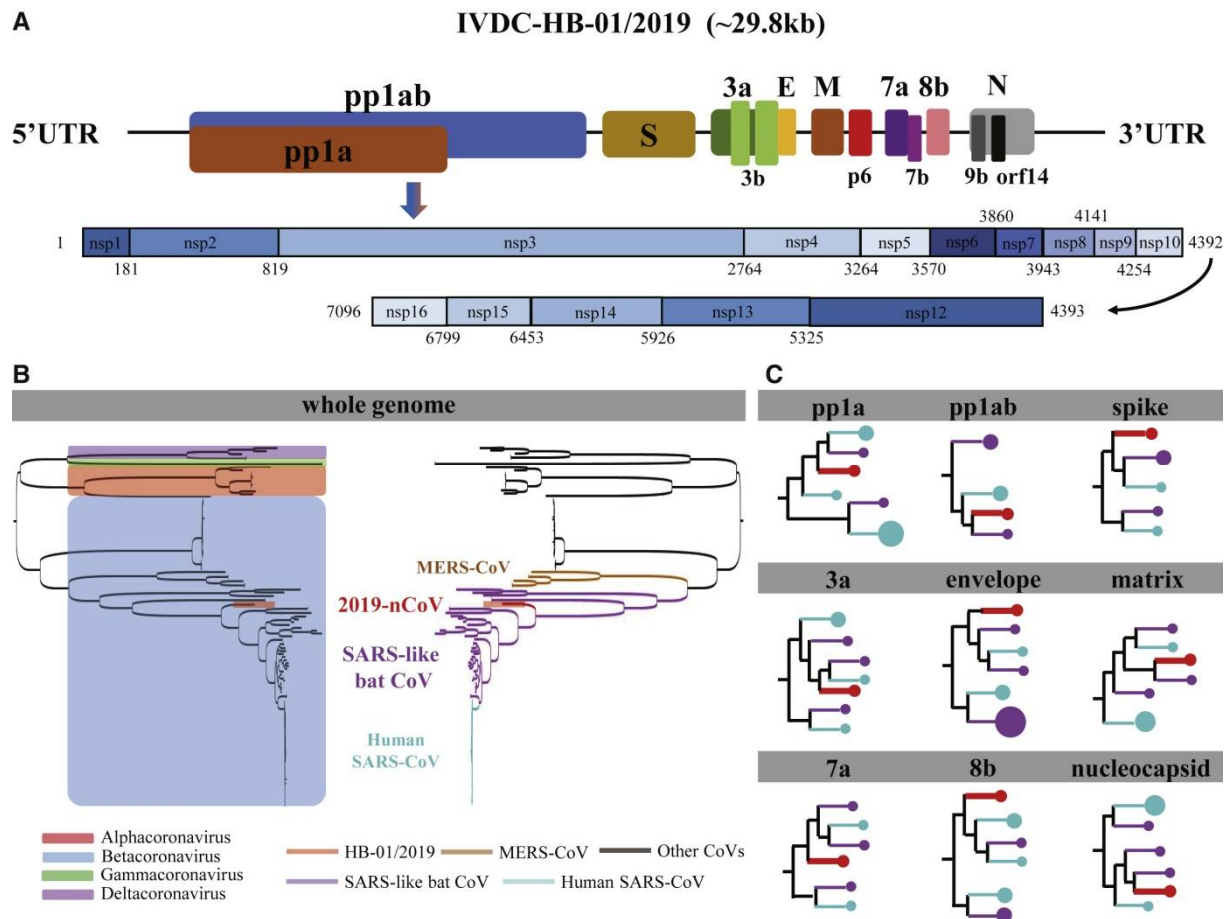


Figure 13: Représentation schématique de l'organisation du génome et des domaines fonctionnels de la protéine S pour le SARS-CoV et le MERS-CoV[62]

Les génomes d'ARN simple brin du SARS-CoV et du MERS-CoV codent pour deux grands gènes, les gènes ORF1a et ORF1b, qui codent pour 16 protéines non structurales (nsp1-nsp16) qui sont hautement conservées au sein des coronavirus. Les gènes structuraux codent pour les protéines de structure, la pointe (S), l'enveloppe (E), la membrane (M) et la nucléocapside (N), qui sont des caractéristiques communes à tous les coronavirus. Les gènes accessoires (en vert) sont uniques aux différents coronavirus en termes de nombre, d'organisation génomique, de séquence et de fonction. La structure de chaque protéine S est indiquée sous l'organisation du génome. La protéine S contient principalement les sous-unités S1 et S2. Le numéro des résidus dans chaque région représente leur position dans la protéine S du SARS et du MERS, respectivement. Les sites de clivage S1/S2 sont mis en évidence par des lignes pointillées. SARS-CoV, coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère ; MERS-CoV, coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient ; CP, domaine cytoplasmique ; FP, peptide de fusion ; HR, heptad repeats; RBD, domaine de liaison aux récepteurs ; RBM, motif de liaison aux récepteurs ; SP, peptide signal ; TM, domaine transmembranaire.



**Figure 14: Composition du génome et arbre phylogénétique du SARS-CoV-2[64]**

(A) Schéma de l'organisation du génome et des protéines codées de pp1ab et pp1a pour la souche IVDC-HB-01/2019 (HB01). Le gène le plus important, à savoir ORF1ab, code pour la protéine pp1ab qui contient 15 nsps (nsp1-nsp10 et nsp12-nsp16). La protéine pp1a codée par le gène ORF1a contient également 10 NSPs (nsp1-nsp10). Les protéines de structure sont codées par les quatre gènes de structure, y compris les gènes de la pointe (S), de l'enveloppe (E), de la membrane (M) et de la nucléocapside (N). Les gènes accessoires sont répartis entre les gènes de structure. Les gènes codant pour les protéines du génome du SARS-CoV-2 ont été prédits par les serveurs en ligne de GeneMarkS (<http://exon.gatech.edu/GeneMark/genemarks.cgi>) et ORFfinder (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/orffinder/>) avec vérification manuelle.

(B) Relation phylogénétique basée sur l'ensemble du génome pour la souche HB01 et d'autres coronavirus. Toutes les souches virales ont été classées selon le genre et le type, qui sont présentés respectivement sur les arbres phylogénétiques schématiques de gauche et de droite. Les quatre genres de coronavirus, dont l'Alphacoronavirus (rouge), le Betacoronavirus (bleu), le Gammacoronavirus (vert) et le Deltacoronavirus (violet) sont bloqués dans l'arbre phylogénétique de gauche. Le MERS-CoV (brun), le coronavirus de chauve-souris semblable au SARS (violet), le SARS-CoV humain (bleu clair) et la souche HB01 (rouge) sont mis en évidence par des lignes de différentes couleurs dans l'arbre phylogénétique de droite.

(C) Arbres phylogénétiques schématiques des gènes individuels pour la souche HB01. Les espèces de coronavirus ont été colorées de la même manière que (B). La quantité de souches dans le clade phylogénétique est indiquée par la surface des cercles.

### 3. Réplication des coronavirus et pathogénèse

L'ACE2, présente dans les voies respiratoires inférieures de l'homme, est connue comme récepteur cellulaire pour le SARS-CoV [69] et régule à la fois la transmission inter-espèces et la transmission interhumaine.[70] Isolé à partir du liquide de lavage bronchoalvéolaire d'un patient atteint de COVID-19, Zhou et al.[12] ont confirmé que le SARS-CoV-2 utilise le même récepteur d'entrée cellulaire, l'ACE2, que le SARS-CoV. La glycoprotéine S du virion présente à la surface du coronavirus peut se fixer au récepteur, ACE2, à la surface des cellules humaines.[71] La glycoprotéine S comprend deux sous-unités, S1 et S2.[72] La sous-unité S1 détermine la gamme d'hôtes du virus et le tropisme cellulaire avec le domaine fonctionnel clé (RBD), tandis que S2 assure la médiation de la fusion virus-membrane cellulaire par deux domaines en tandem, Heptad Repeats 1 (HR1)[73] et Heptad Repeats 2 (HR2)[74]. Après la fusion membranaire, l'ARN du génome viral est libéré dans le cytoplasme, et cet ARN non enveloppé traduit deux polyprotéines, pp1a et pp1ab,[75] qui codent pour des protéines non structurales, et forment le complexe réplication-transcription (RTC) dans une vésicule à double-membrane[76]. Le RTC réplique et synthétise en continu un ensemble imbriqué d'ARNs sous-génomiques,[77] qui codent des protéines accessoires et des protéines structurales. Grâce à l'intervention du réticulum endoplasmique (RE) et de l'appareil de Golgi (AG),[78] l'ARN génomique nouvellement formé, les protéines de la nucléocapside ainsi que les glycoprotéines d'enveloppe s'assemblent et forment des bourgeons de particules virales. Enfin, les vésicules contenant le virion fusionnent avec la membrane plasmique pour libérer le virus.

Comme la liaison de la glycoprotéine de pointe (S) du SARS-CoV-2 au récepteur ACE2 est une étape critique pour l'entrée du virus, l'affinité de liaison virus-récepteur est étudiée de manière intensive par différentes approches. La détection systématique des récepteurs du  $\beta$ -CoV a montré que les cellules humaines exprimant l'ACE2, mais pas la Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) ou l'APN (Aminopeptidase N) humaine, représentaient des portes d'entrée accrues du SARS-CoV-2.[79] Une autre étude a montré que le pouvoir de liaison de la protéine S et de l'ACE2 est 10 à 20 fois plus élevé que celui du SARS-CoV, comme le montre la structure Cryo-EM de la pointe du SARS-CoV-2 dans la conformation de préfusion.[80] Dans le cas du

SARS-CoV, le clivage de la protéine trimère S est déclenché par la protéine TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) associée à la surface cellulaire [81] et la cathepsine [82], tandis que les molécules pouvant possiblement faciliter l'invagination membranaire lors de l'endocytose du SARS-CoV-2 ne sont toujours pas élucidées. Jusqu'à la date de rédaction du présent document, les rapports ont montré que le SARS-CoV-2 peut se transmettre plus facilement, tout en provoquant une infection moins grave que celle due au SARS-CoV. Sur la base du dernier rapport de l'OMS, le nombre de personnes infectées (49 907 675 cas dans le monde, mis à jour le 8 novembre 2020), l'épidémie mondiale pourrait être due aux facteurs suivants : tout d'abord, la pneumonie inconnue s'est déclarée au moment du festival du printemps chinois, lorsque la population a afflué en masse. Deuxièmement, des mécanismes moléculaires plus détaillés de la liaison et des modes d'entrée du virus attendent d'être élucidés, ce qui pourrait entraver le développement d'une thérapie ciblée. Troisièmement, les données disponibles suggèrent que le SARS-CoV-2 pourrait être moins virulent que le SARS-CoV et le MERS-CoV, la mortalité actuellement analysée de la COVID-19 étant de 2,5 %, soit un taux inférieur à celui du SARS (9,6 %) et du MERS (environ 35 %), respectivement.[61] Ainsi, les mécanismes potentiels de transmission interhumaine et les mécanismes pathogènes du SARS-CoV-2 font l'objet d'études approfondies.

## II. Caractéristiques cliniques

En tant que maladie infectieuse respiratoire aiguë émergente, la COVID-19 se propage principalement par les voies respiratoires, au moyen de gouttelettes, de sécrétions respiratoires et par contact direct [30] pour une faible dose infectieuse [83]. Par ailleurs, il a été rapporté qu'un SARS-CoV-2 a été isolé à partir de prélèvements fécaux d'un patient dans un état critique souffrant d'une pneumonie grave le 10 février 2020 dans le cinquième hôpital affilié à l'Université Sun Yat-Sen, Guangdong, Chine. De même, Zhang et al.[84] ont découvert la présence du SARS-CoV-2 dans des prélèvements de matières fécales et de sang, ce qui indique la possibilité d'une transmission par plusieurs voies. La protéine ACE2 est présente en abondance sur les cellules épithéliales alvéolaires des poumons et de manière remarquable sur les entérocytes de l'intestin grêle,[85] ce qui pourrait aider à comprendre les voies de l'infection et les manifestations de la maladie. D'après les recherches épidémiologiques actuelles, la période d'incubation est de 1 à 14 jours, principalement 3 à 7 jours, la COVID-19 étant contagieuse pendant la période de latence.[86] Elle est hautement transmissible chez l'homme, en particulier chez les personnes âgées et les personnes souffrant de maladies sous-jacentes. L'âge médian des patients est de 47-59 ans, et 41,9-45,7% étaient des femmes.[21], [30], [45] Comme il est désigné sous le nom de SARS-CoV-2, les patients atteints de COVID-19 présentaient des symptômes similaires au SARS-CoV, tels que la fièvre, le malaise et la toux.[87] La plupart des adultes ou des enfants infectés par le SARS-CoV-2 présentaient de légers symptômes à type de syndrome pseudo-grippal et quelques patients sont dans un état critique et développent rapidement un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une insuffisance respiratoire, une défaillance multiviscérale, voire des décès.[88]

### 1. Critères diagnostiques

L'institut de recherche virale en Chine a procédé à une identification préliminaire du SARS-CoV-2 à partir des postulats classiques de Koch et l'observation de sa morphologie par microscopie électronique.[89] Jusqu'à présent, la méthode de diagnostic clinique par excellence de la COVID-19 est la détection des acides nucléiques dans les prélèvements nasaux et pharyngés ou d'autres échantillons des voies respiratoires par PCR en temps réel et confirmée par un séquençage de nouvelle génération.

## 2. Symptomatologie clinique

Une étude récente menée par l'équipe du professeur Nan-Shan Zhong, en prélevant 1099 cas confirmés en laboratoire, a révélé que les manifestations cliniques courantes comprenaient la fièvre (88,7 %), la toux (67,8 %), la fatigue (38,1 %), les expectorations (33,4 %), l'essoufflement (18,6 %), le mal de gorge (13,9 %) et les maux de tête (13,6 %).[21] En outre, une partie des patients présentait des symptômes gastro-intestinaux, avec diarrhée (3,8 %) et vomissements (5,0 %). Les manifestations cliniques étaient conformes aux données précédentes de l'analyse de 41, 99 et 138 patients dans la province de Hubei.[45], [88], [90] La fièvre et la toux étaient les symptômes dominants, tandis que les symptômes des voies respiratoires supérieures et les symptômes gastro-intestinaux étaient rares, ce qui suggère les différences de tropisme viral par rapport au SRAS-CoV [91], au MERS-CoV [92] et à la grippe [93]. Les personnes âgées et celles souffrant de comorbidités (hypertension, bronchopneumopathie chronique obstructive, diabète, maladies cardiovasculaires) ont rapidement développé un syndrome de détresse respiratoire aiguë, un choc septique, une acidose métabolique difficile à corriger et un trouble de la coagulation, pouvant même entraîner la mort (Figure 1).[88]

D'après les résultats des examens de laboratoire, la plupart des patients présentaient un nombre de globules blancs normal ou réduit et une lymphopénie.[21], [94] Mais chez les patients les plus atteints, le nombre de neutrophiles, les D-dimères, l'urée sanguine et la créatinine étaient significativement plus élevés, et le nombre de lymphocytes continuait à diminuer. De plus, les facteurs inflammatoires (interleukines IL-6, IL-10, et TNF- $\alpha$ ) augmentent, indiquant le statut immunitaire des patients. Les données ont montré que les patients des USI avaient des taux plasmatiques plus élevés d'IL-2, IL-7, IL-10, de facteur GCSF, de protéines IP-10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$  et de TNF- $\alpha$ .[88]

De plus, l'imagerie tomodensitométrique a montré que la tomographie informatisée sur la poitrine présentait un aspect en verre dépoli (56,4 %) et des opacités bilatérales irrégulières (51,8 %) [21], parfois avec une morphologie arrondie et une distribution pulmonaire périphérique, analysée chez les patients du cinquième hôpital affilié à l'université Sun Yat-Sen.[95] Les cliniciens ont constaté qu'une partie des patients confirmés présentaient des images normales au scanner. La sensibilité du diagnostic radiologique est limitée, il est donc nécessaire de vérifier la présence de symptômes cliniques et la détection d'ARN viral.

### 3. Complications et répercussions cliniques

Selon les informations actuelles, la plupart des patients avaient un bon pronostic, tandis que quelques patients étaient dans un état critique, en particulier les personnes âgées et celles souffrant de maladies chroniques sous-jacentes. Au 1er mars 2020, un total de 79 968 cas confirmés, dont 14 475 (18,1 %) avec une maladie grave, et 2873 décès (3,5 %) en Chine continentale avaient été signalés par l'OMS.[96] Les complications comprenaient le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), l'arythmie, le choc [45], les lésions rénales aiguës, les lésions cardiaques aiguës, le dysfonctionnement hépatique et l'infection secondaire [88]. Le mauvais pronostic clinique était lié à la gravité de la maladie. La maladie a tendance à progresser plus rapidement chez les personnes âgées, le nombre médian de jours entre l'apparition des premiers symptômes et le décès étant plus court chez les personnes âgées de 65 ans ou plus.[97], [98] Comme pour les patients H7N9,[99] les hommes âgés présentant des comorbidités et un SDRA présentaient un risque de décès plus élevé. En outre, plus de 100 enfants ont été infectés, le plus jeune étant âgé de 30 heures.[100] Les nouveau-nés et les personnes âgées ont besoin de plus d'attention et de soins en raison de leur système immunitaire immature ou faible.

### **III. Réponse immunitaire de l'hôte et immunopathologie**

La réponse du système immunitaire est vitale pour le contrôle et la suppression des infections à coronavirus, mais elle peut également entraîner une immunopathogénèse, associée à une réponse immunitaire incontrôlée. Les protéines S du coronavirus se lient aux cellules hôtes par ACE2, se fusionnent à la membrane et libèrent l'ARN viral. Les ARN viraux, en tant que PAMPs, sont détectés par les récepteurs PRR. Habituellement, les récepteurs TLR3, TLR7, TLR8 et TLR9 détectent l'ARN et l'ADN viraux dans l'endosome.[101], [102] Le récepteur de l'ARN viral RIG-I [103], le récepteur cytosolique MDA5 et la nucléotidyltransférase cGAS [104] sont responsables de la reconnaissance de l'ARN et de l'ADN viraux dans le cytoplasme. Ces signaux complexes recrutent des adaptateurs, y compris la protéine TRIF, la protéine MAVS [105] et la protéine STING [106] pour déclencher une production en cascade de molécules, impliquant la molécule adaptatrice MyD88 et conduire à l'activation du facteur de transcription NF- $\kappa$ B et du facteur de régulation de l'interféron 3 (IRF3) ainsi qu'à la production d'interférons de type I (IFN- $\alpha$  / $\beta$ ) et d'une série de cytokines pro-inflammatoires [107]. Ainsi, les interactions virus-cellules produisent un ensemble diversifié de médiateurs immunitaires dirigés contre le virus envahisseur.[108] L'immunité innée est nécessaire dans un cadre précis pour éliminer le virus, sinon il en résultera une immunopathologie. Quelques cytokines et chimiokines plasmatiques ont été observées chez des patients atteints de COVID-19, notamment l'IL-1, l'IL-2, l'IL-4, l'IL-7, l'IL-10, l'IL-12, l'IL-13, l'IL-17, le GCSF, le MCSF, l'IP-10, le MCP-1, le MIP-1 $\alpha$ , le HGF, l'IFN- $\gamma$  et le TNF- $\alpha$ . [88], [109], [110] Il est à noter qu'un rapport d'autopsie du cadavre d'un patient atteint d'une pneumonie à COVID-19 [111] indique que cette dernière a provoqué une réponse inflammatoire dans les voies respiratoires inférieures et a entraîné des lésions pulmonaires. Collectivement, les particules virales envahissent d'abord la muqueuse respiratoire et infectent d'autres cellules, déclenchant une série de réponses immunitaires et la production d'un orage cytokinique dans l'organisme, ce qui peut être associé à l'état critique des patients atteints de COVID-19.



---

***Deuxième Partie : Place  
de la sérologie dans l'infection  
liée au SARS-CoV-2***

---



## I. Problématique

La pandémie de COVID-19, qui n'est apparue que depuis quelques mois [10], [88], [112], a mis en évidence les inégalités intra et interpays. John Nkengasong, directeur de l'ACDC, a déclaré que « l'effondrement de la coopération mondiale ainsi qu'un échec de la solidarité internationale ont chassé l'Afrique du marché des diagnostics ». [112], [113] Malheureusement, il en va de même pour de nombreux autres pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI) en dehors de l'Afrique. Pourquoi les diagnostics sont-ils importants ? Devant toute épidémie, les tests de diagnostic jouent un rôle crucial dans la lutte contre celle-ci, et cette pandémie ne déroge pas à la règle. Parce que les premiers signes cliniques que présentent les patients infectés ne sont pas spécifiques, des tests de dépistage sont nécessaires pour confirmer le diagnostic de COVID-19 chez les patients symptomatiques, dès que cela est possible, afin que ces derniers puissent être isolés et pris en charge de manière appropriée. [88], [112], [114], [115] Des tests diagnostiques sont également nécessaires pour les personnes qui ont été en contact avec un patient testé COVID-positif. Quelques stratégies de dépistage n'examinent que les contacts qui présentent des symptômes ou développent une pathologie quelconque pendant la période des 14 jours après le contact. D'autres stratégies examinent tous les contacts lorsqu'ils sont identifiés, qu'ils soient symptomatiques ou non. Des études ont montré qu'un grand nombre de personnes infectées peuvent ne présenter aucun symptôme, et il est à craindre que ces personnes soient encore capables de répandre le virus et de transmettre l'infection par le biais des gouttelettes de salive lorsqu'elles parlent. [27], [28], [112], [116], [117] Le traçage de tous les contacts de cas confirmés et leur dépistage pour l'infection à SARS-CoV-2 est la clé d'une lutte efficace contre la pandémie. Les diagnostics sont également utiles pour étayer les enquêtes sérologiques rapides qui établissent si et dans quelle mesure le SARS-CoV-2 a circulé dans une communauté, ainsi que les systèmes de surveillance — tels que ceux déployés pour les pathologies de type grippal — qui suivent l'évolution de la maladie au fil du temps. Les diagnostics peuvent également être utilisés pour identifier les populations à risque et évaluer l'efficacité des stratégies de contrôle.

Tedros Adhanom Ghebreyesus, directeur général de l'OMS, a invité les pays à mettre en œuvre un dispositif complet de mesures destinées à trouver, isoler, dépister et traiter chaque cas, en plus de localiser chaque contact. La coopération et la bonne foi entre les pays a déjà été démontrée à travers la publication de la séquence génétique du SARS-CoV-2 ainsi

que la mise en place de protocoles communs pour la détection du virus.[112], [118] Cependant, étant donné que ces techniques moléculaires nécessitent un équipement de laboratoire sophistiqué, les pays avec des infrastructures insuffisantes accusent rapidement un retard de dépistage. La propagation rapide de la COVID-19 dans le monde a conduit à une pénurie mondiale de réactifs et de matériel nécessaires aux tests. Les tests moléculaires de dépistage du SARS-CoV-2 sont désormais proposés par l'établissement de soins pour permettre le dépistage communautaire de la COVID-19 dans les PRFI. Malheureusement, la production de ces capsules de test demande du temps et, là encore, la demande mondiale a largement surclassé l'offre, laissant les PRFI lutter pour y accéder.

En mars 2020, l'OMS a exhorté les États membres à « tester, tester, tester ». [7], [18] Un dépistage généralisé peut aider les pays à cartographier l'étendue réelle de l'épidémie, y compris l'identification des populations à risque, et surveiller le taux auquel l'épidémie est en train de se propager. Cependant, la plupart des PRFI constatent que les tests moléculaires, y compris ceux effectués au centre de soin, ne sont ni extrapolables ni abordables à grande échelle. S'en remettre uniquement à des tests centralisés expose les pays au risque du manque de moyens à utiliser. Quelles alternatives de diagnostic sont disponibles pour soutenir des tests décentralisés qui permettraient aux pays de mettre en place une réponse adéquate à la pandémie ? Des tests rapides de détection d'antigènes simples à réaliser et pouvant donner des résultats en moins de 30 minutes seraient des alternatives viables aux tests moléculaires pour la confirmation des cas de COVID-19, permettant une prise en charge appropriée des cas, et orientant les mesures instaurées par la santé publique, telles que la quarantaine ou l'auto-isolément. Cependant, bien que la généralisation des tests antigéniques rapides offre un moyen efficace de triage des personnes symptomatiques dans un cadre communautaire, les premières évaluations desdits tests montrent une sensibilité suboptimale pour que ceux-ci soient recommandés pour le diagnostic clinique ou le triage. [7], [19] Les tests de détection rapide d'anticorps à flux latéral sont également simples à utiliser, nécessitant généralement quelques gouttes de sang total prélevées à partir d'une piqûre de doigt et placées sur la bandelette de test sans traitement additionnel nécessaire. Ces tests durent 15 à 20 minutes avec une formation minimale et peuvent être effectués au niveau de l'établissement de soins étant donné que la plupart n'ont pas besoin d'équipement. Le dépistage rapide d'anticorps est une option intéressante pour la généralisation des tests, mais seulement si ces tests montrent des performances satisfaisantes pour une utilisation clairement spécifiée.

## **II. Infectiosité et réponse immunitaire au SARS-CoV-2**

La détection de l'infection au SARS-CoV-2 et la réponse immunitaire à celle-ci ont été décrites en relation avec différents tests de diagnostic.[112], [121] Ci-dessous seront résumés les résultats des études réalisées jusqu'à présent.

### **1. Infectiosité virale**

Des études ont montré que l'ARN du SARS-CoV-2 peut être détecté 2 à 3 jours avant la date d'apparition des symptômes et peut le rester jusqu'à 25-50 jours après celle-ci, en particulier chez les patients qui demeurent symptomatiques pendant une période prolongée.[112], [116], [122], [123] L'ARN du SARS-CoV-2 peut être détecté plus longtemps dans les échantillons respiratoires provenant de patients atteints d'une maladie grave que dans ceux provenant de patients atteints d'une maladie bénigne.[112], [124] Les concentrations d'ARN viral atteignent un pic dans les 5 premiers jours suivant l'apparition des symptômes puis subissent une diminution lente accompagnée d'une augmentation des concentrations d'anticorps.[112], [116], [125], [126] Toutefois, l'élimination de l'ARN n'est pas toujours associée à l'augmentation des concentrations d'anticorps, en particulier chez les patients qui étaient gravement malades.[28], [112], [126] Une question importante pour le potentiel de propagation du COVID-19 est de savoir si les individus ARN-positifs sont porteurs d'un virus infectieux. Une petite étude menée sur neuf patients a montré que la réplication virale s'est arrêtée 5 à 7 jours après l'apparition des symptômes, mais que les patients étaient restés ARN-positifs une à deux semaines après cela.[28], [112] La question donc de savoir si un patient qui est positif à l'ARN du SARS-CoV-2 est porteur ou non d'un virus vivant se pose toujours.

### **2. Réponse immunitaire à la maladie COVID-19 et cinétique des anticorps**

La maturation de la réponse immunitaire prend généralement 40 jours avec des variations dans la dynamique de la réponse humorale en fonction de la gravité de la maladie et d'autres facteurs encore non élucidés. Dans la plupart des études portant sur des cas de COVID-19 confirmés au laboratoire, les anticorps IgM commencent à être détectables environ 5 à 10 jours après l'apparition des symptômes et augmentent rapidement.[112], [122],

[126]–[129] Les concentrations d'anticorps IgG suivent la réponse IgM de près. La séroconversion s'effectue généralement dans les 3 premières semaines avec une durée moyenne de 9 à 11 jours après l'apparition des symptômes pour les anticorps totaux, 10 à 12 jours pour les IgM, et 12 à 14 jours pour les IgG.[112], [122], [126], [127], [130]

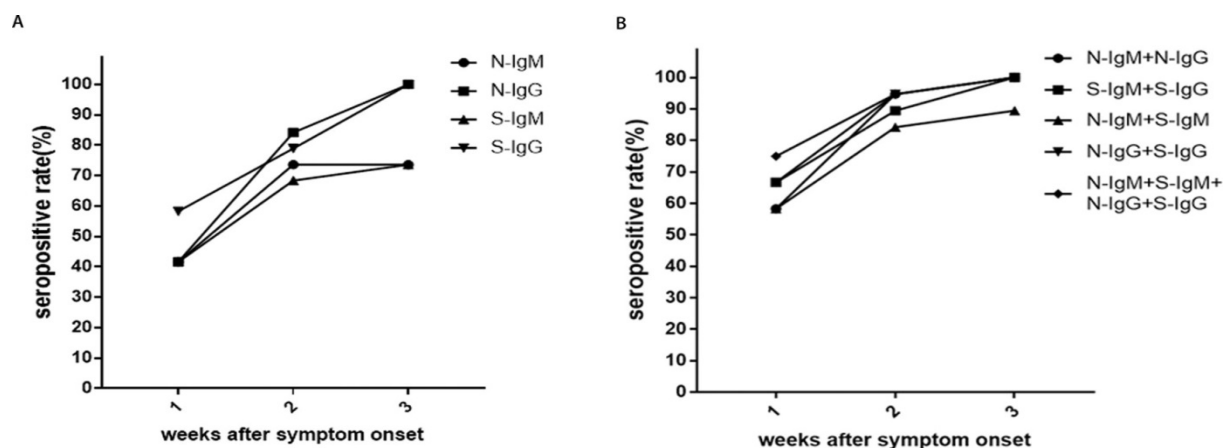
L'apparition de la COVID-19 causée par l'infection par le SARS-CoV-2 pose de graves problèmes de santé publique à l'échelle mondiale. Le test de dépistage des anticorps sériques est en passe de devenir l'une des méthodes essentielles pour le diagnostic des patients atteints de COVID-19. Sun et al.[131] ont étudié les réponses des IgM et des IgG dirigés contre la protéine de nucléocapside (N) et la protéine de surface (S) du SARS-CoV-2 après l'apparition des symptômes dans les unités de soins intensifs (USI) et chez les patients non admis en USI. Selon eux, les taux d'IgM et d'IgG spécifiques aux protéines N et S (N-IgM, N-IgG, S-IgM, S-IgG) chez les patients non hospitalisés en unité de soins intensifs ont augmenté après l'apparition des symptômes.( Figure 15 A, B) Les N-IgM et les S-IgM chez certains patients hors USI ont atteint un pic au cours de la deuxième semaine,( Figure 16 A, C) tandis que les N-IgG et les S-IgG ont continué à augmenter au cours de la troisième semaine(Figure 16 B, D). La détection conjointe des anticorps N-IgM, N-IgG, S-IgM et S-IgG a pu détecter jusqu'à 75% des infections dès la première semaine (Tableau 5). Ce résultat indique que la détection combinée des IgM et IgG spécifiques des protéines N et S peut être utile pour la détection précoce de l'infection par le SARS-CoV-2. La détection conjointe des anticorps N-IgM et N-IgG, ou N-IgG et S-IgG, a pu détecter jusqu'à 94,7 % des infections la deuxième semaine (Tableau 5). Dans les trois semaines suivant l'apparition des symptômes, les taux de séropositivité pour les N-IgG et les S-IgG atteignaient les 100% (Tableau 5). En revanche, les taux de séropositivité des N-IgM et des S-IgM sont restés les mêmes, certains patients ayant commencé à se détériorer suite au passage de l'isotype IgM à l'isotype IgG, ce qui pourrait contribuer à générer des anticorps plus efficaces capables d'inhiber l'infection virale. Une étude sur le décès par COVID-19 a montré que la CRP augmentait de manière significative après le début de la maladie et durait plus de 14 jours.[131], [132] Dans l'étude de Sun et al., la CRP a également augmenté de manière significative chez la plupart des patients. L'augmentation du S-IgG chez les patients hors USI était positivement corrélée à la diminution de la CRP (Figure 17 B), chose qui n'avait jamais été signalée auparavant.

Cependant, les changements de N-IgG n'ont pas montré de corrélation avec les changements de CRP chez les patients hors USI (Figure 17 A). Les variations de N-IgM et de S-IgM n'ont pas non plus montré de corrélation significative avec les variations de la CRP chez les patients hors USI (Figure 17 C, D). Remarquablement, dans la troisième semaine suivant l'apparition des symptômes, les N-IgG étaient significativement plus élevés alors que les S-IgG étaient notablement plus faibles chez les patients des unités de soins intensifs que chez les autres patients (Figure 16 B, D, F, H). Les patients hors USI ont tendance à produire des anticorps S-IgG, tandis que les patients en USI ont tendance à produire des anticorps N-IgG. Il est intéressant de noter que les S-IgG avaient une cinétique parallèle ou similaire à celle des S-IgM au cours des deux premières semaines, mais que les S-IgG ont continué à augmenter au cours de la troisième semaine, tandis que les S-IgM chez certains patients ont atteint un plateau voire même diminué chez certains autres (Figure 15 A). Le même schéma s'est également produit chez les patients hors USI, mais pas chez les patients en USI (Figure 16 C, D, G, H). Ce résultat suggère que le changement précoce d'isotype d'IgM en IgG pourrait aider à prédire un meilleur dénouement de la maladie. Il a été prouvé que les anticorps anti-S peuvent bloquer la liaison de la protéine S au récepteur cellulaire hACE2 qui sert de médiateur pour la liaison et l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules cibles. Mais il n'y a aucun argument permettant d'affirmer que les anticorps spécifiques de la protéine N puissent bloquer l'infection virale. La protéine N est un candidat approprié pour le diagnostic précoce de l'infection, en raison de son immunogénicité élevée et de son accumulation intracellulaire avant l'empaquetage du virus.[131], [133]–[135] Dans cette étude, Sun et ses collègues ont constaté que la plupart des patients des unités des USI avaient un taux de N-IgG plus élevé que le taux de S-IgG après l'apparition des symptômes (Figure 16 F, H), ce qui peut être dû à une exposition plus longue et plus importante au virus lors des infections précoces de cette catégorie de patients. Il est important de noter que pour ces derniers, l'acide nucléique du SARS-CoV-2 restait détectable jusqu'à 31 jours après le début de l'infection, alors que pour les patients non admis en unités de soins intensifs celui-ci n'était identifiable que pendant 13 jours. Par conséquent, une augmentation continue des N-IgG peut indiquer une progression de la maladie vers un tableau plus grave. Par ailleurs, le taux de S-IgG a augmenté lentement chez les patients des unités de soins intensifs. Les recherches sur les contributions des

protéines structurelles du SARS-CoV à l'immunité protectrice ont indiqué que seule la protéine S induisait un titre élevé d'anticorps neutralisant le SARS-CoV et une efficacité protectrice chez les hamsters, ce qui n'était pas le cas de la protéine N, la protéine de matrice M et les petites protéines d'enveloppe E.[131], [136] La modélisation par homologie et les preuves structurelles ont révélé que le SARS-CoV-2 avait une structure du domaine de liaison au récepteur similaire à celle du SARS-CoV, malgré la variation des acides aminés au niveau de certains résidus clés.[131], [137], [138]. Dans son étude, Sun et ses collègues ont constaté que le taux de S-IgG chez les patients des USI était significativement plus faible que chez les patients non hospitalisés dans les deux semaines suivant l'apparition du virus(Figure 16 D, H), ce qui pourrait expliquer les séjours hospitaliers plus longs et la positivité prolongée des tests moléculaires de recherche du génome viral chez les patients des unités de soins intensifs. Par conséquent, le suivi de la cinétique du S-IgG devrait pouvoir aider à prédire le pronostic.

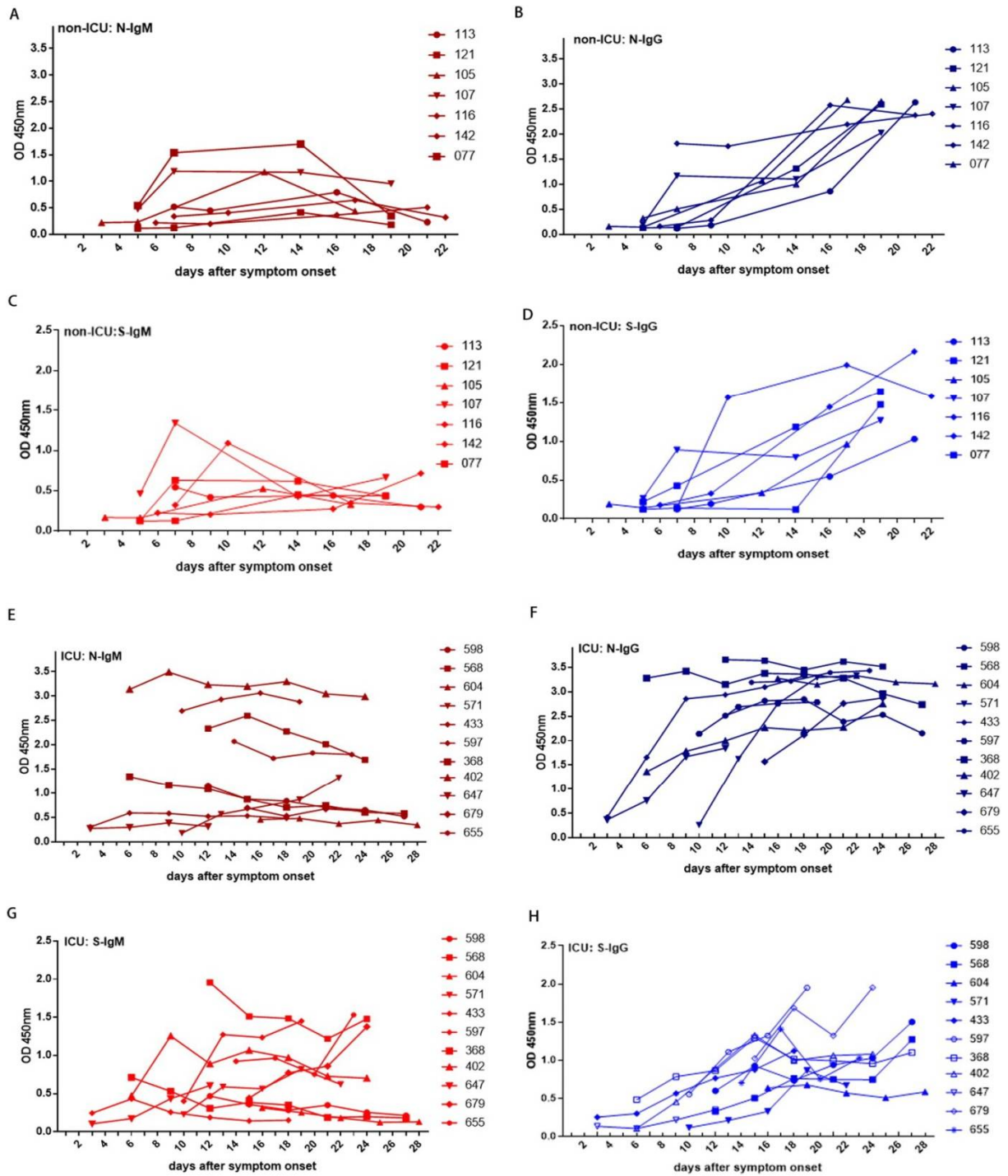
**Tableau 5: Taux de séropositivité (en %)[131]**

Semaines	N-IgM	N-IgG	S-IgM	S-IgG	N-IgM + N-IgG	S-IgM + S-IgG	N-IgM + S-IgM	N-IgG + S-IgG	N-IgM + S-IgM + N-IgG + S-IgG
1	41.7	41.7	41.7	58.3	58.3	66.7	58.3	66.7	75.0
2	73.7	84.2	68.4	78.9	94.7	89.5	84.2	94.7	94.7
3	73.7	100.0	73.7	100.0	100.0	100.0	89.5	100.0	100.0



**Figure 15: Taux de séropositivité des réponses des anticorps IgM et IgG spécifiques des protéines N et S chez les patients hors USI après l'apparition des symptômes[131]**

A. Evolution des taux de séropositivité des N-IgM, N-IgG, S-IgM et S-IgG chez 27 patients hors USI. B. Evolution des taux de séropositivité des N-IgM + N-IgG, S-IgM + S-IgG, N-IgM + S-IgM, N-IgG + S-IgG, N-IgM + S-IgM + N-IgG + S-IgG chez 27 patients hors USI.



**Figure 16: Cinétique des anticorps IgM et IgG spécifiques aux protéines N et S chez les patients hors USI et chez les patients en USI[131]**

Cinétiques des (A) N-IgM, (B) N-IgG, (C) S-IgM, (D) S-IgG chez 7 patients hors USI ; Cinétique des (E) N-IgM, (F) N-IgG, (G) S-IgM, (H) S-IgG chez 11 patients en USI.

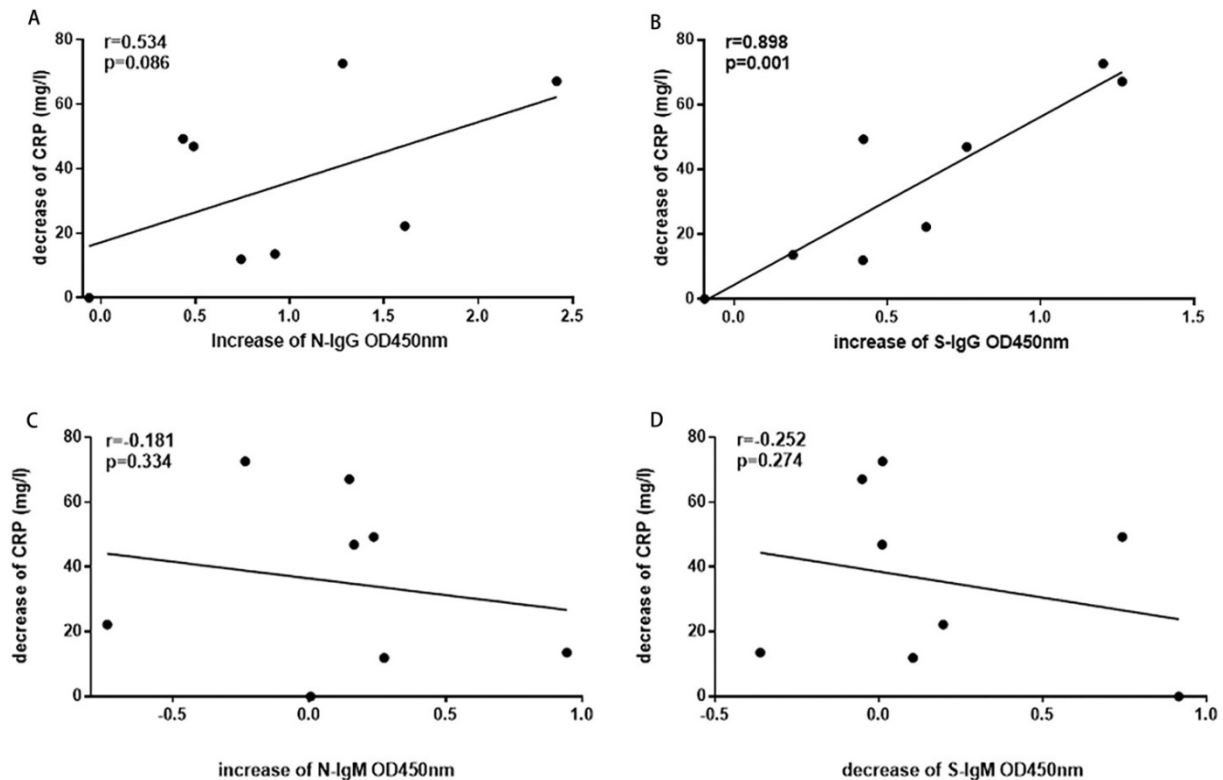


Figure 17: Corrélation entre les variations des taux d'IgM et d'IgG spécifiques aux protéines N et S et la variation de la CRP chez les patients non hospitalisés en unité de soins intensifs[131]

A. Corrélation entre les N-IgG et la diminution de la CRP ; B. Corrélation entre les S-IgG et la diminution de la CRP ; C. Corrélation entre les N-IgM et la CRP ; D. La corrélation entre les S-IgM et la CRP. Le coefficient de corrélation de Pearson a été utilisé pour mesurer la force de la corrélation entre la PCR et les anticorps IgM ou IgG.

### 3. Réponse des anticorps COVID-19 : pathogènes ou protecteurs ?

Les anticorps dirigés contre la protéine de nucléocapside N et le domaine de liaison au récepteur de la protéine de surface S ont été associés à une activité de neutralisation.[112], [122], [139], [140] Les anticorps neutralisant ces domaines peuvent être détectés approximativement 7 jours après l'apparition des symptômes et s'élèvent fortement durant les 2 semaines qui suivent.[112], [139], [140] Plusieurs études ont montré que les patients peuvent rester ARN-positifs malgré des concentrations élevées en anticorps IgM et IgG dirigés contre la protéine N et le domaine de liaison au récepteur de la protéine S.[112], [126] Que la présence d'anticorps neutralisants traduise ou non l'apparition d'une immunité protectrice chez les patients atteints de COVID-19 n'est pas claire. Certains chercheurs

pensent que les anticorps peuvent accroître l'infectiosité car des concentrations d'anticorps plus élevées ont été observées chez des patients ayant présenté un tableau grave que chez ceux ayant présenté une symptomatologie bénigne.[112], [126], [141] Dans une étude de Zhang et al. (n=222), parmi les patients présentant des concentrations élevées d'IgG, une proportion plus élevée présentait une maladie grave comparée à ceux qui présentaient de faibles concentrations d'IgG (52% contre 32%,  $p=0.008$ ).[112], [142] Le rôle de la réponse humorale dans la pathogenèse de la COVID-19 demeure incertain en attendant des études complémentaires.

Un champ d'application important des tests sérologiques est la compréhension des réponses des anticorps produits lors de l'infection par le SARS-CoV-2 et de la vaccination. Les tests qui renseignent sur le titre des anticorps et/ou leur fonction (par exemple, la neutralisation du virus) seront extrêmement utiles pour répondre à d'importantes interrogations sur la protection immunitaire contre la réinfection. Par exemple, tous les individus infectés produisent-ils une forte réaction des anticorps à l'infection par le SARS-CoV-2 ? Il n'est pas clair s'il existe une différence dans les réponses humorales trouvées chez les personnes présentant un COVID-19 grave, léger ou asymptomatique et combien de temps durent ces réponses. En outre, on ignore si la présence d'anticorps de liaison à la protéine S ou au RBD est en corrélation avec la neutralisation du virus. On ne sait pas non plus si les titres d'anticorps (liants ou neutralisants) sont en corrélation avec la protection contre la réinfection. Ces données seront importantes pour disséquer les réponses d'anticorps générées par l'infection naturelle par rapport à la vaccination.[143]

### **III. Principales techniques actuellement utilisées pour la détection des marqueurs sérologiques**

De nombreux types de tests sérologiques ont été développés au cours des dernières décennies pour quantifier les réponses des anticorps aux agents pathogènes dans les fluides corporels, en particulier le sérum ou le plasma. Ces tests utilisent différentes plateformes, notamment des tests de liaison tels que les tests immuno-enzymatiques (ELISA), les tests de flux latéral (LFI) ou les tests basés sur le Western blot. En outre, les tests fonctionnels qui testent la neutralisation des virus, l'inhibition des enzymes ou les tests bactéricides peuvent également fournir des informations sur les réponses immunitaires à médiation humorale. Collectivement, les tests sérologiques sont des outils essentiels dans la gestion des maladies infectieuses, y compris le diagnostic de l'infection, la mesure des titres d'anticorps protecteurs lors de la vaccination et l'évaluation de la séroprévalence de l'immunité dans une population.[143]

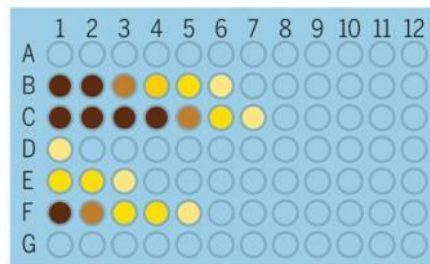
Les tests sérologiques pour le SARS-CoV-2 sont maintenant largement disponibles et comprennent les tests ELISA[127], [129], [144]–[146], les tests LFI[127], [147], [148] (Figure 18), et les tests de neutralisation du virus. Les tests ELISA et les tests LFI sont réalisés avec des antigènes recombinants, tels que la protéine S (la principale glycoprotéine de surface utilisée pour se fixer sur les cellules et y pénétrer) du SARS-CoV-2, le domaine de liaison au récepteur (RBD), qui fait partie de la protéine S, ou la nucléoprotéine virale N. Il est à noter que l'utilisation de la protéine N du SARS-CoV-2 devrait induire une plus grande réaction croisée (anticorps qui se lient à plusieurs souches de coronavirus) que la protéine S, en raison de l'homologie de séquence de la nucléoprotéine virale. Il est également important de noter que le RBD ne représente qu'une petite fraction de la protéine S (237 acides aminés dans le RBD contre 1273 acides aminés dans la protéine S). Par conséquent, la réponse IgM et IgG anti-RBD peut ne pas correspondre à la réponse des anticorps à la protéine S.[131] Ces tests peuvent être manipulés dans des laboratoires de niveau de biosécurité 2 (et donc être réalisés à plus grande échelle), étant donné la nature recombinante des antigènes sélectionnés. En revanche, les essais de neutralisation avec un SARS-CoV-2 capable de se répliquer doivent être réalisés dans des installations de niveau de biosécurité 3, ce qui limite leur

application. Des alternatives plus sûres et à plus haut rendement à l'utilisation de virus infectieux sont en cours de développement et comprennent l'utilisation de tests de particules virales pseudotypées, dans lesquels la protéine de surface S du SARS-CoV-2 est greffée sur des virus inoffensifs ou des particules similaires aux particules virales.

## Quantitative and binary readouts in serology assays

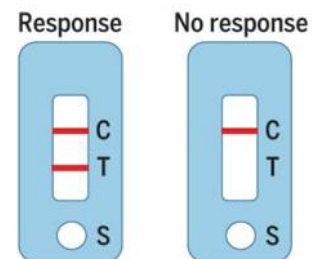
Quantitative and binary serology tests can provide important information about infection.

### Quantitative assays [e.g., enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)]



Titers	Protected?
Negative	No
Titer 1:12,150	Yes
Titer 1:36,450	Yes
Titer 1:50	No
Titer 1:450	No
Titer 1:4050	Yes
Negative	No

### Assay with binary result (e.g., lateral flow assay)



Result	Quantitative titer	Yes or no
<b>Linked to protection?</b>	A quantitative titer can be linked to protection	A positive result can be loosely associated with protection
<b>Could predict protection duration?</b>	Yes	No
<b>Scalability</b>	Moderate	High
<b>Ease of use</b>	Performed in specialized laboratories	Easy to use, even as point-of-care test

**Figure 18: Lectures quantitatives et binaires dans les tests sérologiques[143]**

**Les tests sérologiques quantitatifs et binaires peuvent fournir des informations importantes sur l'infection.**

Un nombre limité de tests ELISA et de tests FLI ont récemment reçu une autorisation d'utilisation d'urgence de la Food and Drug Administration (FDA) américaine. En outre, de nombreux tests FLI de différentes sociétés sont disponibles, mais leur utilité est douteuse, étant donné l'absence de validation officielle des performances en ce qui concerne la sensibilité (combien de vrais positifs sont détectés) et la spécificité (la proportion de faux positifs)[148]–[150]. L'utilisation de tests sérologiques dont la sensibilité et la spécificité sont validées est essentielle pour obtenir des résultats significatifs. Pour certaines applications, telles que les enquêtes sérologiques dans les populations à forte prévalence, une spécificité un

peu plus faible est acceptable, alors que la sensibilité devrait être élevée. Pour les utilisations où un résultat faussement positif serait conséquent, une très haute spécificité est essentielle. En général, la sensibilité et la spécificité doivent être aussi élevées que possible.

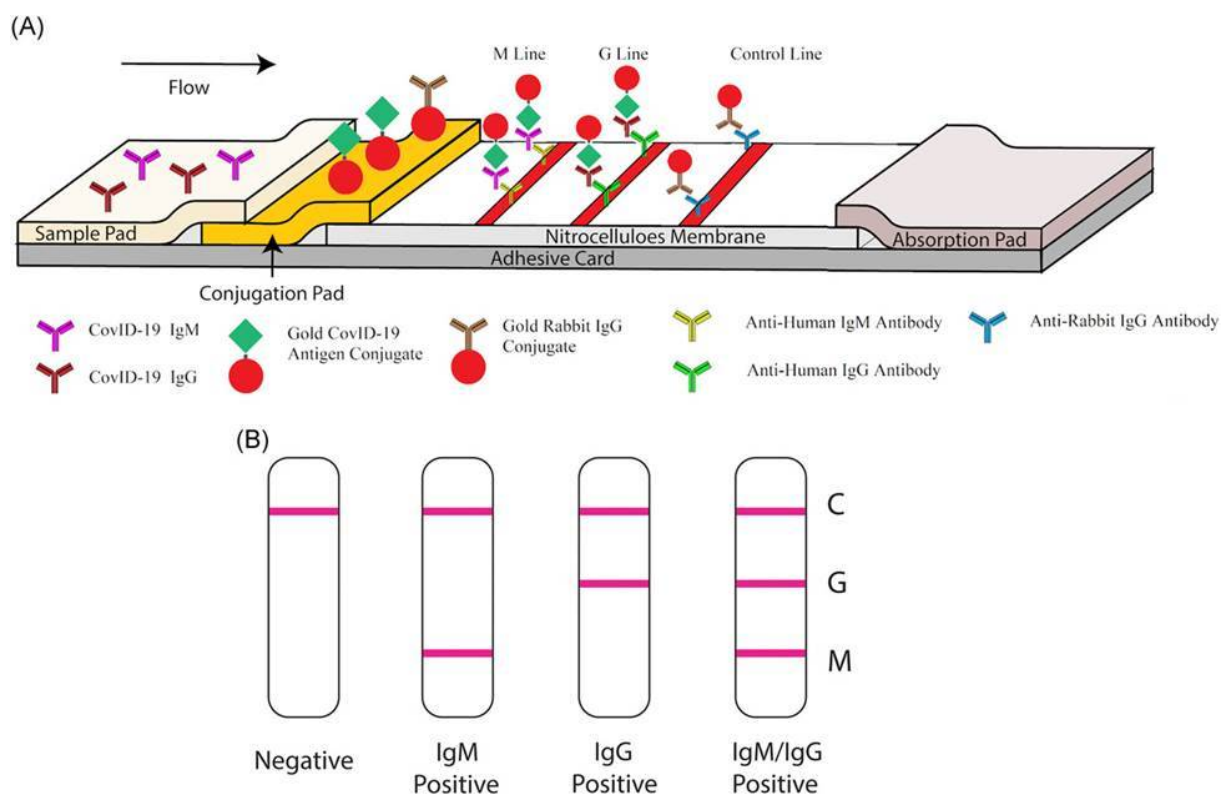
Plusieurs laboratoires universitaires ont mis au point des tests sérologiques spécifiques et fiables, et des options commerciales de haute qualité sont en train de voir le jour. Conformément aux traditions académiques de base, une brochure sur la mise en place de tests sérologiques a été distribuée à plus de 200 laboratoires dans le monde entier, et un protocole détaillé destiné à faciliter le déploiement local a été publié.[151] Des tests sérologiques de haute qualité étant désormais disponibles, le principal défi consistera à appliquer et à déployer ces tests de manière stratégique pour permettre aux communautés de sortir en toute sécurité de la lutte actuelle contre la pandémie et de revenir à une vie "normale".[143]

Dans notre description, nous nous attarderons sur les tests rapides d'anticorps à résultat binaire dits à flux latéral (LFI) en prenant pour exemple le kit de test rapide de détection des anticorps IgG-IgM combinés SARS-CoV-2 conçu et fabriqué par Jiangsu Medomics Medical Technologies,[147] et les méthodes sérologiques quantitatives de type ELISA et CLIA en comparant les performances de cinq tests sérologiques actuellement sur le marché.[152]

## **1. Méthodes sérologiques binaires : exemple du test rapide de détection des anticorps IgG-IgM combinés SARS-CoV-2 par Jiangsu Medomics Medical Technologies**

Le kit de test rapide de détection des anticorps IgG-IgM combinés SARS-CoV-2 est conçu et fabriqué par Jiangsu Medomics Medical Technologies, situé à Nanjing, en Chine. Il s'agit d'un test immunologique qualitatif à flux latéral permettant de déterminer rapidement la présence ou l'absence d'anticorps anti-SARS-CoV-2-IgM et anti-SARS-CoV-2-IgG dans des échantillons humains (sang total, sérum et plasma). Le kit de test est fourni avec une cartouche de test, un tampon de dilution d'échantillon et une notice d'utilisation. La cartouche de test comporte trois bandes de détection, dont une bande de contrôle distale qui apparaît lorsque l'échantillon s'est écoulé à l'extrémité de la bande de test. La présence des anticorps IgG et IgM du SARS-CoV-2 est indiquée par une ligne rouge/violette dans la région

spécifique indiquée sur le dispositif. La bandelette de test rapide SARS-CoV-2 à anticorps IgG-IgM combinés, comme le montre la Figure 19, comporte deux anticorps monoclonaux anti-humains de souris (anti-IgG et anti-IgM) disposés sur deux lignes de test séparées. Un antigène de surface du SARS-CoV-2 qui peut se lier spécifiquement aux anticorps du SARS-CoV-2 (y compris les IgM et les IgG) est conjugué à des nanoparticules d'or (AuNP) colloïdal et pulvérisé sur des tampons de conjugaison. Les conjugués AuNP-IgG de lapin ont également été pulvérisés sur des tampons de conjugaison pour se lier à l'anticorps IgG anti-lapin qui est immobilisé sur la ligne de contrôle (Figure 19 A).



**Figure 19: Illustration schématique du test rapide de détection des anticorps IgM-IgG combinés contre le SARS-CoV-2[147]**

A, Schéma du dispositif de détection ; B, illustration des différents résultats du test ; C, signifie ligne de contrôle ; G, signifie ligne d'IgG ; M, signifie ligne d'IgM.

Lors du test, 10 à 15  $\mu\text{L}$  d'échantillon sont ajoutés dans l'orifice d'échantillonnage, puis un tampon de dilution est ajouté à l'échantillon. Le mécanisme du test est basé sur l'hydratation et le transport des réactifs qui interagissent avec l'échantillon à travers la bande par écoulement chromatographique latéral (Figure 19 A). Lorsque l'échantillon traverse le dispositif, les anticorps IgG et IgM anti-SARS-CoV-2, s'ils sont présents dans l'échantillon, sont liés par le réactif colorimétrique doré marqué à l'antigène SARS-CoV-2 fixé sur le tampon de conjugaison. Au fur et à mesure que l'échantillon conjugué continue de se déplacer sur la bandelette, les anticorps IgM anti-SARS-CoV-2 sont liés à la ligne M (IgM), et les anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 sont liés à la ligne G (IgG). Si l'échantillon ne contient pas d'anticorps anti-SARS-CoV-2, aucun complexe marqué ne se lie à la zone de test et aucune ligne ne sera observée. L'or colloïdal restant remonte la nitrocellulose jusqu'à la zone de la ligne de contrôle, qui capture l'excès de conjugué démontrant que le fluide a migré de manière adéquate à travers le dispositif. Une ligne rouge-violet apparaîtra dans la zone de la ligne de contrôle pendant l'exécution de tous les tests valables, que l'échantillon soit positif ou négatif pour l'infection par le SARS-CoV-2. Pendant le test, l'excès de réactif, y compris les conjugués AuNP-IgG de lapin, migre et passe la zone de la ligne de contrôle, où les conjugués AnNP-IgG de lapin se lient aux IgG anti-lapin pour former une ligne rouge sur la ligne de contrôle. La Figure 19 B illustre les différents résultats de tests pour les situations négatives, IgM positif, IgG positif et IgM/IgG tous deux positifs.

Pour illustrer les résultats de tests réels, la Figure 20 montre une photo des résultats de tests pour six cartouches de test différentes provenant de six patients, qui représentent plusieurs types de résultats différents. Dans la cartouche n° 13, la photo représente la détection d'IgM et d'IgG ; dans la cartouche n° 14, détection d'IgM uniquement en faible concentration ; dans la cartouche n° 15, pas d'IgM ni d'IgG ; dans la cartouche n° 16, détection d'IgG uniquement en faible concentration ; dans la cartouche n° 17, des IgG uniquement en forte concentration et dans la cartouche n° 18, des IgM uniquement en forte concentration dans le sang des patients, respectivement.



**Figure 20: Photo représentative des différents résultats d'analyse sanguine des patients[147]**

**(#13) IgM et IgG tous deux positifs, (#14) IgM faiblement positif, (#15) IgM et IgG tous deux négatifs, (#16) IgG faiblement positif, (#17) IgG positif et (#18) IgM positif.**

## **2. Méthodes sérologiques quantitatives**

### **a. Comparatif des performances de cinq tests utilisant les méthodes CLIA, ECLIA et ELISA**

Les tests de détection des anticorps du SARS-CoV-2 sont de plus en plus disponibles suite à la demande pressante des cliniciens et des décideurs politiques.[152], [153] Étant donné la rapidité du développement et de la distribution de ces tests, une évaluation minutieuse est nécessaire pour éviter toute mauvaise interprétation de leurs résultats. [148], [154], [155] La majorité des tests actuellement proposés sont basés sur la détection d'anticorps se liant aux protéines hautement immunogènes de la surface (S) ou de la nucléocapside (N), les premiers ayant le plus fort potentiel de neutralisation du virus, tandis que les seconds sont les plus abondants. [152], [156] Le test semi-quantitatif d'IgG Euroimmun Anti-SARS-CoV-2

ELISA (IgG) ciblant le domaine S1 de la protéine S a été l'un des premiers tests à être commercialisé, ce qui a également permis de disposer de données sur les performances de ce dernier relativement plus élevé dans la littérature. [148], [156], [157] En revanche, le test de Wantai SARS-CoV-2 Ab ELISA basé sur un double sandwich d'antigènes (protéine S, domaine de liaison au récepteur (RBD)) offre potentiellement une plus grande sensibilité en raison de sa capacité à détecter également les IgM et les IgA. [148], [152] Plus récemment, des solutions à haute cadence telles que le test Diasorin LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG (sous-domaines RBD/S2 de la protéine S, tests immunologiques de chimioluminescence (CLIA)), le test Roche Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 (protéine N, électrochimiluminescence (ECLIA)), et le test Siemens Atellica® IM SARS-CoV-2 Total (RBD, CLIA) sont entrés en scène, permettant des délais d'exécution plus courts et une extension aisée de la capacité de test. L'objectif de cette étude de Pflüger et al. était d'évaluer et de comparer les performances cliniques de cinq différents tests automatisés de détection des anticorps anti-SARS-CoV-2 disponibles dans le commerce dans une cohorte de patients hospitalisés atteints de COVID-19 et dont les échantillons de sang archivés de la période pré-pandémique servaient de témoins négatifs.

Pour évaluer la positivité, le premier échantillon de sérum/plasma disponible après l'hospitalisation a été analysé (n = 75). Le test initial consistait en un test modifié du gène E adapté au protocole "cobas Omni Utility Channel" et effectué sur le système cobas6800 [158], [159] (la valeur seuil du cycle (valeur Ct) < 34 a été définie comme positive). 66/75 patients ont présenté des résultats positifs à la PCR dans au moins deux échantillons indépendants, en utilisant la méthode mentionnée ci-dessus ou le test Roche SARS-CoV-2 IVD pour le système cobas6800. Les neuf patients restants ont été testés PCR-positifs dans des laboratoires de diagnostic externes (certifiés), ces patients sont marqués par une flèche sur la Figure 21 F. Pour analyser la spécificité, un ensemble d'échantillons anonymes conservés appartenant à une cohorte de donneurs de sang pré-pandémie (n = 320, répartis de manière égale entre 18 et 70 ans ; ratio H/F 1:1, recueillis du 01.03.17 au 09.04.17) a été utilisé. Tous les échantillons ont été conservés à -20 °C avant l'analyse. L'utilisation d'échantillons anonymes a été approuvée par le comité d'éthique local. Les analyses ont été effectuées conformément aux recommandations des fabricants (Tableau 4)

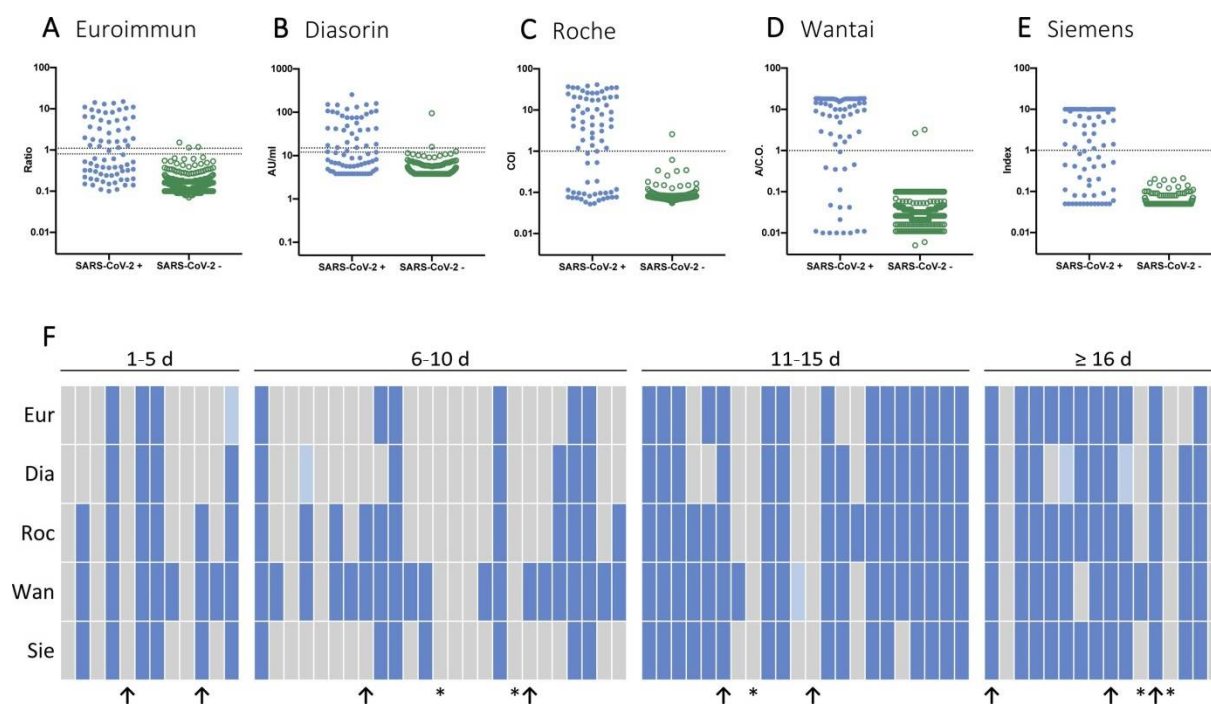


Figure 21: Résultats des tests sérologiques SARS-CoV-2 examinés[152]

A-E: Les diagrammes de dispersion à échelles logarithmiques affichent les résultats des tests des patients positifs à la PCR du SARS-CoV-2 (points bleus,  $n = 75$ ) et des donneurs de sang pré-pandémie (points verts,  $n = 320$ ). Chaque point représente un échantillon. Les seuils de positivité sont de 1,1 pour Euroimmun, 15 pour Diasorin et 1 pour Roche, Wantai et Siemens (ligne pointillée supérieure). Les seuils pour les résultats de tests border-line sont de 0,8 pour Euroimmun et de 12 pour Diasorin (ligne pointillée inférieure). F: Résultats des tests des patients positifs à la PCR pour le SARS-CoV-2 ( $n = 75$ ). Chaque colonne représente un patient. Les échantillons sont triés en fonction du temps écoulé depuis l'apparition des symptômes, en jours. Les résultats négatifs des tests sont affichés en gris, les résultats positifs en bleu et les résultats intermédiaires en bleu clair. Les patients immunodéprimés sont signalés par un \* dans la ligne inférieure tandis qu'un ↑ dans la ligne inférieure indique que la RT-PCR a été effectuée par un laboratoire externe certifié.

Abréviations : A/C.O., absorbance/cut-off value ; AU/mL, unités arbitraires/mL ; COI, cut-off index (signal sample/cut-off) ; d, jours ; Dia, Diasorin ; Eur, Euroimmun ; Roc, Roche ; Ratio, rapport (extinction sample/extinction calibrator) ; Sie, Siemens ; Wan, Wantai.

**Tableau 6: Informations détaillées sur les tests sérologiques du SARS-CoV-2[152]**

Nom	Fournisseur	Plateforme	Méthode	Détection des isotypes d'anticorps	Antigène ciblé	Unité	Seuil de positivité	Borde r-line	Durée du test/l ot	Tests par heure/cycle*	Sensibilité selon le fabricant	Spécificité selon le fabricant
<b>Euroimmun</b>												
<b>Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG)</b>	EUROIMMUN AG, Lübeck, Germany	Euroimmun Analyzer I-2 P (EUROIMMUN AG, Lübeck, Germany)	ELISA	IgG	Domaine S1, protéine S (y compris le RBD)	Ratio	>1.1	0.8 – 1.1	4.5h	180/cycle	93.8 % (n = 16, ≥ 21 jours depuis l'apparition des symptômes)	99.3 % (n = 150, Donneurs de sang Allemands)
<b>Diasorin</b>												
<b>LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG</b>	DiaSorin S.p.A., Saluggia, Italy	LIAISON® XL Analyzer (DiaSorin S.p.A., Saluggia, Italy)	CLIA	IgG	Protéines S1 et S2	AU/mL	>15	12 - 15	35min	180/h	97.4 % (n = 39, > 15 jours depuis l'apparition des symptômes)	98.5 % (n = 985, donneurs de sang)
<b>Roche</b>												
<b>Elecsys® Anti-SARS-CoV-2</b>	Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Germany	cobas e 411 (Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Germany)	ECLIA	Ac totaux	Protéine de nucléocapside	COI	>1	/	18min	75/h	99.5 % (n = 185, ≥ 14 jours depuis l'apparition des symptômes)	99.8 % (n = 4148, donneurs de sang)

Nom	Fournisseur	Plateforme	Méthode	Détection des isotypes d'anticorps	Antigène ciblé	Unité	Seuil de positivité	Borde r-line	Durée du test/l ot	Tests par heure/cycle*	Sensibilité selon le fabricant	Spécificité selon le fabricant
<b>Wantai</b>												
<b>WANTAI SARS-CoV-2 Ab ELISA</b>	Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co., Ltd., Beijing, China	Euroimmun Analyzer I-2 P (EUROIMMUN AG, Lübeck, Germany)	ELISA	Ac totaux	Antigène SARS-CoV-2 recombinant (RBD)	A/C.O.	>1	0.9 – 1.1	4h	180/cycle	94.5 % (n = 310, 1–39 jours depuis l'apparition des symptômes)	100 % (n = 333, individus sains)
<b>Siemens</b>												
<b>Atellica® IM SARS-CoV-2 Total (COV2 T)</b>	Siemens Health care GmbH, Erlangen, Germany	Atellica® IM Analyzer (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany)	CLIA	Ac totaux	Protéine S	Index	>1	/	10min	440/h	100 % (n = 42, ≥14 jours depuis l'apparition des symptômes)	99.8 % (n = 993, individus sains)

\* dans la plateforme respective.

Abréviations: Ac, anticorps; A/C.O., absorbance/cut-off; AU/mL, unités arbitraires/mL; CLIA, chemiluminescence immunoassay; COI, Cut-off index (sample signal/cut-off); ECLIA, electroluminescence assays; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; h, heures; IgG, immunoglobine G, Ratio, ratio (extinction sample/extinction calibrators); min., minutes; /, données non disponibles.

Tous les tests ont démontré une bonne spécificité supérieure à 99 %, les tests de Roche et de Siemens atteignant respectivement 99,7 % et 100 %. Néanmoins, pour l'utilisation clinique, la prévalence dans les populations respectives des patients est essentielle. Dans un environnement à faible prévalence comme l'Allemagne (séroprévalence 0,8 %-1 % [160]), les valeurs prédictives positives déterminées dans cette étude se situaient entre 19,5 %-100 % et 38,0 %-100 % (pour  $\leq 10$  jours ou  $>10$  jours après le début des symptômes, respectivement (Tableau 7). Il est intéressant de noter qu'il n'a été observé aucun chevauchement de résultats faussement positifs entre les différents tests. Par conséquent, les données de Pflüger et al. soutiennent les recommandations actuelles du CDC pour les milieux à faible prévalence ( $<5$  % de prévalence) qui sont d'utiliser un second test sérologique pour augmenter la VPP au-dessus de 90 %. Les taux globaux de positivité des tests dans cette étude sont inférieurs à ceux rapportés par leurs fabricants respectifs, mais les résultats des tests rapportés ici correspondent à ceux d'autres études d'évaluation clinique.[148], [156], [160] L'une des principales limites de cette étude est qu'aucun sérum longitudinal n'a été analysé, de sorte qu'il ne peut être exclu que certains patients aient subi une séroconversion à des moments ultérieurs. En se basant sur la littérature actuellement disponible, l'émergence des anticorps dirigés contre la protéine S est généralement précédée par l'émergence de ceux dirigés contre la protéine N.[128], [161] Cependant, dans cette cohorte, le test ELISA de Wantai basé sur la protéine S était le plus sensible, suivi par le test Elecsys basé sur la protéine N (Roche) avec 79 % contre 81,6 % de positivité ( $> 10$  jours après l'apparition des symptômes), respectivement.

Comme prévu, les tests détectant les IgG, IgM et IgA ont eu une plus grande sensibilité dans cette cohorte que les tests détectant uniquement les IgG.[160] Dans l'ensemble, il y avait un bon accord qualitatif entre tous les tests, mais une corrélation quantitative modérée ( $r^2 = 0,76$ ) n'a été observée qu'entre les deux tests détectant spécifiquement les IgG (Euroimmun et Diasorin, Figure 22). En ce qui concerne les différences spécifiques au sexe dans la réponse immunitaire, nous n'avons observé aucune disparité dans le nombre d'échantillons positifs ou de titres d'anticorps contre le SARS-CoV-2 dans aucun des cinq tests, mais les patients gravement malades ont eu des réponses en anticorps IgG significativement plus élevées que les patients ayant une évolution légère/grave de la maladie, conformément aux résultats des

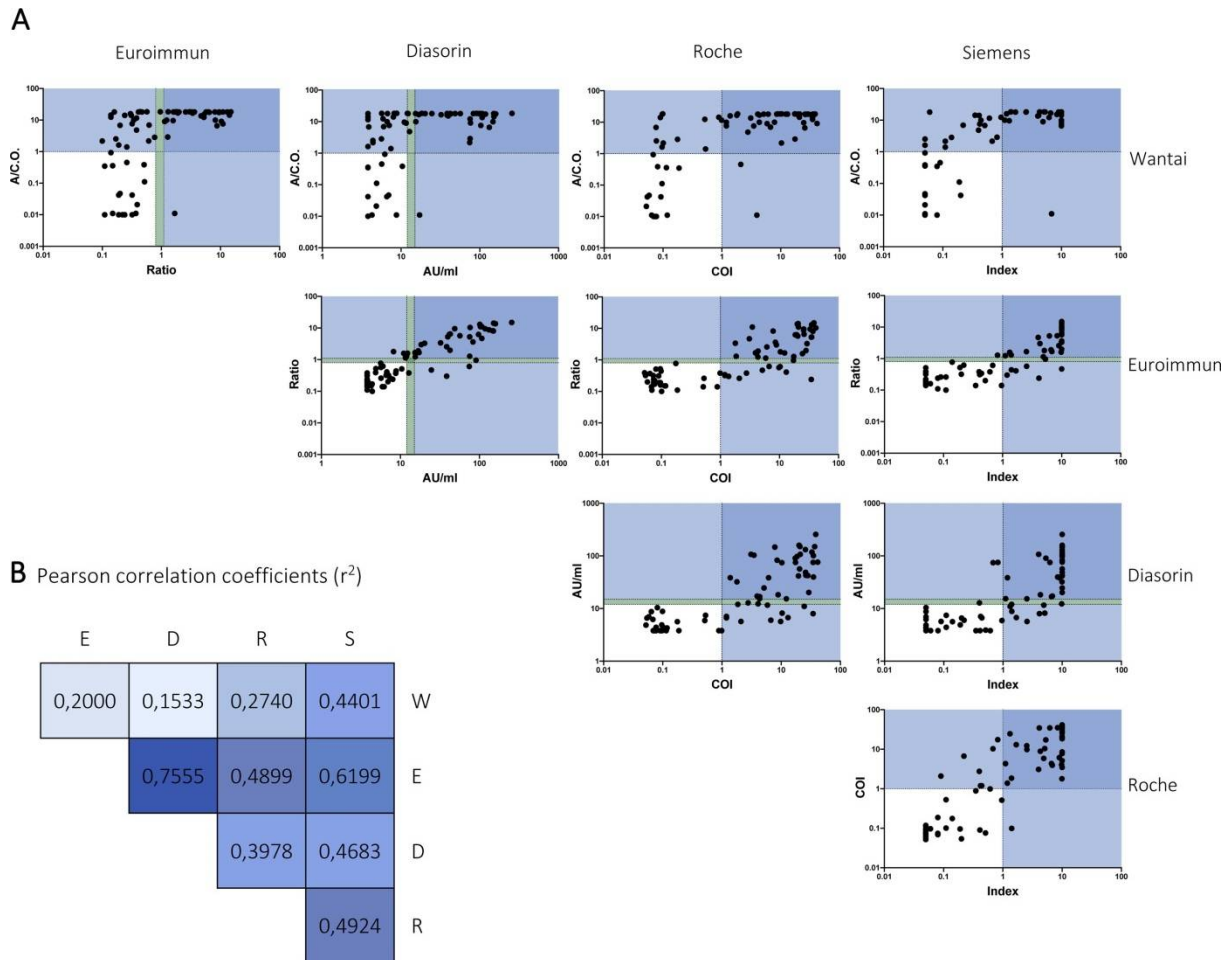
autres cohortes.[130] Dans l'ensemble, le taux suboptimal de positivité des tests constaté au moment de l'hospitalisation dans cette cohorte souligne l'importance du diagnostic moléculaire pour écarter/confirmer une infection active par le SARS-CoV-2.

**Tableau 7: Positivité, spécificité, VPN et VPP des tests sérologiques SARS-CoV-2 examinés[152]**

	Spécificité		Positivité				VPN		VPP	
	(n=320)		1 - 10j (n=37)		>10j (n=38)		Prévalence 0.8%			
	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	1-10j	>10j	1-10j	>10j
<b>Euroimmun</b>	99.1	(97.3–99.7)	27.0	(15.4–43.0)	70.3	(54.2–82.5)	99.4	99.8	19.5	38.6
<b>Diasorin</b>	99.1	(97.3–99.7)	29.7	(17.5–45.8)	68.4	(52.5–80.9)	99.4	99.7	21.0	38.0
<b>Roche</b>	99.7	(98.3–100)	46.0	(31.0–61.6)	79.0	(63.7–88.9)	99.6	99.8	55.3	68.0
<b>Wantai</b>	99.4	(97.8–100)	73.0	(57.0–84.6)	81.6	(66.6–90.8)	99.8	99.9	49.5	52.3
<b>Siemens</b>	100	(98.8–100)	35.1	(21.8–51.2)	73.3	(58.0–85.0)	99.5	99.8	10.0	10.0

Pour déterminer les taux de positivité et la spécificité, des échantillons de patients positifs à la PCR pour le SARS-CoV-2 (n = 75), prélevés en mars et avril 2020, et des échantillons de dons de sang pré-pandémie effectués en mars 2017 (n = 320) ont été analysés avec chaque méthode. La VPN et la VPP ont été calculées pour une prévalence de 0,8 % selon le contexte local de prévalence qui est actuellement faible (Hambourg, Allemagne). Les patients ont été regroupés en fonction du temps écoulé entre l'apparition des symptômes et la date de la prise de sang en jours (1-10 jours et >10 jours).

Abréviations : IC, intervalle de confiance ; j, jours ; VPN, valeur prédictive négative ; VPP, valeur prédictive positive.



**Figure 22: Corrélation entre les tests sérologiques SARS-CoV-2[152]**

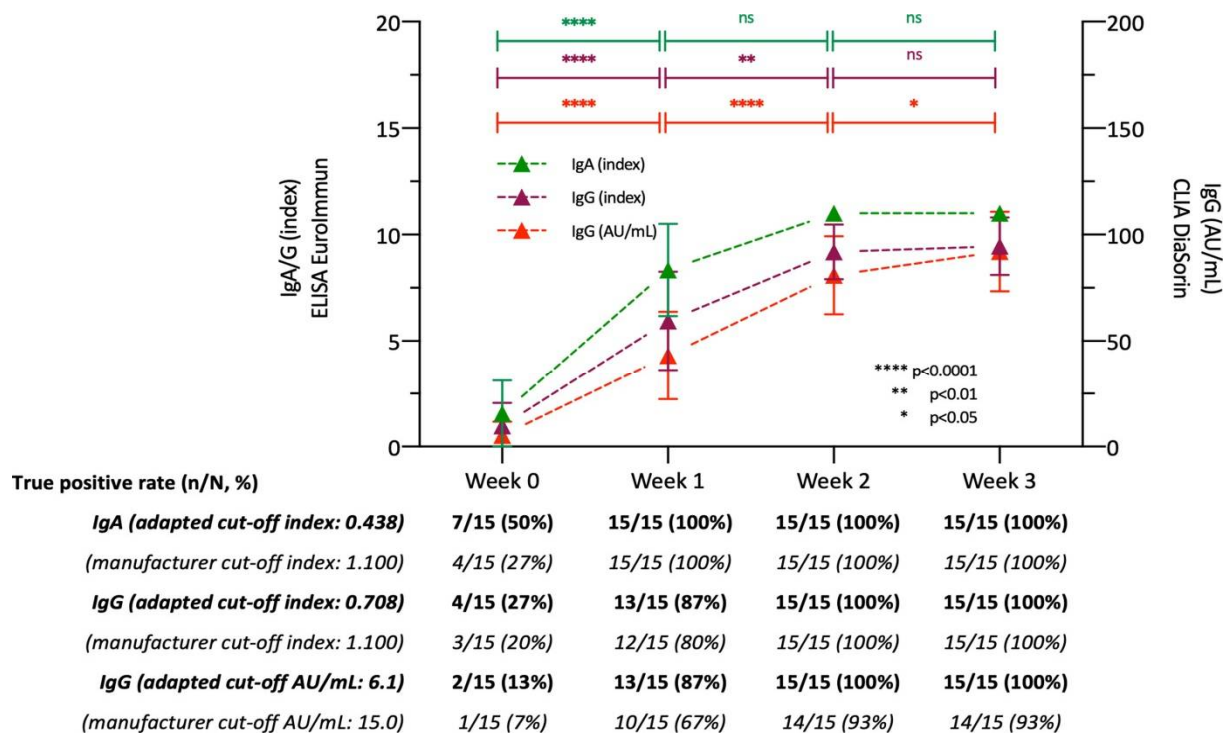
Un nuage de points avec des échelles logarithmiques, chacune affichant la corrélation entre deux tests. Les résultats des tests effectués sur les patients ayant obtenu un résultat positif à la PCR du SARS-CoV-2 ( $n = 75$ ) sont représentés sur un graphique. Chaque point représente un échantillon. Les lignes en pointillés indiquent les seuils de positivité des tests (ligne supérieure) et les résultats intermédiaires des tests (ligne inférieure). Les valeurs dans les zones bleu foncé sont positives dans les deux tests et les valeurs dans les zones bleu clair dans un seul test. B Coefficients de corrélation de Pearson ( $r^2$ ) disposés selon le même format qu'en A. Les valeurs sont codées par couleur, les valeurs proches de 1 étant affichées en bleu foncé et les valeurs proches de 0 en bleu clair. Toutes les corrélations sont significatives (valeur  $p : \leq 0.0003$ ).

Abréviations : A/C.O., absorbance/cut-off value ; AU/ml, unités arbitraires/mL ; COI, cut-off index (signal sample/cut-off) ; D, Diasorin ; E, Euroimmun ; R, Roche ; Ratio, rapport (échantillon d'extinction/calibreur d'extinction) ; S, Siemens ; W, Wantai.

Toutefois, plusieurs défis restent à relever pour assurer la mise en œuvre, la validation et l'interprétation appropriées des tests sérologiques. Parmi ceux-ci, la compréhension de la cinétique des anticorps est importante car des opinions divergentes sont rapportées dans la littérature.[162], [163] Tré-Hardy et al.[164] ont récemment fait état de la validation du test d'immuno-chimiluminescence (CLIA) pour la détermination des IgG (LIAISON®SARS-CoV-2, DiaSorin®, Saluggia, Italie) et a fait état de l'excellente performance analytique et clinique de ce dernier. Cependant, les données sur la cinétique des anticorps et l'évaluation des IgA n'ont pas encore été transmises sur leur cohorte.

Les sérums de 182 patients symptomatiques, positifs pour la RT-PCR à l'admission, ont été inclus et évalués à différents moments pour le dosage des IgA (méthode ELISA, Euroimmun Medizinische Labordiagnostika®, Lübeck, Allemagne) et des IgG (méthode ELISA, Euroimmun Medizinische Labordiagnostika® et CLIA LIAISON®SARS-CoV-2, DiaSorin®). Le suivi complet aux quatre différents moments a été obtenu pour 15 d'entre eux. Les analyses statistiques montrent qu'ils sont représentatifs de la cohorte complète.[164]

La Figure 23 présente le changement par rapport à la ligne de base et la sensibilité aux semaines 0, 1, 2 et 3 pour les déterminations d'IgA et d'IgG. Les taux des deux immunoglobulines augmentent avec le temps et tendent à se stabiliser après deux semaines. En utilisant leur seuil adapté, la détermination des IgA montre une sensibilité de 100 % après une semaine, alors qu'elle atteint 87 % pour les tests d'IgG. Le seuil fourni par le fabricant présente toujours une sensibilité de 100 % pour l'IgA, mais elle diminue à 80 % et 67 % pour les tests IgG ELISA et IgG CLIA, respectivement. Au bout de deux semaines, tous les tests présentent une sensibilité de 100 %, comme l'ont indiqué d'autres groupes,[123], [162] sauf lorsque le seuil fourni par le fabricant a été utilisé pour la détection des IgG (à titre d'exemple, un des 15 patients n'a jamais été considéré comme positif).



**Figure 23: Cinétique des anticorps exprimée en variation par rapport à la référence ou à la sensibilité à la semaine 0, 1, 2 et 3 après la positivité de la RT-PCR COVID-19[164]**

La semaine 0 correspond au jour de la détermination par RT-PCR et de la confirmation de l'infection par le SARS-CoV-2. Les taux de vraie positivité (sensibilité) ont été évalués avec les seuils adaptés à partir de notre validation et avec le seuil fourni par le fabricant.

Ces observations sont de la plus haute importance pour au moins deux aspects analytiques et cliniques : premièrement, le choix du moment approprié est essentiel pour la détection de la réponse immunitaire. En effet, ces résultats montrent que l'immunité IgA peut être détectée avec précision une semaine après la positivité de la RT-PCR, tandis que l'immunité IgG doit être évaluée après deux semaines pour éviter les faux négatifs. Deuxièmement, des seuils adaptés doivent être établis par chaque laboratoire afin d'améliorer la sensibilité des tests commerciaux. Toutefois, cela implique que le choix des sérums pour définir le seuil adapté est crucial. Dans notre cas, le seuil a été déterminé sur des échantillons de patients symptomatiques prélevés 14 jours après la positivation de la RT-PCR. Il est à noter qu'il n'existe à ce jour aucun consensus sur la manière de définir l'apparition de la maladie, c'est-à-dire si elle correspond à la date d'apparition des premiers symptômes ou à la date de la positivation de la RT-PCR.

Bien qu'ils soient tous deux validés et approuvés par les autorités compétentes, ces résultats montrent que les deux tests IgG ne sont pas équivalents pour détecter la séropositivité si la mesure est effectuée au moment de la mise en œuvre de la RT-PCR (c'est-à-dire une sensibilité de 7 et 20 % pour les méthodes CLIA et ELISA respectivement en utilisant le seuil du fabricant). Cela complique encore plus l'interprétation des résultats et souligne la nécessité pour les autorités nationales compétentes et les sociétés savantes d'établir des recommandations et des procédures pour les tests sérologiques afin d'éviter une interprétation erronée d'une analyse trop précoce, qui conduirait à un taux élevé de résultats faussement négatifs.[164]

### **b. Performances du test Abbott SARS-CoV-2 IgG**

Face à la pandémie actuelle causée par le SARS-CoV-2, il est urgent de disposer de tests sérologiques permettant d'identifier les personnes atteintes d'une infection au SARS-CoV-2 en cours ainsi que d'une maladie antérieure. En avril, le test Abbott SARS-CoV-2 IgG (Abbott GmbH, Rungis, France) détectant les IgG dirigé contre la nucléoprotéine du SARS-CoV-2 a reçu le label CE-IVD et a été installé sur la plateforme automatisée Abbott Architect™ i2000, conformément aux instructions du fabricant (la valeur seuil de l'indice de positivité était de 1,4), à l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP). Cet hôpital, qui appartient à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, qui représente le plus grand groupe d'hôpitaux universitaires en Europe, est organisé depuis la mi-mars pour prendre en charge les patients souffrant d'affections liées à la COVID-19 (zone COVID-positive) dans des zones distinctes de celles des patients sans affections liées à la COVID-19 (zone COVID-libre). Pour valider analytiquement et cliniquement le test Abbott SARS-CoV-2 IgG, nous avons testé des sérums datant d'avant la pandémie, des sérums de travailleurs de la santé paucisymptomatiques avec une RT-PCR positive pour le SARS-CoV-2 et des sérums de patients hospitalisés dans la zone COVID-positive et dans la zone COVID-libre. À ce jour, peu de données sont disponibles sur les tests sérologiques, se concentrant principalement sur le délai de séroconversion après l'apparition des symptômes et la capacité de neutralisation des anticorps produits.[130], [165]–[167]

À notre connaissance, il s'agit là de la deuxième étude évaluant les performances analytiques du test Abbott SARS-CoV-2 IgG, la première avec des échantillons collectés en Europe. Dans la première étude, la spécificité (99,9 %) et la sensibilité (100 % après 17 jours depuis l'apparition des symptômes) étaient excellentes.[167] Nos résultats ont confirmé l'excellente spécificité du test (100 %), mais nos performances en matière de sensibilité n'ont pas été aussi bonnes que prévu, en particulier dans le groupe des travailleurs de santé (sensibilité = 94 %). Nos données sur les patients hospitalisés pour COVID-19 étaient plus comparables à celles observées dans l'étude de Bryan et al.[167] En effet, le délai médian avant la détectabilité des IgG du SARS-CoV-2 depuis l'apparition des symptômes était de 17 jours, comme cela a été décrit précédemment, et tous les patients testés après 20 jours étaient positifs (Figure 24). Différentes hypothèses pourraient être avancées pour expliquer cet écart entre les patients hospitalisés et les professionnels de la santé. Tout d'abord, parmi les travailleurs de la santé, seuls 2 ont été hospitalisés et 98 ne l'ont pas été et n'ont eu que peu de symptômes. De plus, les âges médians ainsi que le sex-ratio entre ces 2 groupes étaient statistiquement différents. La question de savoir si l'un de ces facteurs (âge, sexe et symptômes) pourrait être responsable de la sensibilité relativement faible (94 %) de notre groupe de travailleurs de la santé nécessiterait des recherches plus approfondies. On pourrait également émettre l'hypothèse que la sensibilité du test pourrait dépendre de la souche de SARS-CoV-2 et que certains anticorps spécifiques pourraient ne pas être détectés par le test. En outre, sur les 6 travailleurs de la santé qui ont été testés négatifs avec une RT-PCR positive, un seul avait une valeur d'indice très faible à 0,1, tous les autres avaient au moins une valeur d'indice de 0,4, ce qui pourrait indiquer que certains anticorps sont produits mais sont faiblement détectés. Parmi ces 6 travailleurs de la santé, un a été testé pour les anticorps séroneutralisants dans le cadre d'un protocole de recherche. Il était positif avec un faible titre selon la technique (données non présentées), ce qui est en accord avec le fait que certains anticorps sont produits.

Dans leur étude, Péré et al. ont profité de l'organisation hospitalière, qui était structurée en zone COVID-positive et en zone COVID-libre pour tester certains patients de la zone COVID-libre.[168] La positivité des IgG dans cette zone était de 8,3 %, ce qui est beaucoup plus élevé que les 1,79 % décrits par Bryan et al (14). Cela pourrait s'expliquer par le fait que

les échantillons ont été collectés à la mi-avril, au moment du pic de l'épidémie en France et qu'un pourcentage plus important de la population avait été exposé au virus à cette époque. Néanmoins, ces résultats ont confirmé que l'organisation en zone COVID-positif et COVID-libre était efficace car la positivité des IgG était très différente entre les deux secteurs.

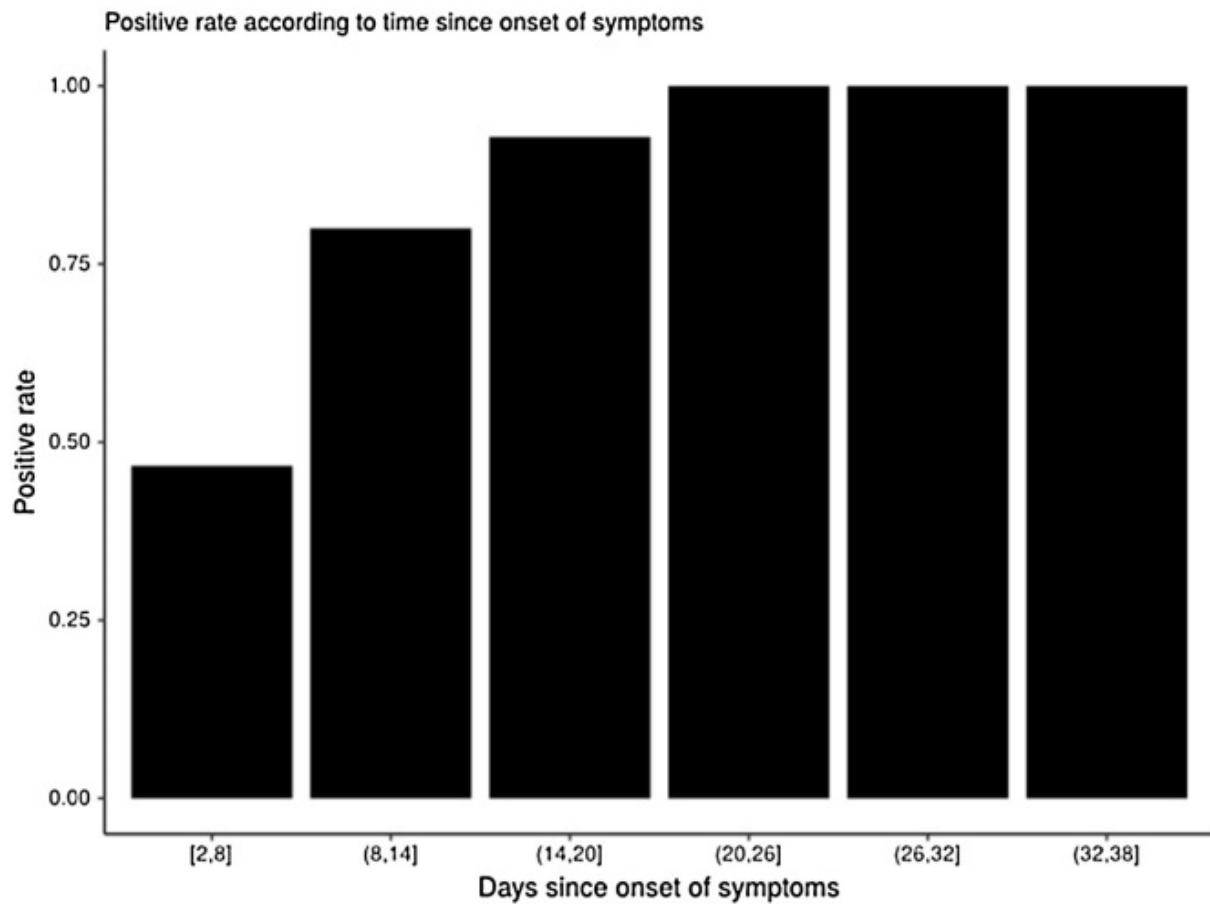


Figure 24: Taux d'IgG positifs pour le SARS-CoV-2 depuis l'apparition des symptômes[168]

## **IV.Stratégies de test : idéal contre réalité**

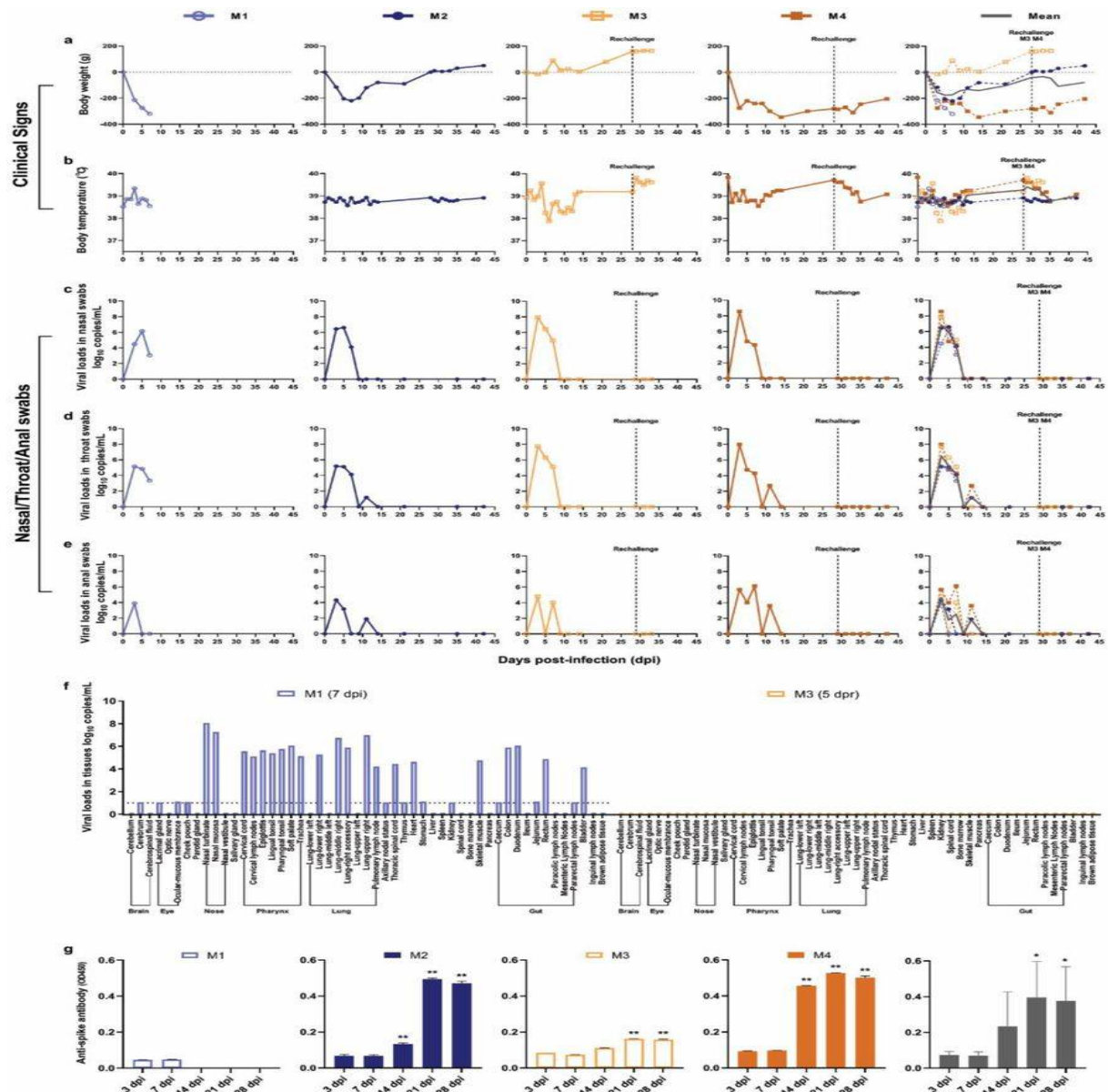
Bien que le potentiel des tests sérologiques pour aider à contrôler la propagation de la pandémie de COVID-19 soit substantiel, la complexité de l'élaboration et de la validation d'un test de diagnostic n'est pas entièrement élucidée.[169] Des tests sérologiques sont actuellement mis au point pour un usage massif.[144], [170] Pourtant, Il reste encore plusieurs défis à relever : tout d'abord, l'évaluation de la sensibilité et de la spécificité des tests, en particulier pour détecter la maladie pendant la phase aiguë de l'infection; deuxièmement, vérifier que le test ne détecte pas de réaction croisée avec d'autres pathogènes viraux qui donneraient lieu à des faux positifs; troisièmement, comprendre la cinétique des anticorps sur la durée pour distinguer les seuils d'immunité, car nous ne savons pas combien de temps l'immunité à ce nouveau coronavirus pourrait durer ; et enfin, s'assurer que le test est fiable pour la distribution et est économiquement rentable. Pour l'heure, l'OMS et l'Organisation Panaméricaine de la Santé ont déclaré qu'ils ne recommandaient actuellement pas l'utilisation des tests immunodiagnostiques, sauf dans le cadre de la recherche,[112], [171], [172] en raison de la rareté des informations sur les performances des tests ainsi que l'utilisation appropriée de ces derniers à une époque où l'immunité contre la COVID-19 n'est pas bien élucidée. Cependant, de nombreux pays ont du mal à généraliser les tests pour mettre en œuvre les stratégies clés du diagnostic de tous les patients symptomatiques et du traçage de tous les contacts. Les retards dans la confirmation des cas de COVID-19 donnent lieu à une transmission ininterrompue au sein des communautés et peut entraîner un échec pour contenir la pandémie malgré d'autres mesures tels que l'éloignement physique et les restrictions de voyage.

## **V. Comment les pays peuvent-ils aller de l'avant ?**

Les pays évaluent toutes les options de test disponibles pour répondre à l'ensemble de leurs besoins. Dans un contexte où des problématiques entourant les tests moléculaires existent ou l'accès aux laboratoires est rare, les tests sérologiques rapides offrent une alternative nécessaire. Un test sérologique rapide avec de bonnes performances est extrêmement important pour éviter de rater de véritables cas de COVID-19 ou d'imposer une quarantaine inutile aux personnes dont les résultats sont faussement positifs en raison d'une réaction croisée avec les coronavirus saisonniers. Des études ont montré une plus grande fréquence de réactions croisées entre les protéines N du SARS-CoV-2 et des coronavirus communs qu'entre leurs protéines S.[112], [128], [130] Les tests qui utilisent la protéine S ou des fragments de cette dernière comme cibles ont le moins de réaction croisée avec les coronavirus communs, sur la base de l'analyse des séquences.[112], [130] La formulation précise des avantages et des limites des tests sérologiques incitera, espérons-le, les fabricants à améliorer leur performance.[112], [173]

## **VI. Place de la sérologie dans la gestion de l'infection au SARS-CoV-2**

En pratique de santé publique, l'analyse sérologique peut être utile pour l'identification rapide des cas et la chaîne d'événements s'ensuivant pour identifier activement les contacts, recommander la mise en quarantaine et définir les clusters de cas. Le traçage des contacts, qui est une mesure nécessaire mais insuffisante de lutte contre les maladies, demande des efforts méticuleux pour être efficace, en particulier dans les populations à forte densité. Comme on l'a vu au Singapour, l'analyse sérologique peut être utile pour la recherche des contacts dans les zones urbaines et la mise en relation rétrospective des groupes de cas pour délimiter les chaînes de transmission et déterminer la durée de la période de transmission ou pour estimer la proportion d'individus asymptomatiques dans la population. Au-delà de l'utilisation immédiate des données sérologiques pour identifier et contenir des cas, ces dernières peuvent également être utilisées pour établir des politiques de contrôle. Le dépistage sérologique des populations (en mesurant spécifiquement les titres d'anticorps IgG dirigés contre le SARS-CoV-2) peut estimer le nombre total d'infections en évaluant le nombre de personnes qui ont développé une réponse immunitaire, indépendamment du fait que l'infection se soit manifestée de manière infraclinique ou dans un passé récent (les données actuelles suggèrent que les anticorps persistent pendant au moins 4 semaines).[170], [174]( Figure 25)



**Figure 25: Suivi longitudinal des signes cliniques, de la réplication virale et de la réponse immunitaire chez les macaques rhésus infectés par le SARS-CoV-2[174]**

(a et b) Signes cliniques chez chaque singe. Les singes ont été soumis à une surveillance quotidienne des changements de poids corporel et de température rectale tout au long de la période faisant suite à l'infection initiale ainsi que la réexposition au virus. Les poids ont été exprimés en pourcentage du poids corporel avant la primo-infection. (c, d et e) Détection de l'ARN viral dans les prélèvements nasaux, les prélèvements de gorge et les prélèvements anaux. L'ARN du SARS-CoV-2 a été détecté par qRT-PCR dans les écouvillons de quatre singes aux moments indiqués. Deux singes ont de nouveau été exposés au virus à 28 jours post-infection (dpi) (la ligne pointillée). (f) Détection de l'ARN viral dans les principaux organes, tels que le cerveau, les yeux, le nez, le pharynx, les poumons et l'intestin. En comparaison avec M1 qui était en période de primo-infection évoluant depuis 7 jours, la réplication virale était absente dans les tissus précédemment indiqués de M3 5 jours post-rétablissement (dpr) après une réexposition de ce dernier au virus. (g) Taux d'IgG spécifiques contre la protéine S chez chaque singe. Les taux d'IgG dirigés spécifiquement contre l'antigène viral chez chaque singe ont été détectés à 3, 7, 14, 21, 28 dpi. Le taux d'IgG à 14 dpi, 21 dpi ou 28 dpi était significativement plus élevé que celui à 3 dpi ou 7 dpi. Les lignes et les barres grises représentent la moyenne de tous les animaux aux moments indiqués. (ANOVA unidirectionnelle, \*P<0,05, \*\*P<0,01)

En fournissant des estimations sur qui est immunisé contre le SARS-CoV-2 et qui ne l'est pas, les données sérologiques peuvent être utilisées d'au moins quatre façons. Premièrement, estimer les données épidémiologiques des variables, telles que le taux d'attaque ou le taux de létalité, qui sont nécessaires pour quantifier le degré de transmission communautaire ainsi que son impact. Deuxièmement, déployer stratégiquement des travailleurs de la santé immunisés pour réduire l'exposition des personnes sensibles au virus. Troisièmement, évaluer l'effet des mesures non-médicamenteuses au niveau de la population et aviser des changements de politique afin de les déployer. Quatrièmement, identifier les individus ayant développé une forte réponse immunitaire vis-à-vis du virus et dont les extraits d'anticorps peuvent être utilisés pour traiter les patients par plasmathérapie.[170], [175]

Les tests sérologiques peuvent également renseigner sur la prévalence des infections par le SARS-CoV-2 dans différentes populations. Bien qu'il ne soit pas pratique de tester l'ensemble de la population, des enquêtes sérologiques bien conçues sont essentielles pour déterminer la prévalence du COVID-19 dans la population générale, dans des catégories précises de la population (par exemple, les travailleurs de la santé) ou dans des groupes à risque spécifiques. Des tests quantitatifs et des tests à résultat binaire peuvent être utilisés pour ces enquêtes. Les tests quantitatifs peuvent fournir des résultats plus fiables (par exemple, les tests ELISA en deux étapes[151]), mais ils sont également plus difficiles à mettre en œuvre car ils doivent souvent être réalisés dans des laboratoires spécialisés. En revanche, les tests à résultat binaire (par exemple, les LFI) peuvent être facilement généralisés et appliqués car il s'agit souvent de tests réalisés sur le lieu de soins. Les analyses des résultats des enquêtes sérologiques doivent tenir compte de la sensibilité et de la spécificité du test utilisé ainsi que de la prévalence estimée des infections dans une population. En outre, les variables biologiques résultant d'une caractérisation approfondie des réponses immunitaires telles que, mais sans s'y restreindre, la durée de ces réponses et la cinétique des anticorps liés aux manifestations graves, légères et asymptomatiques de la COVID-19 devront être prises en compte dans le calcul de la prévalence sur la base des enquêtes sérologiques. Actuellement, nombre de ces variables critiques sont inconnues, et toute analyse d'enquête sérologique générée dans un avenir immédiat doit être interprétée avec prudence.[143]

## 1. Triage des personnes symptomatiques dans les services d'urgences

Comme l'ont indiqué Pan et al. dans leur article sur les performances d'un test sérologique immunochromatographique pour le diagnostic du SARS-CoV-2,[176] il existe un besoin urgent de tests rapides pour le SARS-CoV-2 en complément du diagnostic actuel. La méthode de référence est le test moléculaire d'échantillons prélevés des voies respiratoires supérieures ou inférieures par RT-PCR,[154], [177] qui souffre de plusieurs limitations[147], [177] : longs délais d'exécution et jusqu'à 30 % de faux négatifs, en raison d'erreurs techniques et d'échantillonnage temporel.[177]–[179] Les tests sérologiques permettant de détecter les anticorps contre le SARS-CoV-2 présentent un grand intérêt[121], [177] car des niveaux élevés d'IgM et d'IgG peuvent être détectés dès la deuxième semaine de l'apparition des symptômes, bien que les IgM puissent être positifs à partir du quatrième jour et les IgG après 8 jours.[121], [147], [177] Les services d'urgences français (ED) ont connu une recrudescence du nombre de cas suspects de COVID-19 à partir de la mi-mars, et un effort énorme a été fourni afin d'isoler ces patients suspects pour éviter la propagation et la transmission du SRAS-CoV-2 dans l'hôpital. Les tests moléculaires et les tests sérologiques classiques ont des délais d'exécution relativement longs, qui ne permettent pas aux services d'urgences de prendre des décisions rapides. Le développement récent de tests de détection rapide d'anticorps pour le SARS-CoV-2 (par dosage immunologique à flux latéral, LFI) peut être très utile dans ce contexte.

Une étude de Cancellà de Abreu et al.[177] a recueilli des données prospectives sur 164 patients admis en avril 2020 aux urgences de deux hôpitaux universitaires à Paris, en France, si : 1) la présence de COVID-19 a été suspectée devant une symptomatologie évocatrice et 2) un prélèvement nasopharyngé a été prescrit pour la RT-PCR du SARS-CoV-2. Le LFI utilisé pour l'évaluation était le SGTi-flex COVID-19 IgM/IgG (Sugentech, République de Corée) qui est un kit de test immunochromatographique à base de nanoparticules pour la détermination qualitative des anticorps IgM et IgG de la COVID-19 dans le sang total humain (par piqûre de doigt ou par voie veineuse), le sérum ou le plasma. Les résultats peuvent être observés dans les 10 minutes qui suivent l'application de l'échantillon et de 3 gouttes de diluant. En même temps que la première collecte de sang, un échantillon a également été

prélevé en parallèle pour la détection des IgG du SARS-CoV-2 avec un dosage immunoenzymatique des microparticules chimioluminescentes (CMIA) dans le sérum (Abbott Architect).

Sept patients ont été exclus parce que le résultat de la RT-PCR ou de l'IFL n'a pas été obtenu. Les 157 patients restants ont été divisés en deux groupes en fonction des résultats de la RT-PCR du SARS-CoV-2 : positifs ou négatifs.

Vingt (13%) patients ont été testés positifs pour la RT-PCR du SARS-CoV-2, dont 15 (75%) étaient positifs pour le LFI (2 pour les IgM, 3 pour les IgG et 10 pour les IgM + IgG) et 5 (25%) ont été testés négatifs (Tableau 8). Parmi les 13 patients pour lesquels le LFI montrait une bande d'IgG, 12 avaient des IgG détectés par CMIA. Trois des patients ayant été testé positifs à la RT-PCR mais négatifs au LFI ont vu leurs premiers symptômes apparaître dans les 7 jours et les 2 derniers avant 14 jours. Ces 5 IFL faussement négatifs s'expliquent soit par des tests trop précoces, soit par un faible niveau d'anticorps, en dessous de la limite de détection de cet IFL, soit par la variabilité de la réponse immunitaire dans la production individuelle d'anticorps.[147], [177]

Parmi les 137 patients dont le test RT-PCR s'est révélé négatif, 27 (20 %) avaient un LFI positif, dont 16 (59 %) présentaient une bande IgM, 4 (15 %) une bande IgG et 7 (26 %) les deux bandes. Parmi les 42 LFI positifs, 18 (42,8%) étaient positifs pour les IgM avec une apparition des symptômes datant de 0 à 21 jours ; 7 (16,7%) étaient positifs pour les IgG, tous avec une apparition des symptômes dans les 7 premiers jours ; et 17 (40,5%) étaient positifs pour les deux, avec une apparition des symptômes variant de 0 à 30 jours (9 avaient les premiers symptômes en 7 jours et 4 autres les avaient entre 7 et 14 jours).

La concordance entre les IgG détectés par LFI et ceux détectés par CMIA calculée sur 155 échantillons avec des résultats concluants était de 94,8%. Globalement, dans ces 157 cas suspects de COVID-19 ayant fréquenté les services d'urgences, le LFI avait (Tableau 8) une sensibilité de 75% [95% IC 69. 5-80,5], une spécificité de 80,3% [95% IC 75,2-85,4], une valeur prédictive positive de 35,7% [95% IC 29,6-41,8] et une valeur prédictive négative de 95,7% [95% IC 93,1-98,3], par rapport à la RT-PCR admise comme méthode de référence.

Cassaniti et al.[180] ont comparé un test rapide IgM/IgG avec la RT-PCR aux urgences et ont rapporté que 8,3% ont montré un résultat positif pour le LFI IgM/IgG alors que la RT-PCR était négative. D'autres études ont trouvé des taux similaires de 11%,[181] ce qui est légèrement inférieur aux résultats de Cancellà de Abreu et al., mais suggère néanmoins une valeur ajoutée du LFI pour identifier certains patients COVID-positifs avec une RT-PCR négative.

Peu de publications évaluées par des pairs ont fait état de la précision des résultats diagnostiques de COVID-19 obtenus par le LFI par rapport à la RT-PCR.[147], [163], [180]–[182]3,7, 8, 9,10 La sensibilité et la spécificité varient d'une étude à l'autre : Li et al. ont trouvé 88,66% et 90,63%, respectivement, tandis que Shen et al. ont trouvé 71,1% et 96,2%.[147], [163] Dans l'étude de Cancellà de Abreu et al., la sensibilité et la spécificité sont légèrement inférieures à ce qui a été décrit par les études précédentes et c'est la raison pour laquelle ils recommandent d'utiliser le LFI en même temps que la RT-PCR afin d'avoir le plus petit nombre de patients faux négatifs.

En conclusion, bien que les LFI ne puissent pas confirmer la présence du virus et remplacer la RT-PCR, ils peuvent être suffisamment sensibles et spécifiques pour être utilisés comme un test complémentaire à la RT-PCR en vigueur dans les services d'urgences. Ils présentent l'avantage, par rapport à la RT-PCR, de gagner du temps sans nécessiter d'équipement important ; elle est simple à utiliser et ne nécessite qu'une formation minimale.

Du point de vue de Cancellà de Abreu et al., les LFI devraient être utilisés aux urgences comme tests complémentaires à la RT-PCR du SARS-CoV-2 actuelle, afin de mieux et plus rapidement diagnostiquer les patients COVID-19.[177]

**Tableau 8: Comparaison entre les résultats de la RT-PCR du SARS-CoV-2 et les résultats du LFI[177]**

		RT-PCR		LFI IgM/IgG	
		Positif	Négatif	Sensibilité (IC 95%)	75% (69.5–80.5)
LFI IgM/IgG	Positif	15	27	Spécificité (IC 95%)	80.3% (75.2–85.4)
	Négatif	5	110	Valeur prédictive positive (IC 95%)	35.7% (29.6–41.8)
	Total	20	137	Valeur prédictive négative (IC 95%)	95.7% (93.1–98.3)

## **2. Triage rapide des personnes symptomatiques dans un cadre communautaire**

Là où il y a peu ou pas d'accès aux tests moléculaires, les tests sérologiques rapides permettent de trier rapidement les cas suspects de COVID-19, à condition que le test soit très spécifique à la maladie. Un résultat positif d'IgM chez les patients symptomatiques remplissant les critères de définition du cas de COVID-19 est fortement suggestif d'une infection par le SARS-CoV-2. Cette approche est probablement plus efficace chez les individus 5 à 10 jours après l'apparition des symptômes.

Au Pérou, les établissements de santé publique dédiés aux tests moléculaires sont rares et il n'existe que 500 lits dans les unités de soins intensifs pour une population de 32 millions d'habitants. Le ministère de la santé a mis en place une ligne d'assistance téléphonique ainsi qu'un site web pour les personnes présentant des symptômes leur permettant d'être interrogés par un professionnel de la santé pour un éventuel suivi, en priorisant les visites en fonction de l'âge, des facteurs de risque et de la gravité des symptômes. Une équipe de test se rend au domicile de l'intéressé pour effectuer un test d'anticorps rapide. Les individus qui sont IgM et IgG positifs et présentent des symptômes légers sont mis en quarantaine, alors que les personnes qui ont besoin de soins critiques sont envoyées à l'hôpital. Tous les contacts sont également testés avec le test sérologique rapide. Toute personne testée négative grâce au test d'anticorps subit un prélèvement par écouvillonnage pour un test moléculaire.

En date du 2 mai 2020, 355 604 personnes avaient été triées au Pérou avec 42 534 tests positifs, dont 26 362 révélées au moyen d'un test rapide.[112], [183] Cette approche a permis de tester rapidement un grand nombre de personnes symptomatiques et de contacts dans la communauté, réduire les retards, diminuer les délais d'attente pour les tests moléculaires et empêcher que le système de santé ne soit débordé.

L'expérience de la Chine a également montré que, chez les patients symptomatiques, l'utilisation de tests IgM ou de tests d'anticorps totaux peut accroître la sensibilité de la détection des cas COVID-19.[112], [126] Des recherches supplémentaires devraient explorer les performances et l'utilité des tests rapides combinant les liaisons antigène-IgM et antigène-

IgG ainsi que le timing des tests. Chez les personnes dont le test IgG est négatif, les chercheurs devraient également explorer, si les ressources le permettent, l'intérêt d'effectuer un test de suivi des anticorps 10-14 jours plus tard pour asseoir un diagnostic définitif par séroconversion.

### **3. Tester tous les contacts des personnes COVID-19-positives**

Des études ont montré qu'un grand nombre de personnes infectées peuvent ne présenter que des symptômes légers ou ne pas en avoir du tout mais être quand même capables de transmettre l'infection, avec pas moins de 44 % des infections transmises par des individus pré-symptomatiques.[28], [112], [116], [117] Une expérience du Singapour montre que la recherche de tous les contacts des cas confirmés de COVID-19, les tester pour l'infection, quels que soient leurs symptômes, et de mettre ceux qui se révèlent positifs en isolement est une priorité absolue pour interrompre la chaîne de transmission et contenir l'épidémie.[112], [169], [184], [185] (Figure 26, Figure 27, Tableau 9) En effet, Yong et al.[169] font état de trois clusters de cas de COVID-19 identifiés au Singapour au début de 2020 par des recherches actives de cas suspects et de leurs contacts et confirmés par RT-PCR. Un cluster découvert dans une église (Église A) a été précédemment identifié[170], [184] et relié à deux cas d'importation de Wuhan, en Chine. Les deux clusters supplémentaires (Église B et une réunion de famille) ont été attribués à une transmission communautaire du SARS-CoV-2 par un individu en interaction avec les deux groupes. Des plateformes sérologiques ont été développées et évaluées pour confirmer l'existence d'une réponse humorale spécifique des anticorps au SARS-CoV-2 pour confirmer les infections passées. Grâce aux analyses sérologiques, Yong et ses collègues sont parvenus à identifier le chaînon manquant entre le cluster A de l'Église et les deux autres groupes - un individu qui a été testé deux fois négatif par RT-PCR. En reliant les trois groupes, Yong et ses collègues soulignent le succès de ces mesures de surveillance visant à saisir de nombreux cas et à ralentir efficacement la propagation de la COVID-19 au Singapour. Cette enquête illustre les lacunes de la RT-PCR en tant que seule méthode diagnostique en matière de surveillance épidémiologique, en raison de son incapacité à détecter les infections passées, et la valeur ajoutée des tests sérologiques qui, s'ils sont effectués durant le bon intervalle de temps dans la période suivant l'apparition

de la maladie, peuvent permettre de détecter à la fois l'infection en cours et les infections passées.[127], [170], [186] Cette approche est particulièrement importante dans les premiers stades de l'épidémie où il n'y a que des cas sporadiques ou des groupes de cas, ou pour les pays ayant dépassé la période de pic épidémique pour continuer à réduire l'étendue de l'infection dans la communauté. Seules les personnes dont le test est négatif devraient bénéficier d'un prélèvement de gorge pour les tests moléculaires, ce qui réduira la pression sur les laboratoires qui font ces tests.

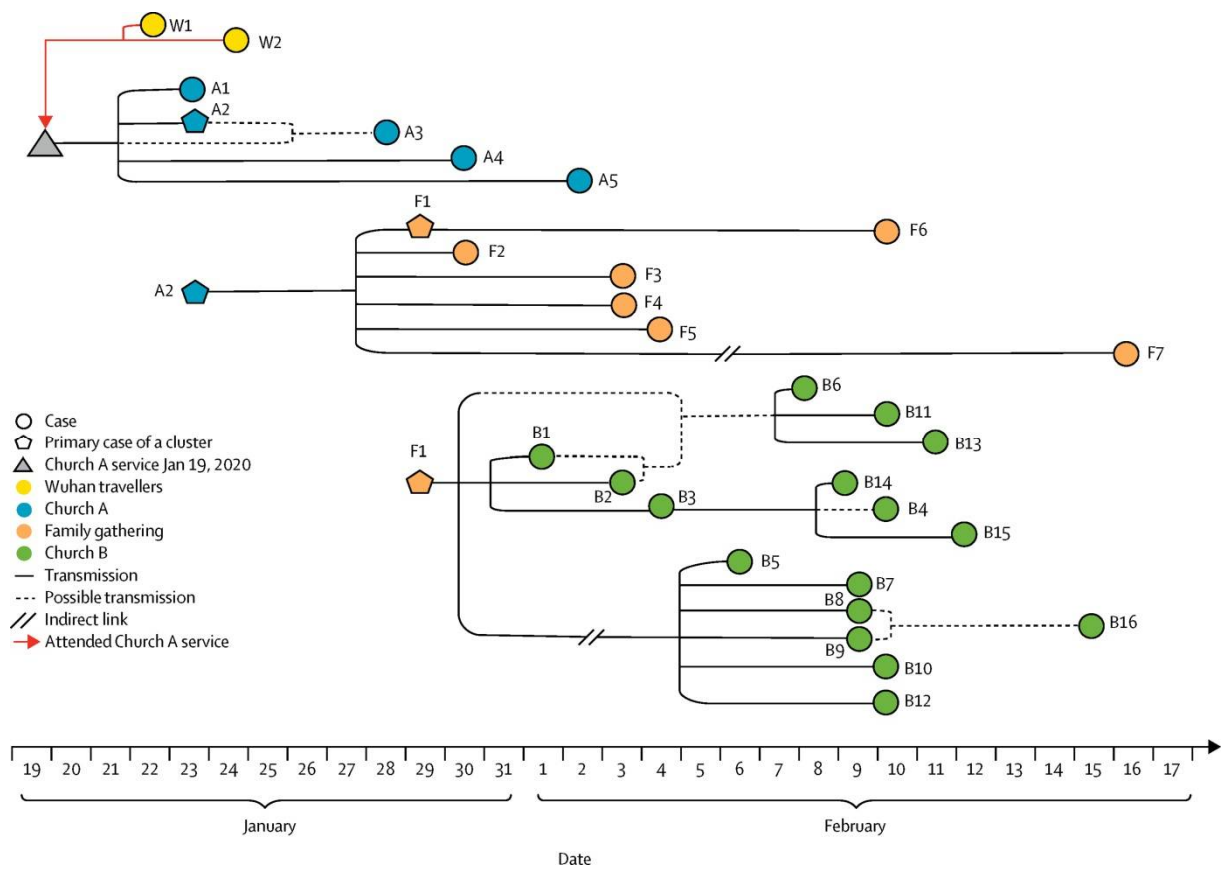
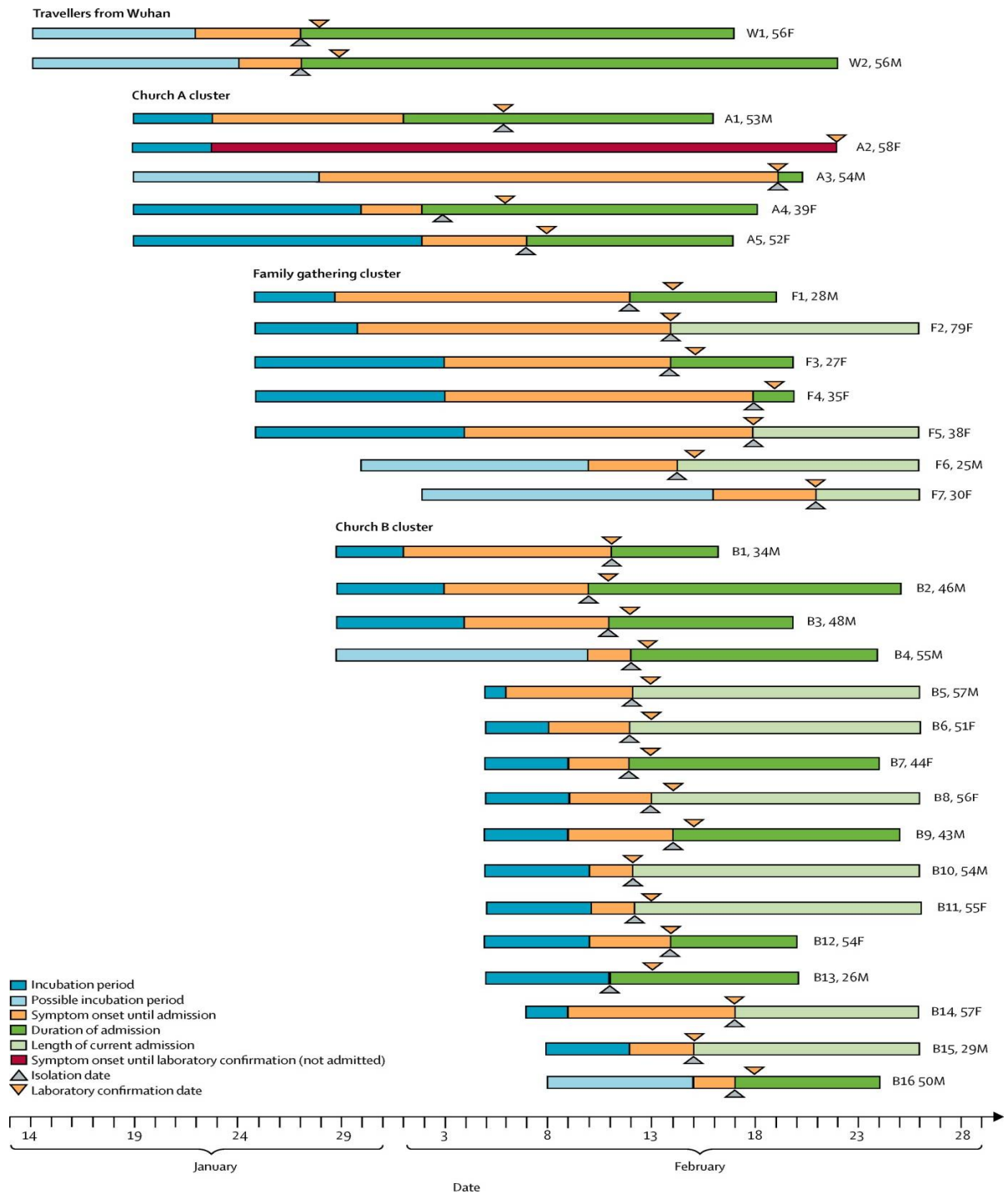


Figure 26: Arbre de transmission de la COVID-19[169]

L'arbre montre comment la COVID-19 a été reliée à deux voyageurs de Wuhan, en Chine, et à deux clusters d'églises et un rassemblement familial à Singapour.



**Figure 27: Période d'incubation, durée des symptômes et durée d'hospitalisation des cas de COVID-19 au Singapour, du 14 janvier au 26 février 2020[169]**

Les données concernant 30 personnes atteintes de la COVID-19 sont présentées. Les personnes sont identifiées par des lettres et des numéros de cluster, l'âge (années) et le sexe (M=homme ; F=femme). La médiane d'âge des personnes atteintes était de 50.5 (IQR 25-79) ans et la moitié de la cohorte (15 sur 30) était composée de femmes.

**Tableau 9: Résumé des mesures prises pour la COVID-19 au Singapour (en date du 10 mars 2020)[185]**

<b>Mesures de surveillance et de confinement</b>	
<b>Détection des cas</b>	La définition de cas a été établie sur la base de critères cliniques et épidémiologiques, et continuellement mise à jour au fur et à mesure de l'évolution de la situation de la COVID-19. La surveillance a été renforcée afin de dépister la COVID-19 chez tous les patients atteints de pneumonie, les patients en unités de soins intensifs et les décès dus à une cause infectieuse possible et à un syndrome grippal dans les sites de soins primaires sentinelles. Les médecins ont également été autorisés à tester les patients qu'ils considéraient comme suspects pour des raisons cliniques ou épidémiologiques
<b>Quarantaine et surveillance téléphonique</b>	Les contacts symptomatiques ont été envoyés à l'hôpital. Les contacts proches asymptomatiques ont été placés en quarantaine obligatoire pendant 14 jours, tandis que les contacts à moindre risque ont été placés sous surveillance téléphonique
<b>Tests de laboratoire</b>	Le test de dépistage par PCR de la COVID-19 est disponible dans tous les laboratoires des hôpitaux publics afin d'augmenter la capacité de diagnostic nationale, et d'autres établissements de soins de santé peuvent envoyer des échantillons pour être testés dans ces installations. Des tests sérologiques ont été utilisés pour étudier les liens entre les cas et les clusters
<b>Mesures en matière de santé</b>	
<b>Prise en charge clinique dans les unités de soins primaires</b>	Les médecins ont reçu pour instruction de prolonger le congé maladie jusqu'à 5 jours pour les patients présentant des symptômes respiratoires et de les orienter vers des examens complémentaires s'ils ne se rétablissent pas. Il a été conseillé aux patients de retourner chez le même médecin si les symptômes persistent
<b>Prévention et contrôle des infections</b>	Les mesures de lutte contre les infections ont été renforcées dans les établissements de santé, notamment par un contrôle strict des visiteurs, la constitution de cohortes de patients atteints de pneumonie ou d'infection respiratoire et le maintien de pratiques strictes de lutte contre les infections dans tous les établissements. La circulation des patients et des médecins entre les établissements a été limitée
<b>Services de santé</b>	Plus de 800 PHPC (Public Health Preparedness Clinic) ont été activées pour améliorer la prise en charge des infections respiratoires dans le cadre des soins primaires, avec des subventions accordées aux résidents du Singapour
<b>Hôpital de référence</b>	La majorité des cas ont été isolés et traités au NCID (National Center for Infectious Diseases), un centre de gestion des maladies infectieuses de 330 lits spécialement construit à cet effet
<b>Mesures de contrôle aux frontières</b>	
<b>Contrôle de la température</b>	Un contrôle de la température et de la santé des voyageurs à l'arrivée est effectué à tous les points de contrôle terrestres, aériens et maritimes
<b>Conseils aux voyageurs et restrictions aux frontières</b>	Il est conseillé aux Singapouriens de différer les voyages non essentiels en Chine continentale, en République de Corée, en Italie du Nord et en Iran, et des restrictions d'entrée sont imposées aux visiteurs de ces régions. Les résidents qui rentrent au pays et qui ont des antécédents de voyage dans ces régions sont soumis à une quarantaine de 14 jours
<b>Mesures communautaires et sociales</b>	
<b>Écoles</b>	Les écoles sont restées ouvertes, mais ont mis en œuvre des mesures de précaution telles que la réduction des rassemblements de masse, des activités interclasses et interécoles, et le décalage des heures de repas
<b>Lieux de travail</b>	Les employés sont encouragés à surveiller régulièrement leur température et leur état de santé, et les institutions sont encouragées à renforcer leurs plans de continuité des activités, comme le télétravail lorsque cela est possible et la séparation des équipes
<b>Communications publiques</b>	La sensibilisation du public s'est faite par le biais de la presse écrite et audiovisuelle traditionnelles, ainsi que des réseaux sociaux. Il est conseillé au public de pratiquer la responsabilité sociale tout en menant son train de vie habituel avec des précautions. La désinformation est démontée et rectifiée sur un site web du gouvernement
<b>Confinement des zones touchées</b>	Aucune zone n'a été verrouillée à ce jour

#### **4. Diagnostic de la maladie chez des individus présentant des troubles potentiellement dus à une infection antérieure non documentée au SARS-CoV-2**

La correspondance de Claudio Guarneri et ses collègues suggérant que les lésions à type d'engelure pourraient révéler une infection asymptomatique par le SARS-CoV-2 est intéressante.[187] Plusieurs rapports de manifestations cutanées soupçonnées d'être liées à l'infection par le SARS-CoV-2, principalement des lésions à type d'engelure (Figure 28, Figure 29, Figure 30, Figure 31, Figure 32), ont été publiés.[188]–[191] Tous sont des rapports de cas ou des séries de cas rétrospectifs sans évaluation systématique et approfondie des cas, et dans la plupart des cas, les tests PCR ou sérologiques pour la détection de l'infection par le SARS-CoV-2 n'ont pas été effectués.



**Figure 28: Lésions de type engelure sur le pied gauche d'un patient[187]**

**Lésions érythémato-violacées touchant le dos de tous les orteils avec quelques macules et papules rouges sur les faces latérale et plantaire ainsi qu'un petit ulcère se développant sur le cinquième orteil.**



**Figure 29: Type 1 de lésions à type d'engelure[188]**

**Quatre exemples différents de lésions érythémato-œdémateuses des pieds (a, b, c, d)**



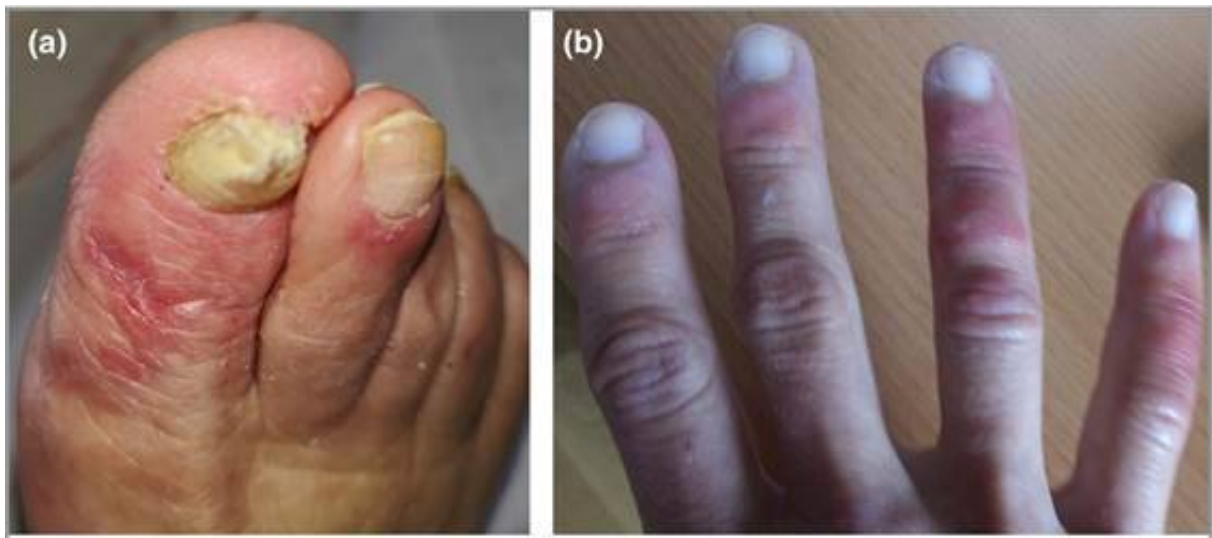
**Figure 30: Type 2 de lésions à type d'engelure[188]**

**Quatre patients présentant des lésions purpuriques érythémateuses avec vésicules secondaires (a, b, c, d).**



**Figure 31: Lésions acrales à type d'engelure[190]**

**A, plaques et nodules ecchymotiques avec un aspect contusionné sur les faces distales des orteils. B, Plaques érythémato-violacées diffuses confluentes épargnant certains orteils et le dos du pied. C, Vue rapprochée des faces latérales et plantaires des orteils.**



**Figure 32: Régions acrales érythémato-œdémateuses avec quelques vésicules ou pustules[191]**

**Ces lésions peuvent ressembler à des engelures et présenter des zones purpuriques, affectant les pieds (a) et les mains (b). Elles sont généralement asymétriques.**

Hubiche et al.[192] ont réalisé une étude de cohorte prospective chez des patients présentant des manifestations cutanées qui ont été envoyés au Centre Hospitalier Universitaire de Nice, en France, entre le 9 et le 17 avril 2020, avec une suspicion d'infection par le SARS-CoV-2. 40 patients successifs (21 [53%] femmes) présentant des lésions à type d'engelure ont été inclus. Conformément aux rapports précédents,[188]–[191] la plupart des patients étaient jeunes, avec un âge médian de 22 ans (fourchette 12-67 ; IQR 15-28). 26 (65%) patients ont été testés pour l'ARN du SARS-CoV-2 par RT-PCR en se fiant aux recommandations de l'OMS, et tous les patients ont été testés pour les anticorps IgA, IgM et IgG spécifiques du SARS-CoV-2 par ELISA (IgM et IgG avec les kits ELISA EDI Novel Coronavirus COVID-19 [Epitope Diagnostics, San Diego, CA, USA] ; et IgA et IgG avec les kits ELISA Euroimmuns [Euroimmun, Lübeck, Allemagne]).

25 (63 %) patients étaient asymptomatiques à l'examen physique, et les autres patients n'avaient que des symptômes légers compatibles avec la COVID-19. 24 (60 %) patients ont déclaré avoir été en contact avec une personne soupçonnée d'être atteinte de COVID-19. Cependant, aucun patient n'était positif à la PCR au moment de la consultation, un résultat qui ne correspond guère à la positivité de la PCR des trois cas signalés par Guarneri et ses collègues.[187] Les résultats de Hubiche et al. ne sont pas surprenants si l'on considère qu'aucun patient n'a déclaré avoir eu de fièvre ou de signes d'infection des voies respiratoires supérieures ou inférieures au cours des 3 derniers jours. Cependant, la sérologie COVID-19 était positive chez 12 (30%) patients : sept d'entre eux avaient uniquement des anticorps IgA, trois des anticorps IgG, un des anticorps IgM et IgG et un des anticorps IgA et IgG. Cette proportion est nettement plus élevée que prévu dans ce secteur (estimée à 3-4%).[46] Bien que ces résultats nécessitent des recherches plus approfondies, ils suggèrent que chez les jeunes patients, le SARS-CoV-2 est complètement supprimé avant qu'une réponse immunitaire humorale ne soit induite.

Pris ensemble, ces résultats suggèrent que les lésions à type d'engelure sont associées à une infection légère ou asymptomatique par le SARS-CoV-2, et à cet égard, les conclusions de Hubiche et al. sont conformes aux cas signalés par Guarneri et ses collègues.[187] Toutefois, les médecins doivent savoir que la plupart des patients présentant des lésions à type d'engelure auront probablement une PCR négative au moment où ils se présenteront.

Face à la pandémie actuelle causée par le SARS-CoV-2, il est urgent de disposer de tests sérologiques permettant d'identifier les personnes souffrant d'une maladie en cours ainsi que celles présentant des données en faveur d'un contact antérieur avec le virus. Péré et al.[168] ont évalué les performances analytiques du test Abbott SARS-CoV-2 IgG marqué CE IVD (Des Plaines, IL, USA), réalisé avec la plateforme automatisée Abbott Architect™ i2000 à l'Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France, qui a été aménagé depuis la mi-mars pour prendre en charge les patients présentant des pathologies liées à la COVID-19 (zone COVID) dans des zones distinctes de celles des patients sans pathologie liée à la COVID-19 (zone sans COVID), en utilisant des sérums datant d'avant la pandémie, des sérums provenant de travailleurs de santé paucisymptomatiques et dont la RT-PCR est positive pour le SARS-CoV-2 et des sérums provenant de patients hospitalisés dans la zone COVID et dans la zone sans COVID.

Ces travaux ont démontré que la sérologie du SARS-CoV-2 pouvait être un outil utile pour diagnostiquer rétrospectivement les infections à COVID-19 avec 8 cas de diagnostic positif inattendu dans la zone exempte de COVID. Les caractéristiques cliniques de ces 8 patients étaient en accord avec la grande variété d'organes qui pourraient être affectés par le SARS-CoV-2.[193]–[197] En effet, 2 patients se sont présentés avec une néphropathie, 2 patients avec des symptômes cardiaques, 2 patients avec des symptômes vasculaires, un patient avec une hyperglycémie et le dernier avec une pneumonie bactérienne (Tableau 10). À notre connaissance, il s'agit de la première étude qui souligne la valeur clinique rétrospective de la sérologie spécifique du SARS-CoV-2, en particulier lorsque les antécédents récents d'infection par le SARS-CoV-2 n'étaient pas évidents. Il ne fait aucun doute que la généralisation du diagnostic sérologique révélerait des infections inattendues par le SARS-CoV-2 associées à divers troubles organiques.[168]

Tableau 10: Synthèse des patients présentant un trouble inattendu associé à la COVID-19[168]

Nature du trouble associé à la COVID	ID du patient	Sexe	Âge	Résultat de la RT-PCR	Indice des IgG du SARS-CoV-2	Motif d'admission
<b>Rénal</b>	1	H	34	N	7.2	Syndrome néphrotique sur insuffisance rénale aiguë
	2	H	33	ND	7.7	Insuffisance rénale sévère avec syndrome néphrotique
<b>Cardiaque</b>	3	H	65	ND	7.1	Arrêt cardiaque
	4	H	22	N	1.5	Remplacement de la racine aortique (opération de Bentall)
<b>Vasculaire</b>	5	H	68	N	8.9	Ischémie aiguë d'un membre
	6	H	75	N	2.6	Claudication récente du mollet gauche
<b>Endocrinien</b>	7	F	65	N	6.2	Trouble diabétique
<b>Infectieux</b>	8	H	32	N	2.1	Pneumonie aiguë à pneumocoque

H, Homme ; F, Femme ; N : Négatif ; ND : Non fait

## 5. Analyse situationnelle et surveillance

Dans les pays qui ont mis en place une surveillance syndromique, comme la surveillance des maladies de type grippal ou des infections respiratoires aiguës graves, et où les prélèvements de sang ou de gorge sont régulièrement effectués dans ces sites sentinelles, les échantillons collectés peuvent être testés pour la COVID-19 avec des techniques moléculaires, antigéniques ou sérologiques, seuls ou en combinaison. Si un seul de ces échantillons est positif, cela signifie que la COVID-19 a circulé dans la communauté. Là où les échantillons en série sont disponibles, il est possible de dater quand la COVID-19 s'est établie dans une communauté ou un pays.

En général, les tests d'anticorps peuvent être utilisés pour établir l'étendue réelle d'un foyer, de cartographier sa distribution géographique et identifier les points chauds ainsi que les populations qui sont particulièrement menacées. Ces informations peuvent à leur tour être utilisées pour orienter les mesures de santé publique et les stratégies de contrôle. Dans ce cas, les chercheurs doivent s'en tenir au même test sérologique et tester les mêmes populations sentinelles de manière répétée, en évitant les variations de sensibilité entre différents tests rapides.

## **VII. Dans quels cas les tests sérologiques ne sont-ils pas recommandés?**

### **1. Tester la population générale**

L'utilisation de tests sérologiques pour le dépistage de la population générale n'est pas recommandée dans les milieux à faible prévalence, car cette approche donnera probablement lieu à plus de faux positifs que de vrais positifs, même si un test à haute spécificité est utilisé. Par exemple, si la prévalence de l'infection est de 1 % dans la population générale, un test avec 98% de spécificité identifiera deux résultats faussement positifs pour chaque résultat vraiment positif. Ces résultats pourraient conduire à un faux sentiment de sécurité en relation avec l'extension de l'immunité dans la population ainsi qu'un assouplissement prématuré des mesures de santé publique sur la base d'estimations trompeuses sur la maladie.

Les patients à un stade précoce de l'évolution de la maladie, ou les patients asymptomatiques et paucisymptomatiques, pourraient avoir de faibles concentrations d'anticorps qui pourraient donner des résultats faussement négatifs. Le stade évolutif de la maladie et la gravité de celle-ci sont des points importants à prendre en compte, sans oublier la population en cours de test. Le niveau de risque estimé peut être pris en compte avant d'utiliser un test sérologique, en raison du changement du taux de faux positifs ou d'une faible valeur prédictive positive entre différentes populations. Parmi les groupes les plus à risque face à la maladie se trouvent les patients symptomatiques présentant un tableau clinique de COVID-19, les patients ayant d'autres symptômes respiratoires, les contacts des cas confirmés et les travailleurs de santé dans des milieux où les équipements de protection individuelle sont peu nombreux. Nous suggérons aux pays de prendre en considération les niveaux de risque avant l'utilisation de tests sérologiques et la création de directives de santé publique. La généralisation des tests, au niveau communautaire en particulier, permet une meilleure estimation des risques, ce qui en retour permet la mise en place de mesures de santé publique plus efficaces que ne serait le cas autrement.

## 2. Tester pour permettre aux travailleurs de santé de reprendre le travail

En cas de pandémie, les pays doivent s'efforcer de maintenir un personnel de santé solide. Les travailleurs clés qui développent des symptômes devraient être prioritaires pour les tests moléculaires et pour bénéficier des soins en cas d'infection. Lors de la guérison, devraient-ils subir un test sérologique pour décider quand ils peuvent retourner au travail sans risque ? Cette stratégie est basée sur l'hypothèse que les anticorps confèrent une immunité protectrice.

L'identification des individus immunisés est un champ d'application important mais aussi complexe et revêtant une dimension politique des tests sérologiques. Les individus qui ont été infectés par des coronavirus humains "vulgaires" développent des réponses humorales et sont protégés de la réinfection pendant une certaine période, probablement pendant des années.[198] Si une réinfection se produit, elle est souvent bénigne ou asymptomatique. En outre, il a été démontré que l'infection par le SARS-CoV induit des réponses humorales neutralisantes qui durent plusieurs années.[198] Sur la base de ces données, on suppose que les personnes ayant des anticorps contre le SARS-CoV-2 sont moins susceptibles d'être réinfectées, ce qui réduit le risque de COVID-19 grave et limite également la possibilité de propagation du virus. Par conséquent, il a été proposé que les personnes ayant de fortes réactions aux anticorps pouvaient retourner en toute sécurité à une vie et à un travail normaux, ce qui permettrait de lentement engager l'économie sur la voie de la reprise. La détection des réponses immunitaires protectrices est également une considération importante pour les travailleurs de la santé. En outre, les personnes immunisées contre le SARS-CoV-2 pourraient être épargnées par les mesures de quarantaine et de distanciation sociale lors d'une éventuelle deuxième ou troisième vague d'infections par le SARS-CoV-2 en hiver 2020. En conséquence, certains pays ont proposé un "passport immunitaire" pour ces personnes.[143]

Même si les anticorps contre le domaine de liaison du récepteur de la protéine S et la protéine N ont été associés à une activité neutralisante,[112], [122], [139], [140] le développement et la durée de l'immunité n'ont pas encore été déterminés.[112], [199], [200] Il existe de nombreuses réserves qui doivent être soigneusement prises en compte avant de

poursuivre. Il doit être démontré que les personnes qui ont développé des anticorps contre le SARS-CoV-2 sont protégées. Si les anticorps confèrent une immunité et une protection, on ne sait pas (encore) combien de temps ils persisteront au titre nécessaire. Une personne protégée aujourd'hui pourrait ne plus l'être dans six mois. Il est donc urgent de mener des études visant à décortiquer l'ampleur, la durée et l'efficacité des réponses immunitaires induites par l'infection par le SARS-CoV-2, y compris les anticorps, ainsi que les réponses immunitaires cellulaires (adaptatives), et à déterminer la corrélation entre la réponse immunitaire et la protection. En l'absence de ces connaissances, les décisions relatives au déploiement de la main-d'œuvre peuvent être fondées sur des informations incomplètes et guidées par des hypothèses incorrectes. Bien qu'il soit tentant de spéculer sur la possibilité que les tests sérologiques basés sur la détection des anticorps neutralisants puissent être utilisés comme marqueurs d'une immunité protectrice, et que les personnes dont le test se révèle positif puissent obtenir un soi-disant "passeport immunitaire" pour retourner au travail, des études ont montré qu'une proportion significative de patients reste positive à l'ARN du virus malgré de fortes concentrations d'anticorps contre la domaine de liaison au récepteur de la protéine S et de la protéine N.[28], [112], [123], [126], [128], [129] Wang et al.[201] ont découvert que les concentrations élevées d'IgM sériques sont corrélées à un mauvais pronostic chez les patients atteints de pneumonie due à la COVID-19, et Tan et al.[129] ont constaté qu'un taux élevé d'anticorps IgG était associé à des maladies graves. Par conséquent, un taux élevé d'IgM ou d'IgG n'est pas nécessairement un marqueur d'immunité protectrice. À ce jour, les preuves sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de tests sérologiques aux travailleurs de santé pour retourner travailler. Un test moléculaire négatif reste l'option la plus sûre pour établir si ces derniers peuvent à nouveau travailler en toute sécurité.

Connaître le seuil d'anticorps corrélé à la protection serait également extrêmement bénéfique pour le développement de vaccins. Des titres protecteurs et/ou des corrélats de protection immunitaire ont été établis pour de nombreuses infections virales, y compris le virus de la grippe, le virus de l'hépatite A, le virus de l'hépatite B et le virus de la rougeole. Pour plusieurs de ces infections, la dynamique des réponses immunitaires est bien comprise et la durée de la protection basée sur les titres d'anticorps a été modélisée avec succès. [202] Pour ce type d'études, les tests sérologiques qui mesurent un titre d'anticorps quantitatif ont

été déterminants. Toutefois, lors de la mise en pratique du concept de "passeport immunitaire", les tests sérologiques réalisés au niveau des structures de soins et qui produisent un résultat binaire peuvent également être utiles. Une approche stratégique combinée peut être la plus sûre tout en étant réalisable. Pour tenir compte de la sensibilité et des faux positifs, si chaque résultat positif d'un test LFI est confirmé par un second test quantitatif - qui indique également la robustesse de la réponse et pourrait être lié à la présence et à la durée de la protection - le nombre de faux positifs serait considérablement réduit. Une telle approche séquentielle ciblée fournirait des informations fiables sur l'immunité et éviterait de mettre les individus en danger.

Une note de service de la Banque Mondiale a suggéré que la sérologie pourrait engranger un bénéfice net élevé si elle peut permettre l'assouplissement des restrictions imposées aux travailleurs essentiels pour retourner travailler et relancer des secteurs clés de l'économie.[112], [203] Le type de tests qui peuvent être utilisés pour l'octroi de passeports immunitaires reste à déterminer. Une meilleure compréhension de l'interaction entre la dynamique de l'infection et de la réponse immunitaire est nécessaire avant que ces passeports puissent être pris en considération.

### **3. Tester les patients pour la sortie de l'hôpital**

Les lits d'hôpitaux sont souvent en nombre insuffisant. Les critères recommandés de sortie d'hôpital sont deux des tests moléculaires négatifs à plusieurs jours d'intervalle. Cependant, ces derniers sont souvent rares ou indisponibles. La sérologie peut-elle être utilisée pour approuver la sortie des patients guéris lorsque les tests moléculaires ne sont pas disponibles ?

Étant donné que les patients peuvent rester positifs pour l'ARN viral malgré l'augmentation des concentrations d'anticorps dirigés contre la protéine N ou le domaine de liaison du récepteur de la protéine S qui sont corrélés aux activités de neutralisation, les tests sérologiques ne peuvent pas remplacer les tests moléculaires pour confirmer que le patient est exempt de virus ou du moins qu'il n'excrète plus de virus vivant.

## VIII. Actualités thérapeutiques et préventives

### 1. Contrôle et prévention de la COVID-19

Suite à l'épidémie de Wuhan, la province du Hubei a été complètement isolée en février 2020. Les citoyens n'ont pu ni quitter ni atteindre la province. Un couvre-feu a été instauré, les personnes infectées ont été isolées et les contacts étroits mis en quarantaine. Certaines de ces mesures ont également été mises en œuvre dans d'autres villes et régions chinoises, où des épidémies de moindre ampleur se sont produites à la suite des festivités du nouvel an en Chine. Au début des mesures de lutte, 5 000 cas ont été notifiés, puis 70 000 en mars. Par la suite, le nombre de cas a chuté de manière spectaculaire et, depuis avril, seuls des cas isolés ou de petits groupes de cas ont été signalés en Chine.

Les restrictions de contact devraient avoir un effet sur la transmission et réduire la  $R_t$ . Avec une réduction de la  $R_t$  en dessous de 1, un foyer peut être contrôlé.

Un groupe de l'Imperial College of London a évalué les mesures de contrôle et de verrouillage dans plusieurs pays d'Europe. Ils ont constaté que ces mesures avaient des effets importants, mettant fin à une première vague de propagation jusqu'en mai 2020. Les effets des mesures individuelles dans le cadre d'interventions groupées sont plus difficiles à déterminer et la plupart des pays ont mis en œuvre des mesures similaires. La comparaison des taux de létalité entre la COVID-19 et les pandémies de grippe nous rappelle que les mesures de contrôle et de prévention doivent être maintenues à un niveau élevé.[33]

La transmission nosocomiale du SARS-CoV-2 est une problématique majeure de la santé publique. Les travailleurs de la santé sont exposés à un risque élevé de développer la COVID-19 et peuvent eux-mêmes contribuer à sa transmission.[204]

Pour évaluer ces risques, Houlihan et al.[205] ont recruté 200 travailleurs de la santé en contact avec les patients entre le 26 mars et le 8 avril 2020 dans le cadre du projet SARS-CoV-2 Acquisition in Frontline Healthcare Workers - Evaluation to inform Response (SAFER), une étude de cohorte prospective sur les travailleurs de la santé de première ligne à haut risque dans un hôpital de soins de courte durée du National Health Service à Londres. Des écouvillons nasopharyngés pour la RT-PCR ont été collectés deux fois par semaine, ainsi

que des données sur les symptômes et des échantillons de sang mensuels pour des tests sérologiques de haute sensibilité (ELISA et cytométrie de flux pour la glycoprotéine S).

87 (44 %) des 200 travailleurs de la santé présentaient des signes d'infection par le SARS-CoV-2 à tout moment, détectés soit par sérologie, soit par RT-PCR. Sur les 200 travailleurs, 181 ont fourni un échantillon de sang valide à deux moments précis. Sur la base des résultats sérologiques de l'ELISA composite et de la cytométrie en flux, 82 (45%) des 181 travailleurs de la santé étaient séropositifs après un mois. 36 (20 %) se sont séroconvertis pendant l'étude, et 46 (25 %) étaient déjà séropositifs au début de l'étude. 42 (21 %) des 200 travailleurs de la santé ont été testés positifs pour le SARS-CoV-2 par RT-PCR dans au moins un écouvillon.

Le portage asymptomatique est un phénomène important associé à l'infection par le SRAS-CoV-2. Sur les 42 travailleurs de la santé qui ont été testés positifs pour le SARS-CoV-2 par RT-PCR, 20 (48 %) ont signalé des symptômes dans les 7 jours suivant le test positif qui étaient conformes à la définition de cas COVID-19 de la Public Health England,[206] et 16 (38 %) n'ont signalé aucun symptôme dans ce même laps de temps.

Dans cette cohorte de travailleurs de la santé, la plupart des infections se sont produites entre le 30 mars et le 5 avril 2020, la semaine où le nombre de nouveaux cas est le plus élevé à Londres. L'équipement de protection individuelle (EPI) pour toutes les interactions avec les patients en Angleterre a été introduit le 1er avril 2020. Nos résultats montrent que 25 % des travailleurs de la santé étaient déjà séropositifs au moment de leur recrutement et que 20 % supplémentaires le sont devenus au cours du premier mois de suivi.

Notre constatation selon laquelle 44 % des travailleurs de la santé présentent des signes d'infection par le SARS-CoV-2, soit par RT-PCR soit par sérologie dans un cadre de première ligne, est plus élevée que ce qui a été rapporté par d'autres études au Royaume-Uni et dans le monde.[207] Les différences avec les données Chinoises[207] et Néerlandaises[208] peuvent s'expliquer par les différents modèles d'étude et l'étendue de la mise en œuvre (ou non) des mesures de confinement et du déploiement des EPI dans la communauté. Les preuves d'infection des travailleurs de la santé du centre de Londres étaient plus de deux fois supérieures à celles de la population londonienne.[209]

Ces données mettent en évidence le besoin urgent de mettre en œuvre des politiques visant à mieux protéger les travailleurs de la santé et à assurer une surveillance régulière des travailleurs asymptomatiques au sein des hôpitaux, afin d'assurer la protection à la fois du personnel et des patients face à la transmission nosocomiale lors d'une éventuelle seconde vague de SARS-CoV-2. Les vaccins, si et quand ils seront disponibles, devraient être prioritairement utilisés pour les travailleurs de santé.

## **2. Options thérapeutiques actuellement disponible pour la COVID-19**

Li et al.[210] ont rapporté qu'à l'heure actuelle, il n'y avait pas d'agent antiviral prouvé qui puisse contrôler l'épidémie de COVID-19 et inactiver le SARS-CoV-2. Au 29 avril 2020, aucun médicament capable de prévenir la COVID-19 n'a été approuvé par la FDA des États-Unis.[211] Actuellement, les stratégies de gestion des patients atteints de COVID-19 présentant des symptômes légers comprennent la prévention de l'infection par l'utilisation d'oseltamivir/antibiotiques intraveineux, des mesures de soutien clinique pour les patients graves comme l'oxygène et la ventilation mécanique assistée.[212] Étant donné le manque de thérapie antivirale efficace contre la COVID-19, les traitements actuels se sont principalement concentrés sur le support symptomatique et respiratoire selon le Diagnosis and Treatment of Pneumonia Caused by COVID-19 (mis à jour à la version 6) publié par la National Health Commission de la République populaire de Chine.[213] Presque tous les patients ont accepté l'oxygénothérapie, et l'OMS a recommandé l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) aux patients souffrant d'hypoxémie réfractaire.[214] Des traitements de secours à base de plasma et d'immunoglobuline G [175] sont administrés à certains cas critiques en fonction de leur état. Certains des médicaments et thérapies qui sont en cours d'étude pour contrôler la COVID-19 sont : l'Ivermectine avec cellules Vero/hSLAM, le Nafamostat, le Remdesivir, l'Hydroxychloroquine et la Chloroquine, et la thérapie par plasma de convalescent.[215]

Les scientifiques ont précédemment confirmé que les inhibiteurs de protéase lopinavir et ritonavir, utilisés pour traiter l'infection par le VIH,[216] pourraient améliorer le pronostic des patients atteints du MERS-CoV [217] et du SARS-CoV [218]. Il a été rapporté que les charges virales de  $\beta$ -coronavirus d'un patient COVID-19 en Corée ont diminué de manière

significative après un traitement au lopinavir/ritonavir (Kaletra®, AbbVie, North Chicago, IL, USA).[219] En outre, des cliniciens ont combiné un traitement de médecine chinoise et occidentale comprenant le lopinavir/ritonavir (Kaletra®), l'arbidol et la capsule Shufeng Jiedu (SFJDC, une médecine traditionnelle chinoise) et ont obtenu une amélioration significative des symptômes associés à la pneumonie au Shanghai Public Health Clinical Center, en Chine.[220] L'Ivermectine a été approuvée par la FDA en tant qu'antiparasitaire et antiviral in vitro. Elle inhibe l'importation nucléaire de l'intégrase (IN) et la réplication du virus de l'immunodéficience humaine 1 (VIH-1) et réduit ainsi l'infection d'environ 5000 fois dans les deux jours suivant la consommation. Elle a montré une réduction de 99,98 % de l'ARN viral.[221] Un autre médicament, le mésylate de Nafamostat (Fusan), comme l'ont démontré des chercheurs japonais, peut inhiber la fusion de la protéine S du SARS-CoV-2 et de la membrane à des concentrations raisonnables et sûres chez les patients.[222] Sur la base de l'expérience acquise dans la lutte contre l'épidémie de SARS-CoV et de MERS-CoV, nous pouvons tirer des enseignements pour certaines stratégies thérapeutiques contre les coronavirus.[223] Les médicaments antiviraux et les corticostéroïdes systémiques couramment utilisés auparavant en pratique clinique, notamment les inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir, peramivir, zanamivir, etc.), le ganciclovir, l'acyclovir et la ribavirine, ainsi que la méthylprednisolone [45], [224] pour le virus de la grippe, ne sont pas valables pour la COVID-19 et ne sont pas recommandés. Le remdesivir (GS-5734) est un promédicament analogue de l'adénosine nucléotidique 1'-cyano-substituée qui présente une activité antivirale à large spectre contre plusieurs virus à ARN. D'après les données recueillies à partir de lignées cellulaires in vitro et de modèles de souris, le remdesivir pourrait interférer avec la polymérase NSP12 même en présence d'une activité de correction ExoN intacte.[225] Le remdesivir a été signalé comme ayant traité avec succès le premier cas américain de COVID-19.[226] Le remdesivir est un médicament antiviral administré par voie intraveineuse qui inhibe la synthèse de l'ARN viral en empêchant la réplication de l'ARN par l'arrêt précoce de la transcription de l'ARN.[210] Lo et al.[227] ont démontré avec succès que le remdesivir est un antiviral puissant contre le SARS-CoV et le MERS-CoV. Selon le CDC, "le Remdesivir a une activité in vitro contre le SARS-CoV-2 et une activité in vitro et in vivo contre les Betacoronavirus apparentés".

L'hydroxychloroquine et la chloroquine sont des médicaments antipaludéens par voie orale, qui appartiennent à la famille des quinolones. Yazdany et Kim[228] ont démontré que ces deux médicaments possèdent de puissantes propriétés antivirales pouvant neutraliser le SARS-CoV-2 in vitro. La chloroquine est un médicament repositionné (dont l'usage initial a été modifié) avec un grand potentiel pour traiter la COVID-19. La chloroquine est utilisée pour traiter le paludisme depuis de nombreuses années,[229] avec un mécanisme qui n'est pas bien compris contre certaines infections virales. Plusieurs mécanismes possibles sont étudiés : la chloroquine peut inhiber les stades pH-dépendants de réplication de plusieurs virus,[230] ce qui a un effet puissant sur l'infection par le SARS-CoV et sa propagation [231]. En outre, la chloroquine a des effets immunomodulateurs, supprimant la production/libération de TNF- $\alpha$  et d'IL-6. Elle fonctionne également comme une nouvelle classe d'inhibiteur d'autophagie,[232] qui peut interférer avec l'infection virale et la réplication. Plusieurs études ont montré que la chloroquine interfère avec la glycosylation des récepteurs cellulaires du SARS-CoV [231] et fonctionne à la fois aux stades d'entrée et de post-entrée de l'infection COVID-19 dans les cellules Vero E6 [233]. Il a été prouvé qu'une combinaison de remdesivir et de chloroquine inhibait efficacement le SARS-CoV-2 in vitro. Roque et Foster[234] ont indiqué que l'utilisation de l'hydroxychloroquine est beaucoup plus sûre et qu'elle a un plus grand potentiel d'inhibition du SARS-CoV-2. L'hydroxychloroquine s'est avérée plus efficace que la chloroquine (le taux d'inhibition n'a pas dépassé 50 %) pour inhiber le SARS-CoV-2.[235] Paton et al.[236] ainsi que Ooi et al.[237] ont fait état de résultats négatifs pour l'hydroxychloroquine et la chloroquine lors de tests aléatoires de dépistage de la grippe chez des patients choisis au hasard. Désormais, on manque de rapports, de faits et de chiffres pour soutenir l'utilisation de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine comme mesure de traitement efficace.[228]

Les donneurs éligibles pour la thérapie par plasma de convalescent peuvent être identifiés grâce à des tests sérologiques. Le plasma ou le sérum riche en anticorps provenant de personnes (ou d'animaux) convalescentes a été utilisé pour traiter de nombreuses infections ainsi que des morsures de serpent. L'un des premiers exemples est le traitement de la diphtérie avec un antisérum obtenu à partir de chevaux, pour lequel Emil von Behring a reçu le prix Nobel en 1901. Plus récemment, l'antisérum a été utilisé pour le traitement de toute une série

d'infections virales (par exemple, les infections par le virus Hantaan, le virus Junin, le virus de la rougeole et le virus Ebola, ainsi que les infections potentielles par la rage). Les personnes qui se remettent de la COVID-19 développent des anticorps contre le SARS-CoV-2. Au cours des premières phases de l'épidémie de COVID-19 en Chine, la thérapie par plasma de convalescent a été sujette à un usage compassionnel [238] et a depuis été mise en œuvre aux États-Unis et ailleurs. Le succès de cette intervention augmente probablement avec le taux d'anticorps du donneur. Il est donc important de sélectionner les donneurs convalescents potentiels afin de pouvoir sélectionner les personnes ayant les titres d'anticorps les plus élevés. Ce dépistage peut être réalisé en mesurant l'activité de neutralisation du virus dans le plasma, ce qui est un processus long (plusieurs jours) et doit être effectué dans un laboratoire de niveau de biosécurité 3. Le dépistage quantitatif des anticorps par ELISA est rapide (quelques heures) et facile à réaliser. Il a été démontré que les mesures quantitatives des titres d'anticorps d'au moins deux ELISA différents sont en bonne corrélation avec les titres neutralisants.[144], [145]

Les premiers signes montrent que la thérapie par plasma de convalescent peut réduire le taux de mortalité chez les patients atteints du SARS-CoV-2.[239]–[241] Mair-Jenkins et al.[242] ont montré que le traitement par plasma de sujet convalescent permettait de guérir du SARS-CoV-2 à un stade précoce. Contrairement au SARS-CoV [242] et au MERS-CoV, [210], [243] de nombreux patients font des dons de plasma contenant des anticorps anti-SARS-CoV-2 pour lutter contre la COVID-19. Duan et al.[244] ont démontré le potentiel de la thérapie par plasma de convalescent pour traiter les patients atteints de formes graves de COVID-19. 10 patients ont été traités par plasmaphérèse, grâce à l'administration de 200 ml de plasma de convalescent avec des titres d'anticorps supérieurs à 1:640. Ceux-ci ont montré une amélioration rapide des symptômes dans les trois jours suivant la transfusion. Cependant, le traitement par plasma de convalescent est encore discutable.[212]

## IX. Perspectives : la vaccination

Le monde a un besoin urgent de stratégies de vaccination sûres et efficaces contre la COVID-19. De nombreux laboratoires et entreprises se sont empressés de développer rapidement ces vaccins, ce qui a permis d'obtenir plus de 160 candidats vaccins, dont une poignée est entrée en phase I, II et III des essais cliniques dans un court délai de 6 mois (Figure 33). Bien que nous commençons à peine à comprendre la COVID-19 et les prérequis d'un éventuel vaccin, la plupart des plateformes de vaccins avancés ont été largement explorées pour d'autres infections et cancers.[245]–[248] S'il est important de poursuivre diverses stratégies vaccinales en parallèle, il est tout aussi important de ne pas perdre de vue ces connaissances scientifiques existantes pour prendre des décisions bien informées sur les stratégies à privilégier.

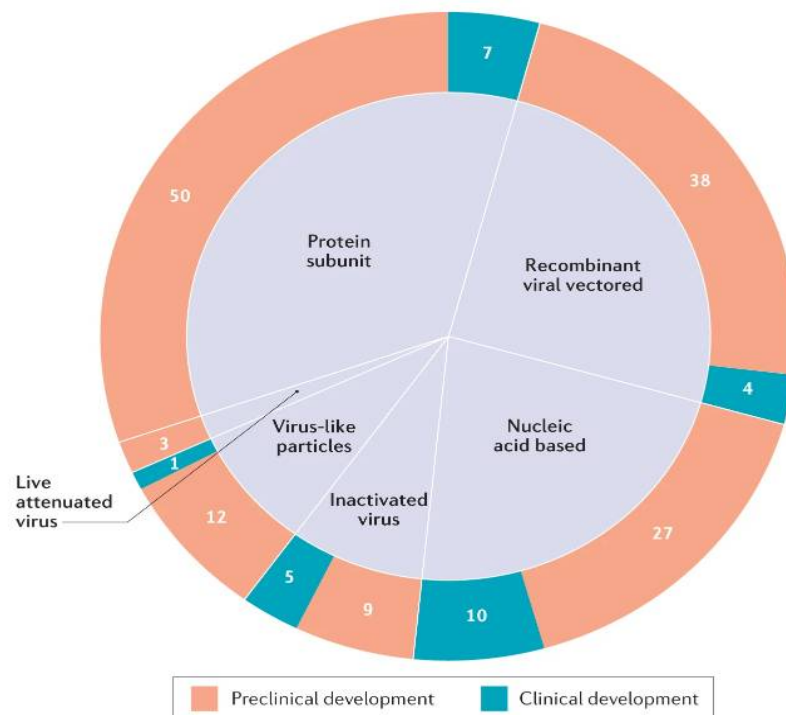


Figure 33: Le marché mondial du vaccin contre la COVID-19[249]

Les six principaux types de vaccins candidats contre les maladies à coronavirus 2019 (COVID-19) sont illustrés (virus vivant atténué, virus recombinant vectorisé, virus inactivé, sous-unité protéique, particules de type viral et à base d'acide nucléique), ce qui montre le nombre de vaccins candidats qui sont actuellement en cours de développement clinique et préclinique. La plate-forme à base d'acide nucléique comprend à la fois des vaccins à ARNm (6 cliniques et 16 précliniques) et des vaccins à ADN plasmidique (4 cliniques et 11 précliniques). Données obtenues de la part de l'OMS.[250]

Les différentes plateformes et stratégies vaccinales ont leurs avantages et leurs inconvénients immunologiques,[249] mais les principes immunologiques modernes et les données provenant d'études antérieures sur des plateformes similaires nous amènent à supposer qu'une stratégie de vaccination parentérale contre la COVID-19 capable d'induire une réponse robuste et durable impliquant à la fois des anticorps neutralisants et des lymphocytes T devrait fournir un niveau de protection significatif. Presque tous les vaccins actuels du programme d'immunisation humaine sont administrés par voie sous-cutanée ou intra-musculaire, et la plupart des stratégies actuelles de vaccination contre la COVID-19 sont également axées sur la voie parentérale.[249] Jeyanathan et al.[249] supposent en outre qu'une stratégie de vaccination des muqueuses respiratoires capable d'induire ces réponses directement dans les muqueuses respiratoires sera plus efficace dans le contrôle ou la disparition précoce du SARS-CoV-2. Ceci est particulièrement pertinent pour les populations âgées à haut risque, qui auront besoin d'une stratégie vaccinale particulièrement robuste. À cet égard, une stratégie de vaccination des muqueuses respiratoires pour la COVID-19 pourrait s'inspirer de l'expérience réussie de l'administration à l'homme de vaccins contre la grippe, la rougeole et la tuberculose dans les muqueuses respiratoires.[251]–[253] La vaccination des muqueuses respiratoires présente également l'avantage de ne pas nécessiter d'aiguille et de nécessiter une dose beaucoup plus faible que la voie parentérale. Toutefois, par rapport à la voie parentérale, un nombre moins élevé de plateformes vaccinales sont sûres et efficaces. En outre, l'utilisation de dispositifs d'inhalation pour l'administration par les muqueuses respiratoires peut potentiellement être un facteur limitant pour une application à grande échelle dans les milieux pauvres en ressources.

Selon le paradigme du développement d'un vaccin contre la pandémie (Figure 34), les étapes du développement d'un vaccin conventionnel sont compressées d'une période de 10-15 ans à 1-2 ans, avec un chevauchement des phases préclinique, clinique et de mise à l'échelle des processus de fabrication se déroulant en parallèle.[254] En raison de l'accélération du processus de développement, les données provisoires des études cliniques et précliniques en cours sur les vaccins sont publiées presque en temps réel. En conséquence, des informations cruciales sur la longévité et la qualité de l'immunité protectrice induite par le vaccin ne sont pas disponibles. Comme les taux de transmission et le nombre de nouveaux cas ont diminué

dans de nombreux pays, il n'est pas certain que les études de phase II et de phase III des candidats les plus avancés parviennent à une conclusion fiable quant à leur efficacité protectrice. En outre, ces vaccins candidats ont été étudiés en isolement, ce qui rend difficile la comparaison directe de l'efficacité des différents candidats. Il serait donc prématuré de vanter la sécurité et l'immunogénicité observées dans les essais du vaccin COVID-19 comme un véritable succès. Dans une large mesure, de tels résultats pourraient être anticipés à partir d'études antérieures testant les mêmes plateformes et voies d'administration. Néanmoins, un déploiement rapide d'un vaccin avec des données d'efficacité précliniques mais des données cliniques limitées aux populations à haut risque peut être nécessaire (Figure 34).

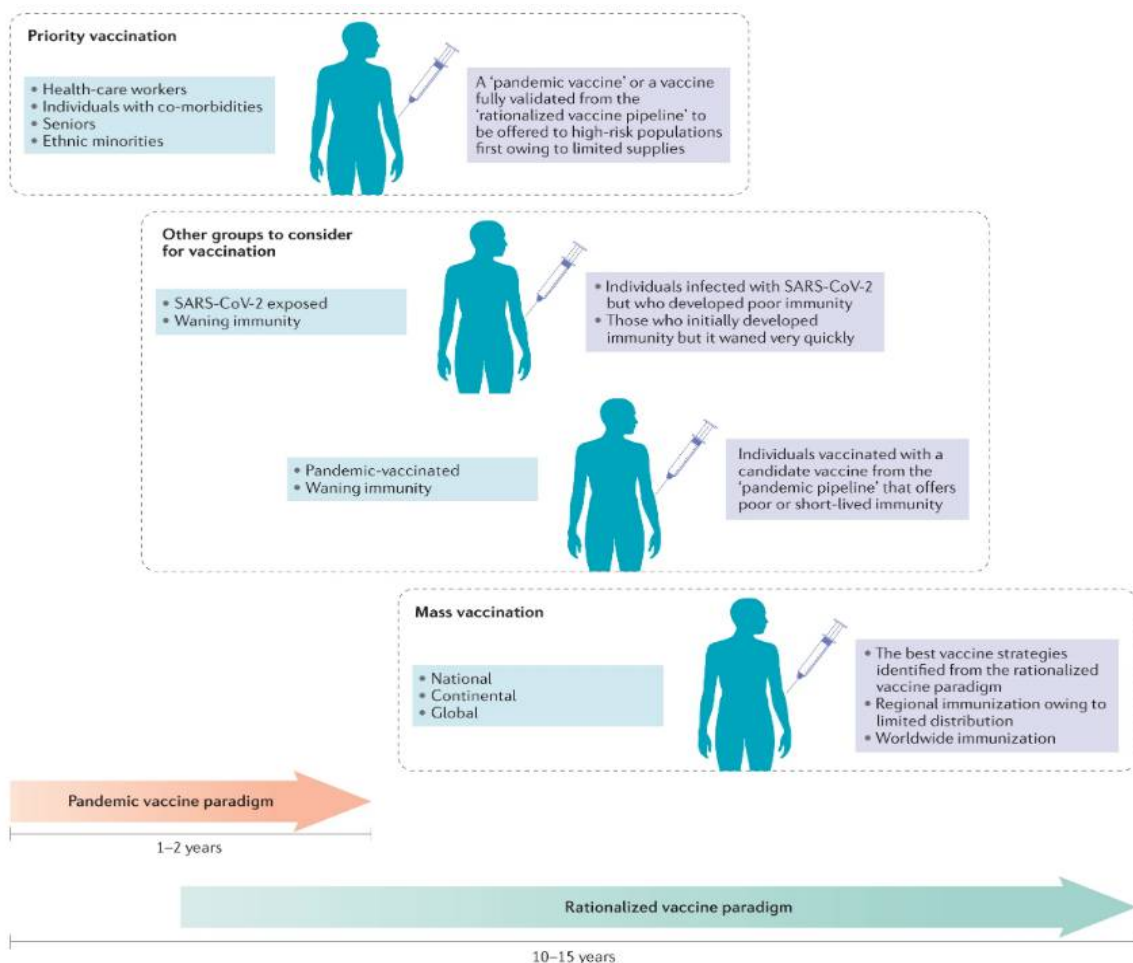


Figure 34: Scénarios évolutifs pour le développement et la demande mondiale de vaccins contre la COVID-19[249]

En réponse à la demande urgente d'un vaccin, plus d'une vingtaine de vaccins candidats sont en cours d'essais cliniques selon un paradigme de développement accéléré de vaccins contre les pandémies, de nombreuses étapes du processus de développement se déroulant en parallèle avant qu'un résultat positif des étapes précédentes n'ait été confirmé. Au cours des prochaines années, les vaccins candidats continueront à faire l'objet d'évaluations précliniques et cliniques selon des processus de développement conventionnels et/ou rationalisés. Ces efforts évolueront pour répondre aux demandes de vaccination dans plusieurs scénarios probables anticipés sur la base des défis sociopolitiques et des données émergentes concernant la dynamique de la pandémie de COVID-19 et la réponse de l'hôte au SARS-CoV-2. Un de ces scénarios est la vaccination prioritaire des populations à haut risque telles que les travailleurs de la santé, les personnes âgées, les personnes souffrant de comorbidités et les minorités ethniques, qui ont été touchées de manière disproportionnée par la COVID-19, lorsque les réserves de vaccins seront initialement limitées. Outre ces groupes prioritaires, il peut également être nécessaire de considérer que les personnes asymptomatiques, les patients qui se sont remis de la COVID-19 mais dont l'immunité était faible ou s'est rapidement affaiblie, et les personnes qui ont reçu un vaccin "pandémique" rapidement développé qui offrait une protection sous-optimale ou des réponses immunitaires qui s'affaiblissent rapidement peuvent avoir besoin d'une vaccination de rappel pour assurer des niveaux suffisants de protection de la population pour l'immunité collective. En fin de compte, les populations régionales, continentales et mondiales seront soumises à des programmes de vaccination de masse en fonction de l'étendue de la distribution nationale et mondiale du vaccin et probablement aussi en fonction de la gravité régionale relative des épidémies.

Le processus évolutif de développement des vaccins se poursuivra au cours des prochaines années jusqu'à ce que d'autres essais cliniques soient réalisés, que des stratégies de vaccination supplémentaires soient évaluées et que la défense de l'hôte contre le SARS-CoV-2, y compris l'immunité post-infectieuse, soit mieux comprise (Figure 34). Ce n'est probablement qu'à ce moment-là que la vaccination de masse mondiale deviendra une réalité. Il est possible que les populations qui reçoivent la première série de vaccins aient une immunité déclinante et aient besoin d'être renforcées par des vaccins COVID-19 de deuxième génération améliorés. En outre, en plus des personnes non exposées, certaines personnes qui se sont rétablies de la COVID-19 et qui développent une immunité faible ou déclinante peuvent également avoir besoin d'être vaccinées.[255]

Étant donné les défis en matière de ressources, de fabrication et les problèmes liés à la distribution et au protectionnisme régional, la mise en œuvre des programmes de vaccination sera probablement inégale, asynchrone et variable - impliquant différentes plateformes et stratégies de vaccination dans le monde.[256], [257] À cet égard, certains pays riches en ressources ont déjà obtenu un grand nombre de doses de différents vaccins candidats sans savoir lequel pourrait s'avérer efficace. Un débat passionné a déjà été ouvert au niveau mondial pour savoir qui doit être en première ligne lorsque l'offre de vaccins sera limitée. La création de la COVID-19 Vaccines Global Access (COVAX) Facility par Gavi, la Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) et l'OMS est une tentative de rassembler des ressources et d'unir les pays à revenu élevé et faible pour un accès coordonné, rapide, transparent et équitable aux vaccins COVID-19 dans le monde entier.



---

## *Conclusion*

---



La maladie de COVID-19 est un grave problème de santé mondiale qui est causé par le SARS-CoV-2. L'étude génomique a révélé que la phylogénie du SARS-CoV-2 est très similaire à celle des coronavirus de chauve-souris/pangolin. La maladie entraîne des troubles respiratoires comme le SARS-CoV et le MERS-CoV et peut causer la mort dans les cas graves. La mortalité est nettement plus élevée dans le groupe des personnes âgées, principalement celles qui ont des problèmes de santé préexistants. Au stade initial, la maladie peut être identifiée par des symptômes tels que la fièvre, la toux sèche, les myalgies et l'asthénie, mais le défi d'identifier le patient asymptomatique est énorme. La transmission se fait principalement par les gouttelettes respiratoires et dépend du diamètre de ces dernières, ainsi que par contact direct avec une surface infectée. Dans le cas d'une transmission par voie aérienne, la probabilité d'être infecté est très faible et spécifique à chaque cas. La transmissibilité et la contagiosité très élevées du SARS-CoV-2 peuvent être attribuées à la forte affinité de liaison de la protéine S du SARS-CoV-2 à l'ACE2. La transmission rapide est due à la faible liaison entre le domaine de liaison au récepteur (RBD) du SARS-CoV2 et la cellule hôte. Certains des principaux médicaments disponibles pour contrôler l'orage cytokinique sont les inhibiteurs de l'interleukine-6 (IL-6), mais pour les personnes âgées ou ayant des antécédents médicaux, l'immunosuppression peut entraîner de graves problèmes de santé. L'un des moyens probables de freiner l'infection est de limiter la liaison entre la protéine S du SARS-CoV-2 et l'ACE2. Bien que la cause et les effets soient connus, le mécanisme de transmission n'est pas encore totalement compris.

Comme mesure de contrôle, ce qui peut être le mieux fait et mis en œuvre au niveau mondial, c'est l'auto-isollement et la distanciation sociale. Une fois que la transmission du virus est établie au sein de la communauté, une mise en quarantaine appropriée des personnes présentant des symptômes peut avoir un impact significatif pour contrôler la poursuite de la propagation. En outre, il convient de procéder à davantage d'essais cliniques, en plus des tests de laboratoire, afin de valider davantage les médicaments et la thérapie proposés. Les moyens les plus efficaces de maintenir la propagation du COVID-19 sont de meilleurs plans de surveillance, comme la surveillance épidémiologique des eaux usées, un soutien local et régional par le biais de la collaboration entre le gouvernement et la communauté, la coopération avec les travailleurs de la santé pour davantage d'essais cliniques, la

sensibilisation par l'amélioration des avis médicaux, l'encouragement des essais cliniques pour les cas présentant des symptômes légers et une meilleure allocation des ressources aux groupes économiques vulnérables pendant la période de distanciation sociale. Enfin et surtout, la recherche est la clé de la réussite qui permettra de contenir la propagation de la COVID-19, dont certains aspects essentiels pourraient être : l'élaboration d'un modèle prédictif fondé sur des statistiques pour comprendre l'apparition ou la réapparition future de la COVID-19 ou d'une pandémie similaire, la compréhension des incidences environnementales afin d'endiguer la COVID-19 par des moyens supplémentaires d'adaptation aux conditions locales, la création d'une bibliothèque de données complète sur le SARS-CoV-2, l'Invention de médicaments et de thérapies pour contrôler la contagion par diverses communautés scientifiques, faire progresser les tests à l'échelle mondiale sur les patients pour obtenir les données permettant de trouver la solution de l'identification des patients asymptomatiques, l'amélioration du mode de vie pour renforcer l'immunité, et la sensibilisation aux règles d'hygiène, l'identification des zones à risque pour mieux cibler les stratégies de confinement, et la distribution de médicaments visant à booster l'immunité pour réduire le risque et la vulnérabilité de la population par mesure de précaution. Bien que les diagnostics par RT-PCR restent essentiels pour identifier l'infection à un stade aigu, à mesure que la pandémie de SARS-CoV-2 continue de se propager et que les cas s'accumulent, les tests et données sérologiques s'avéreront de plus en plus importants pour comprendre le passé des pandémies et prédire leur avenir.



---

## *Résumés*

---



## Résumé

**Titre :** Place de la sérologie dans l'infection au SARS-CoV-2

**Auteur :** Abdelilah ACHOURI

**Directeur de thèse :** Mr Rachid ABI

**Mots-clés :** COVID-19, SARS-CoV-2, Réponse humorale, Tests sérologiques, Transmission.

Une stratégie efficace pour atténuer la pandémie actuelle de COVID-19 nécessite une compréhension complète des réponses humorales contre le SARS-CoV-2, le virus émergent qui en est responsable. Le profil dynamique de la réplication et de l'excrétion virale ainsi que les réponses des anticorps spécifiques de l'antigène viral chez les patients atteints de COVID-19 ont commencé à être rapportés, mais il n'y a pas de consensus sur leurs schémas. De ce fait, il reste à ce jour délicat de déterminer une place précise à la sérologie dans la gestion de l'infection liée au SARS-CoV-2. Ce document répertorie l'ensemble des données actualisées sur la pandémie de COVID-19 et le virus du SARS-CoV-2, tant les aspects virologiques, qu'épidémiologiques et immunologiques, ainsi que les aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. Une attention particulière sera également portée aux avancées en matière de diagnostic sérologique et leur rôle dans la mise en œuvre de protocoles et de recommandations permettant aux nations de mieux gérer la crise et d'en limiter l'étendue et les dommages.

## **Abstract**

**Title:** The role of serology in SARS-CoV-2 infection

**Author :** Abdelilah ACHOURI

**Thesis Director :** Mr Rachid ABI

**Keywords :** COVID-19, SARS-CoV-2, Humoral response, Serological testing, Transmission.

An effective strategy to mitigate the current COVID-19 pandemic requires a comprehensive understanding of the humoral responses to SARS-CoV-2, the emerging virus that causes it. The dynamic pattern of viral replication and shedding as well as viral antigen-specific antibody responses in patients with COVID-19 have begun to be reported, but there is no consensus on their patterns. As a result, determining the precise place of serology in the management of SARS-CoV-2 infection remains a challenge to date. This document lists all the updated data on the COVID-19 pandemic and the SARS-CoV-2 virus, including virological, epidemiological and immunological aspects, as well as clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Particular attention will also be paid to advances in serological diagnostics and their role in implementing protocols and recommendations that will enable nations to better manage the crisis and limit its extent and damage.

## ملخص

العنوان: مكان الأمصال في عدوى SARS-CoV-2

المؤلف: عبد الإله عشوري

مدير الأطروحة: السيد رشيد عبي

الكلمات الأساسية : COVID-19 ، SARS-CoV-2، الاستجابة الخلطية، الاختبارات المصلية، الانتقال.

تتطلب الاستراتيجية الفعالة للتخفيف من جائحة COVID-19 الحالية فهماً كاملاً للاستجابات الخلطية ضد فيروس SARS-CoV-2 المستجد الذي يسببها. بدأ الإبلاغ عن المظهر الديناميكي لتكاثر الفيروس وإلقاءه وكذلك استجابات مضادات الأجسام الخاصة بالمستضد الفيروسي لدى مرضى COVID-19، لكنه لا يوجد إجماع على أنماطهم. نتيجة لذلك، لا يزال من الصعب حتى يومنا هذا تحديد مكان دقيق للأمصال في إدارة عدوى SARS-CoV-2. تسرد هذه الوثيقة جميع البيانات المحدثة عن وباء COVID-19 وفيروس SARS-CoV-2 المسؤول عنه، مع تحديد كل من الجوانب الفيروسية والوبائية والمناعية، وكذا الجوانب السريرية والتشخيصية والعلاجية. كما سيتم إيلاء اهتمام خاص للتقدم في التشخيص المصلي ودوره في تنفيذ البروتوكولات والتوصيات التي تسمح للدول بإدارة الأزمة بشكل أفضل والحد من انتشارها وأضرارها.



---

## *Références*

---



- [1] S. Khan *et al.*, « Coronavirus diseases 2019: Current biological situation and potential therapeutic perspective », *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 886, p. 173447, nov. 2020, doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173447.
- [2] S. Khan *et al.*, « Emergence of a Novel Coronavirus, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Biology and Therapeutic Options », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 58, n° 5, p. e00187-20, avr. 2020, doi: 10.1128/JCM.00187-20.
- [3] L. Zhou et H. Liu, « [Early detection and disease assessment of patients with novel coronavirus pneumonia] », *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi Chin. J. Tuberc. Respir. Dis.*, vol. 43, n° 0, p. E003, févr. 2020, doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0003.
- [4] S. Khan, J. Liu, et M. Xue, « Transmission of SARS-CoV-2, Required Developments in Research and Associated Public Health Concerns », *Front. Med.*, vol. 7, p. 310-310, juin 2020, doi: 10.3389/fmed.2020.00310.
- [5] S. Khan *et al.*, « COVID-19: Clinical aspects and therapeutics responses », *Saudi Pharm. J.*, vol. 28, n° 8, p. 1004-1008, 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.06.022>.
- [6] T. Singhal, « A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) », *Indian J. Pediatr.*, vol. 87, n° 4, p. 281-286, avr. 2020, doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.
- [7] C. Lefeuvre, É. Przyrowski, et V. Apaire-Marchais, « Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2 », *Actual. Pharm.*, vol. 59, n° 599, p. 18-23, oct. 2020, doi: 10.1016/j.actpha.2020.08.005.
- [8] International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), « Virus Taxonomy: 2019 Release », <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>, juill. 2019. .
- [9] T. Mourez, S. Burrel, D. Boutolleau, et S. Pillet, *Traité de virologie médicale*. Société française de microbiologie, 2019.

- [10] N. Zhu *et al.*, « A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 », *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, n° 8, p. 727-733, janv. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [11] Y. Yin et R. G. Wunderink, « MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia », *Respirology*, vol. 23, n° 2, p. 130-137, 2018.
- [12] P. Zhou *et al.*, « A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin », *nature*, vol. 579, n° 7798, p. 270-273, 2020.
- [13] Y.-R. Guo *et al.*, « The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status », *Mil. Med. Res.*, vol. 7, n° 1, p. 11, mars 2020, doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
- [14] M. Giovanetti, D. Benvenuto, S. Angeletti, et M. Ciccozzi, « The first two cases of 2019-nCoV in Italy: Where they come from? », *J. Med. Virol.*, vol. 92, n° 5, p. 518-521, mai 2020, doi: 10.1002/jmv.25699.
- [15] D. Paraskevis, E. G. Kostaki, G. Magiorkinis, G. Panayiotakopoulos, G. Sourvinos, et S. Tsiodras, « Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event », *Infect. Genet. Evol.*, vol. 79, p. 104212, 2020.
- [16] T. Hampton, « Bats may be SARS reservoir », *Jama*, vol. 294, n° 18, p. 2291-2291, 2005.
- [17] A. Banerjee, K. Kulcsar, V. Misra, M. Frieman, et K. Mossman, « Bats and coronaviruses », *Viruses*, vol. 11, n° 1, p. 41, 2019.
- [18] W. Li *et al.*, « Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses », *Science*, vol. 310, n° 5748, p. 676-679, 2005.

- [19] F. Wu *et al.*, « A new coronavirus associated with human respiratory disease in China », *Nature*, vol. 579, n° 7798, p. 265-269, 2020.
- [20] Z. Liu *et al.*, « Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2 », *J. Med. Virol.*, vol. 92, n° 6, p. 595-601, juin 2020, doi: 10.1002/jmv.25726.
- [21] W. Guan *et al.*, « Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China », *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, n° 18, p. 1708-1720, févr. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [22] G. Chowell *et al.*, « Transmission characteristics of MERS and SARS in the healthcare setting: a comparative study », *BMC Med.*, vol. 13, n° 1, p. 1-12, 2015.
- [23] C. K. Kang *et al.*, « Clinical and epidemiologic characteristics of spreaders of Middle East respiratory syndrome coronavirus during the 2015 outbreak in Korea », *J. Korean Med. Sci.*, vol. 32, n° 5, p. 744-749, 2017.
- [24] World Health Organization (WHO), « Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) », févr. 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)).
- [25] M. Kang *et al.*, « Probable evidence of fecal aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a high-rise building », *Ann. Intern. Med.*, 2020.
- [26] A. S. van Doorn, B. Meijer, C. M. Frampton, M. L. Barclay, et N. K. de Boer, « Systematic review with meta-analysis: SARS-CoV-2 stool testing and the potential for faecal-oral transmission », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 52, n° 8, p. 1276-1288, 2020.

- [27] C. Rothe *et al.*, « Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany », *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, n° 10, p. 970-971, janv. 2020, doi: 10.1056/NEJMc2001468.
- [28] R. Wölfel *et al.*, « Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 », *Nature*, vol. 581, n° 7809, p. 465-469, mai 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
- [29] J. Rocklöv, H. Sjödin, et A. Wilder-Smith, « COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures », *J. Travel Med.*, vol. 27, n° 3, p. taaa030, 2020.
- [30] Q. Li *et al.*, « Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, n° 13, p. 1199-1207, janv. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
- [31] A. Endo, null null, S. Abbott, A. Kucharski, et S. Funk, « Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China [version 3; peer review: 2 approved] », *Wellcome Open Res.*, vol. 5, n° 67, 2020, doi: 10.12688/wellcomeopenres.15842.3.
- [32] Robert-Koch-Institut (RKI), *Corona-Monitoring lokal-ErsteEckdatenfür Bad Feilnbach*. Berlin: Robert-Koch-Institut, 2020.
- [33] B. Salzberger *et al.*, « Epidemiology of SARS-CoV-2 », *Infection*, oct. 2020, doi: 10.1007/s15010-020-01531-3.
- [34] S. A. Lauer *et al.*, « The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application », *Ann. Intern. Med.*, vol. 172, n° 9, p. 577-582, 2020.

- [35] H. Nishiura, N. M. Linton, et A. R. Akhmetzhanov, « Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections », *Int. J. Infect. Dis.*, 2020.
- [36] Z. Du, X. Xu, Y. Wu, L. Wang, B. J. Cowling, et L. A. Meyers, « Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 26, n° 6, p. 1341, 2020.
- [37] Robert-Koch-Institut (RKI), « Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) 25.08.2020 – AKTUALISIERTER STAND FÜR DEUTSCHLAND. », Berlin: Robert-Koch-Institut, août 2020.
- [38] The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team, « The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China », *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*, vol. 41, n° 2, p. 145, 2020.
- [39] Korean Centers of Disease Control (KCDC), « Updates on COVID-19 in Republic of Korea, 25.8.2020 », Seoul : Korean Centers of Disease Control, août 2020.
- [40] IstitutoSuperiore di Sanita, « Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale 25 agosto 2020 », Roma: IstitutoSuperiore di Sanita, août 2020.
- [41] H. Ward, C. Atchison, et M. Whitaker, *Antibody prevalence for SARS-CoV-2 following the peak of the pandemic in England: REACT2 study in 100,000 adults. Aug 12, 2020.* .
- [42] M. Pollán *et al.*, « Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study », *The Lancet*, vol. 396, n° 10250, p. 535-544, 2020.
- [43] Istituto Nazionale di Statistica, « Primi Risultati Dell'Indagine Di Sieroprevalenza Sul SARS-CoV-2 », Rome: Ministero del Saluta, mars 2020.

- [44] E. Lavezzo *et al.*, « Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo' », *Nature*, vol. 584, n° 7821, p. 425-429, 2020.
- [45] D. Wang *et al.*, « Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China », *JAMA*, vol. 323, n° 11, p. 1061-1069, mars 2020, doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [46] H. Salje *et al.*, « Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France », *Science*, vol. 369, n° 6500, p. 208, juill. 2020, doi: 10.1126/science.abc3517.
- [47] S. Gupta *et al.*, « Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US », *JAMA Intern. Med.*, vol. 180, n° 11, p. 1436-1446, nov. 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3596.
- [48] G. Grasselli *et al.*, « Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy », *JAMA Intern. Med.*, vol. 180, n° 10, p. 1345-1355, oct. 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.
- [49] J. Blackburn, C. T. Yiannoutsos, A. E. Carroll, P. K. Halverson, et N. Menachemi, « Infection Fatality Ratios for COVID-19 Among Noninstitutionalized Persons 12 and Older: Results of a Random-Sample Prevalence Study », *Ann. Intern. Med.*, sept. 2020, doi: 10.7326/M20-5352.
- [50] R. Pastor-Barriuso *et al.*, « Infection fatality risk for SARS-CoV-2: a nationwide seroepidemiological study in the non-institutionalized population of Spain », *medRxiv*, p. 2020.08.06.20169722, janv. 2020, doi: 10.1101/2020.08.06.20169722.
- [51] C. Reed *et al.*, « Novel framework for assessing epidemiologic effects of influenza epidemics and pandemics », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 19, n° 1, p. 85-91, janv. 2013, doi: 10.3201/eid1901.120124.

- [52] L. S. Vestergaard *et al.*, « Excess all-cause mortality during the COVID-19 pandemic in Europe – preliminary pooled estimates from the EuroMOMO network, March to April 2020 », *Eurosurveillance*, vol. 25, n° 26. p. 2001214, 2020.
- [53] Statistisches Bundesamt, « Sterbefälle - Fallzahlen nach Tagen, Wochen, Monaten, Altersgruppen und Bundesländern für Deutschland 2016 - 2020 », nov. 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefaelle-Lebenserwartung/Tabellen/sonderauswertung-sterbefaelle.html>.
- [54] B. Salzberger, T. Glück, et B. Ehrenstein, « Successful containment of COVID-19: the WHO-Report on the COVID-19 outbreak in China », *Infection*, vol. 48, n° 2, p. 151-153, avr. 2020, doi: 10.1007/s15010-020-01409-4.
- [55] World Health Organization (WHO), « Weekly epidemiological update - 24 August 2020 », août 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---24-august-2020>.
- [56] K. K.-W. To *et al.*, « Seroprevalence of SARS-CoV-2 in Hong Kong and in residents evacuated from Hubei province, China: a multicohort study », *Lancet Microbe*, vol. 1, n° 3, p. e111-e118, juill. 2020, doi: 10.1016/S2666-5247(20)30053-7.
- [57] H. Streeck *et al.*, « Infection fatality rate of SARS-CoV-2 infection in a German community with a super-spreading event », *medRxiv*, p. 2020.05.04.20090076, janv. 2020, doi: 10.1101/2020.05.04.20090076.
- [58] Ministère de la Santé du Royaume du Maroc, « COVID-19 Situation épidémiologique au 03 avril 2020 », avr. 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.covidmaroc.ma/Pages/SituationCovidAR.aspx>.

- [59] Ministère de la Santé du Royaume du Maroc, « Bulletin épidémiologique COVID-19 numéro 9 du 06/08/2020 », 9, août 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.covidmaroc.ma/Pages/SituationCovidAR.aspx>.
- [60] Ministère de la Santé du Royaume du Maroc, « Bulletin COVID-19 Quotidien 16 Novembre 2020 », nov. 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.covidmaroc.ma/Pages/LESINFOAR.aspx>.
- [61] E. De Wit, N. Van Doremalen, D. Falzarano, et V. J. Munster, « SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses », *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 14, n° 8, p. 523, 2016.
- [62] Z. Song *et al.*, « From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight », *Viruses*, vol. 11, n° 1, p. 59, 2019.
- [63] J. Cui, F. Li, et Z.-L. Shi, « Origin and evolution of pathogenic coronaviruses », *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 17, n° 3, p. 181-192, 2019.
- [64] A. Wu *et al.*, « Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China », *Cell Host Microbe*, 2020.
- [65] S. Angeletti, D. Benvenuto, M. Bianchi, M. Giovanetti, S. Pascarella, et M. Ciccozzi, « COVID-2019: The role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis », *J. Med. Virol.*, vol. 92, n° 6, p. 584-588, juin 2020, doi: 10.1002/jmv.25719.
- [66] L. Zhang, F. Shen, F. Chen, et Z. Lin, « Origin and Evolution of the 2019 Novel Coronavirus », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 71, n° 15, p. 882-883, juill. 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa112.
- [67] D. Wu *et al.*, « Poultry farms as a source of avian influenza A (H7N9) virus reassortment and human infection », *Sci. Rep.*, vol. 5, p. 7630, 2015.

- [68] X. Tang *et al.*, « On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 », *Natl. Sci. Rev.*, vol. 7, n° 6, p. 1012-1023, juin 2020, doi: 10.1093/nsr/nwaa036.
- [69] H. P. Jia *et al.*, « ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia », *J. Virol.*, vol. 79, n° 23, p. 14614-14621, 2005.
- [70] Y. Wan, J. Shang, R. Graham, R. S. Baric, et F. Li, « Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus », *J. Virol.*, vol. 94, n° 7, p. e00127-20, mars 2020, doi: 10.1128/JVI.00127-20.
- [71] M. A. Tortorici et D. Veessler, « Chapter Four - Structural insights into coronavirus entry », in *Advances in Virus Research*, vol. 105, F. A. Rey, Éd. Academic Press, 2019, p. 93-116.
- [72] N. Zhang, S. Jiang, et L. Du, « Current advancements and potential strategies in the development of MERS-CoV vaccines », *Expert Rev. Vaccines*, vol. 13, n° 6, p. 761-774, juin 2014, doi: 10.1586/14760584.2014.912134.
- [73] S. Xia *et al.*, « Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein », *Cell. Mol. Immunol.*, vol. 17, n° 7, p. 765-767, juill. 2020, doi: 10.1038/s41423-020-0374-2.
- [74] F. Yu, L. Du, D. M. Ojcius, C. Pan, et S. Jiang, « Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China », *Spec. Issue New Coronavirus Causing COVID-19 Outbreak*, vol. 22, n° 2, p. 74-79, mars 2020, doi: 10.1016/j.micinf.2020.01.003.
- [75] A. H. de Wilde, E. J. Snijder, M. Kikkert, et M. J. van Hemert, « Host Factors in Coronavirus Replication », in *Roles of Host Gene and Non-coding RNA Expression in Virus Infection*, R. A. Tripp et S. M. Tompkins, Éd. Cham: Springer International Publishing, 2018, p. 1-42.

- [76] S. G. Sawicki et D. L. Sawicki, « Coronavirus Transcription: A Perspective », in *Coronavirus Replication and Reverse Genetics*, L. Enjuanes, Éd. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2005, p. 31-55.
- [77] S. Hussain *et al.*, « Identification of Novel Subgenomic RNAs and Noncanonical Transcription Initiation Signals of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus », *J. Virol.*, vol. 79, n° 9, p. 5288, mai 2005, doi: 10.1128/JVI.79.9.5288-5295.2005.
- [78] A. Perrier *et al.*, « The C-terminal domain of the MERS coronavirus M protein contains a trans-Golgi network localization signal », *J. Biol. Chem.*, vol. 294, n° 39, p. 14406-14421, 2019.
- [79] M. Letko, A. Marzi, et V. Munster, « Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses », *Nat. Microbiol.*, vol. 5, n° 4, p. 562-569, avr. 2020, doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
- [80] W. Song, M. Gui, X. Wang, et Y. Xiang, « Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2 », *PLoS Pathog.*, vol. 14, n° 8, p. e1007236, 2018.
- [81] J. K. Millet et G. R. Whittaker, « Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis », *Virus Res.*, vol. 202, p. 120-134, 2015.
- [82] G. Simmons, D. N. Gosalia, A. J. Rennekamp, J. D. Reeves, S. L. Diamond, et P. Bates, « Inhibitors of cathepsin L prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus entry », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 102, n° 33, p. 11876-11881, 2005.
- [83] P.-I. Lee et P.-R. Hsueh, « Emerging threats from zoonotic coronaviruses-from SARS and MERS to 2019-nCoV », *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, vol. 53, n° 3, p. 365-367, juin 2020, doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.001.

- [84] W. Zhang *et al.*, « Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes », *Emerg. Microbes Infect.*, vol. 9, n° 1, p. 386-389, 2020.
- [85] I. Hamming, W. Timens, M. L. C. Bulthuis, A. T. Lely, G. van Navis, et H. van Goor, « Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis », *J. Pathol. J. Pathol. Soc. G. B. Irel.*, vol. 203, n° 2, p. 631-637, 2004.
- [86] Y.-H. Jin *et al.*, « A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) », *Mil. Med. Res.*, vol. 7, n° 1, p. 4, 2020.
- [87] S. M. Poutanen *et al.*, « Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada », *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, n° 20, p. 1995-2005, 2003.
- [88] C. Huang *et al.*, « Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 395, n° 10223, p. 497-506, févr. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [89] H. Lu, C. W. Stratton, et Y.-W. Tang, « Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle », *J. Med. Virol.*, vol. 92, n° 4, p. 401-402, 2020.
- [90] N. Chen *et al.*, « Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study », *The Lancet*, vol. 395, n° 10223, p. 507-513, 2020.
- [91] N. Lee *et al.*, « A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong », *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, n° 20, p. 1986-1994, 2003.

- [92] A. Assiri *et al.*, « Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 13, n° 9, p. 752-761, 2013.
- [93] H. Wang *et al.*, « Factors associated with clinical outcome in 25 patients with avian influenza A (H7N9) infection in Guangzhou, China », *BMC Infect. Dis.*, vol. 16, n° 1, p. 534, 2016.
- [94] K. Liu *et al.*, « Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province », *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 133, n° 9, 2020, [En ligne]. Disponible sur: [https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2020/05050/Clinical\\_characteristics\\_of\\_novel\\_coronavirus.4.aspx](https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2020/05050/Clinical_characteristics_of_novel_coronavirus.4.aspx).
- [95] M. Chung *et al.*, « CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) », *Radiology*, vol. 295, n° 1, p. 202-207, févr. 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200230.
- [96] World Health Organization (WHO), « Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 41 », 41, mars 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200301-sitrep-41-covid-19.pdf?sfvrsn=6768306d\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200301-sitrep-41-covid-19.pdf?sfvrsn=6768306d_2).
- [97] W. Wang, J. Tang, et F. Wei, « Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China », *J. Med. Virol.*, vol. 92, n° 4, p. 441-447, 2020.
- [98] X. Yang *et al.*, « Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study », *Lancet Respir. Med.*, vol. 8, n° 5, p. 475-481, mai 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

- [99] H.-N. Gao *et al.*, « Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection », *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, n° 24, p. 2277-2285, 2013.
- [100] J. Wang, H. Qi, L. Bao, F. Li, et Y. Shi, « A contingency plan for the management of the 2019 novel coronavirus outbreak in neonatal intensive care units », *Lancet Child Adolesc. Health*, vol. 4, n° 4, p. 258-259, avr. 2020, doi: 10.1016/S2352-4642(20)30040-7.
- [101] L. Alexopoulou, A. C. Holt, R. Medzhitov, et R. A. Flavell, « Recognition of double-stranded RNA and activation of NF- $\kappa$ B by Toll-like receptor 3 », *Nature*, vol. 413, n° 6857, p. 732-738, 2001.
- [102] J. Wu et Z. J. Chen, « Innate immune sensing and signaling of cytosolic nucleic acids », *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 32, p. 461-488, 2014.
- [103] J.-S. Yoo, H. Kato, et T. Fujita, « Sensing viral invasion by RIG-I like receptors », *Curr. Opin. Microbiol.*, vol. 20, p. 131-138, 2014.
- [104] J. Wu *et al.*, « Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA », *Science*, vol. 339, n° 6121, p. 826-830, 2013.
- [105] R. B. Seth, L. Sun, C.-K. Ea, et Z. J. Chen, « Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF- $\kappa$ B and IRF3 », *Cell*, vol. 122, n° 5, p. 669-682, 2005.
- [106] H. Ishikawa et G. N. Barber, « STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling », *Nature*, vol. 455, n° 7213, p. 674-678, 2008.
- [107] T. Kawai et S. Akira, « The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors », *Nat. Immunol.*, vol. 11, n° 5, p. 373, 2010.

- [108] O. Takeuchi et S. Akira, « Innate immunity to virus infection », *Immunol. Rev.*, vol. 227, n° 1, p. 75-86, 2009.
- [109] C. Chen, X. R. Zhang, Z. Y. Ju, et W. F. He, « Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies », *Zhonghua Shao Shang Za Zhi Zhonghua Shaoshang Zazhi Chin. J. Burns*, vol. 36, p. E005-E005, 2020.
- [110] Y. Liu *et al.*, « 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) infections trigger an exaggerated cytokine response aggravating lung injury ».
- [111] Q. Liu, R. Wang, G. Qu, Y. Wang, P. Liu, et Y. Zhu, « General anatomy report of novel coronavirus pneumonia death corpse », *J Forensic Med*, vol. 36, n° 1, p. 19-21, 2020.
- [112] R. W. Peeling *et al.*, « Serology testing in the COVID-19 pandemic response », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 20, n° 9, p. e245-e249, sept. 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30517-X.
- [113] J. Nkengasong, « Let Africa into the market for COVID-19 diagnostics. », *Nature*, vol. 580, n° 7805, p. 565, avr. 2020, doi: 10.1038/d41586-020-01265-0.
- [114] J. Zhang *et al.*, « Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 20, n° 7, p. 793-802, juill. 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30230-9.
- [115] Nussbaumer-Streit B, Mayr, V, Dobrescu, AI, Chapman, A, Persad, E, Klerings, I, Wagner, G, Siebert, U, Ledinger, D, Zachariah, C. et G. Gartlehner, « Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review », *Cochrane Database Syst. Rev.*, n° 9, 2020, doi: 10.1002/14651858.CD013574.pub2.

- [116] X. He *et al.*, « Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19 », *Nat. Med.*, vol. 26, n° 5, p. 672-675, mai 2020, doi: 10.1038/s41591-020-0869-5.
- [117] L. Ferretti *et al.*, « Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing », *Science*, vol. 368, n° 6491, p. eabb6936, mai 2020, doi: 10.1126/science.abb6936.
- [118] World Health Organization (WHO), « Molecular assays to diagnose COVID-19: summary table of available protocols », <https://www.who.int/who-documents-detail/molecular-assays-to-diagnose-covid-19-summary-table-of-available-protocols>, janv. 24, 2020. <https://www.who.int/who-documents-detail/molecular-assays-to-diagnose-covid-19-summary-table-of-available-protocols>.
- [119] World Health Organization (WHO), « WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 », <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---16-march-2020>, mars 16, 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---16-march-2020>.
- [120] Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), « FIND Evaluation of SARS-CoV-2 Antigen (AG) Detecting Tests », <https://www.finddx.org/covid-19/sarscov2-eval-antigen/>, 2020. <https://www.finddx.org/covid-19/sarscov2-eval-antigen/>.
- [121] N. Sethuraman, S. S. Jeremiah, et A. Ryo, « Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2 », *JAMA*, vol. 323, n° 22, p. 2249-2251, juin 2020, doi: 10.1001/jama.2020.8259.
- [122] K. K.-W. To *et al.*, « Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 20, n° 5, p. 565-574, mai 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.

- [123] Y. Jin *et al.*, « Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019 », *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 94, p. 49-52, mai 2020, doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.065.
- [124] S. Zheng *et al.*, « Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study », *BMJ*, vol. 369, p. m1443, avr. 2020, doi: 10.1136/bmj.m1443.
- [125] Health Information and Quality Authority (HIQA), Ireland, « Evidence summary for SARS-CoV-2 viral load and infectivity over the course of an infection ». juin 09, 2020, [En ligne]. Disponible sur: [https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-06/Evidence-Summary\\_SARS-CoV-2-duration-of-infectivity.pdf](https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-06/Evidence-Summary_SARS-CoV-2-duration-of-infectivity.pdf).
- [126] J. Zhao *et al.*, « Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019 », *Clin. Infect. Dis.*, n° ciaa344, mai 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa344.
- [127] B. Lou *et al.*, « Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptom onset », *Eur. Respir. J.*, p. 2000763, janv. 2020, doi: 10.1183/13993003.00763-2020.
- [128] L. Guo *et al.*, « Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19) », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 71, n° 15, p. 778-785, juill. 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa310.
- [129] W. Tan *et al.*, « Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19 », *medRxiv*, p. 2020.03.24.20042382, janv. 2020, doi: 10.1101/2020.03.24.20042382.
- [130] Q.-X. Long *et al.*, « Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 », *Nat. Med.*, vol. 26, n° 6, p. 845-848, juin 2020, doi: 10.1038/s41591-020-0897-1.

- [131] B. Sun *et al.*, « Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients », *Emerg. Microbes Infect.*, vol. 9, n° 1, p. 940-948, janv. 2020, doi: 10.1080/22221751.2020.1762515.
- [132] Z. Xu *et al.*, « Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome », *Lancet Respir. Med.*, vol. 8, n° 4, p. 420-422, avr. 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [133] H. Garoff, R. Hewson, et D.-J. E. Opstelten, « Virus Maturation by Budding », *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, vol. 62, n° 4, p. 1171, déc. 1998, doi: 10.1128/MMBR.62.4.1171-1190.1998.
- [134] P. K. S. Chan *et al.*, « Evaluation of a recombinant nucleocapsid protein-based assay for Anti-SARS-CoV IgG detection », *J. Med. Virol.*, vol. 75, n° 2, p. 181-184, févr. 2005, doi: 10.1002/jmv.20254.
- [135] F.-Y. Liang *et al.*, « Immunoreactivity characterisation of the three structural regions of the human coronavirus OC43 nucleocapsid protein by Western blot: Implications for the diagnosis of coronavirus infection », *J. Virol. Methods*, vol. 187, n° 2, p. 413-420, févr. 2013, doi: 10.1016/j.jviromet.2012.11.009.
- [136] U. J. Buchholz *et al.*, « Contributions of the structural proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus to protective immunity », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 101, n° 26, p. 9804, juin 2004, doi: 10.1073/pnas.0403492101.
- [137] R. Lu *et al.*, « Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding », *The Lancet*, vol. 395, n° 10224, p. 565-574, févr. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [138] D. Wrapp *et al.*, « Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation », *Science*, vol. 367, n° 6483, p. 1260, mars 2020, doi: 10.1126/science.abb2507.

- [139] F. Wu *et al.*, *Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications*. medRxiv, 2020.
- [140] W. Liu *et al.*, « Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-Based Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Detecting Antibodies against SARS-CoV-2 », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 58, n° 6, p. e00461-20, mai 2020, doi: 10.1128/JCM.00461-20.
- [141] J. Qu *et al.*, « Profile of Immunoglobulin G and IgM Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) », *Clin. Infect. Dis.*, n° ciaa489, avr. 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa489.
- [142] B. Zhang *et al.*, « Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19 », *medRxiv*, p. 2020.03.12.20035048, janv. 2020, doi: 10.1101/2020.03.12.20035048.
- [143] F. Krammer et V. Simon, « Serology assays to manage COVID-19 », *Science*, vol. 368, n° 6495, p. 1060, juin 2020, doi: 10.1126/science.abc1227.
- [144] F. Amanat *et al.*, « A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans », *Nat. Med.*, vol. 26, n° 7, p. 1033-1036, juill. 2020, doi: 10.1038/s41591-020-0913-5.
- [145] N. M. A. OKBA *et al.*, « SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients », *medRxiv*, p. 2020.03.18.20038059, janv. 2020, doi: 10.1101/2020.03.18.20038059.
- [146] J. Xiang *et al.*, « Evaluation of Enzyme-Linked Immunoassay and Colloidal Gold-Immunochromatographic Assay Kit for Detection of Novel Coronavirus (SARS-Cov-2) Causing an Outbreak of Pneumonia (COVID-19) », *medRxiv*, p. 2020.02.27.20028787, janv. 2020, doi: 10.1101/2020.02.27.20028787.

- [147] Z. Li *et al.*, « Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis », *J. Med. Virol.*, vol. 92, n° 9, p. 1518-1524, sept. 2020, doi: 10.1002/jmv.25727.
- [148] R. Lassaunière *et al.*, « Evaluation of nine commercial SARS-CoV-2 immunoassays », *medRxiv*, p. 2020.04.09.20056325, janv. 2020, doi: 10.1101/2020.04.09.20056325.
- [149] J. D. Whitman *et al.*, « Test performance evaluation of SARS-CoV-2 serological assays », *MedRxiv Prepr. Serv. Health Sci.*, p. 2020.04.25.20074856, mai 2020, doi: 10.1101/2020.04.25.20074856.
- [150] E. R. Adams *et al.*, « Evaluation of antibody testing for SARS-Cov-2 using ELISA and lateral flow immunoassays », *medRxiv*, p. 2020.04.15.20066407, janv. 2020, doi: 10.1101/2020.04.15.20066407.
- [151] D. Stadlbauer *et al.*, « SARS-CoV-2 Seroconversion in Humans: A Detailed Protocol for a Serological Assay, Antigen Production, and Test Setup », *Curr. Protoc. Microbiol.*, vol. 57, n° 1, p. e100, juin 2020, doi: 10.1002/cpmc.100.
- [152] L. S. Pflüger *et al.*, « Clinical evaluation of five different automated SARS-CoV-2 serology assays in a cohort of hospitalized COVID-19 patients », *J. Clin. Virol.*, vol. 130, p. 104549, sept. 2020, doi: 10.1016/j.jcv.2020.104549.
- [153] J. E. Bryant *et al.*, « Serology for SARS-CoV-2: Apprehensions, opportunities, and the path forward », *Sci. Immunol.*, vol. 5, n° 47, p. eabc6347, mai 2020, doi: 10.1126/sciimmunol.abc6347.
- [154] E. S. Theel, P. Slev, S. Wheeler, M. R. Couturier, S. J. Wong, et K. Kadkhoda, « The Role of Antibody Testing for SARS-CoV-2: Is There One? », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 58, n° 8, p. e00797-20, juill. 2020, doi: 10.1128/JCM.00797-20.

- [155] US Food & Drug Administration (FDA), «EUA Authorized Serology Test Performance », <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance>, oct. 14, 2020. <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance>.
- [156] N. Kohmer, S. Westhaus, C. Rühl, S. Ciesek, et H. F. Rabenau, « Brief clinical evaluation of six high-throughput SARS-CoV-2 IgG antibody assays », *J. Clin. Virol.*, vol. 129, p. 104480, août 2020, doi: 10.1016/j.jcv.2020.104480.
- [157] K. G. Beavis *et al.*, « Evaluation of the EUROIMMUN Anti-SARS-CoV-2 ELISA Assay for detection of IgA and IgG antibodies », *J. Clin. Virol.*, vol. 129, p. 104468, août 2020, doi: 10.1016/j.jcv.2020.104468.
- [158] S. Pfefferle, S. Reucher, D. Nörz, et M. Lütgehetmann, « Evaluation of a quantitative RT-PCR assay for the detection of the emerging coronavirus SARS-CoV-2 using a high throughput system », *Euro Surveill. - Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.*, vol. 25, n° 9, p. 2000152, 2020, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000152.
- [159] V. M. Corman *et al.*, « Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR », *Eurosurveillance*, vol. 25, n° 3, p. 2000045, 2020.
- [160] M. Plebani, A. Padoan, D. Negrini, B. Carpinteri, et L. Sciacovelli, « Diagnostic performances and thresholds: The key to harmonization in serological SARS-CoV-2 assays? », *Clin. Chim. Acta*, vol. 509, p. 1-7, oct. 2020, doi: 10.1016/j.cca.2020.05.050.
- [161] P. D. Burbelo *et al.*, « Detection of Nucleocapsid Antibody to SARS-CoV-2 is More Sensitive than Antibody to Spike Protein in COVID-19 Patients », *MedRxiv Prepr. Serv. Health Sci.*, p. 2020.04.20.20071423, avr. 2020, doi: 10.1101/2020.04.20.20071423.

- [162] A. Padoan, C. Cosma, L. Sciacovelli, D. Faggian, et M. Plebani, « Analytical performances of a chemiluminescence immunoassay for SARS-CoV-2 IgM/IgG and antibody kinetics », *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM*, vol. 58, n° 7, p. 1081-1088, juill. 2020, doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0443>.
- [163] L. Spicuzza *et al.*, « Reliability and usefulness of a rapid IgM-IgG antibody test for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection: A preliminary report », *J. Infect.*, vol. 81, n° 2, p. e53-e54, août 2020, doi: [10.1016/j.jinf.2020.04.022](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.022).
- [164] M. Tré-Hardy *et al.*, « The role of serology for COVID-19 control: Population, kinetics and test performance do matter », *J. Infect.*, vol. 81, n° 2, p. e91-e92, août 2020, doi: [10.1016/j.jinf.2020.05.019](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.019).
- [165] S. Jiang, C. Hillyer, et L. Du, « Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses », *Trends Immunol.*, vol. 41, n° 5, p. 355-359, mai 2020, doi: [10.1016/j.it.2020.03.007](https://doi.org/10.1016/j.it.2020.03.007).
- [166] S. Fafi-Kremer *et al.*, « Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France », *EBioMedicine*, vol. 59, p. 102915, sept. 2020, doi: [10.1016/j.ebiom.2020.102915](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102915).
- [167] A. Bryan *et al.*, « Performance Characteristics of the Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG Assay and Seroprevalence in Boise, Idaho », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 58, n° 8, p. e00941-20, juill. 2020, doi: [10.1128/JCM.00941-20](https://doi.org/10.1128/JCM.00941-20).
- [168] H. Péré *et al.*, « Unexpected diagnosis of COVID-19-associated disorders by SARS-CoV-2-specific serology », *J. Clin. Virol.*, vol. 132, p. 104568, nov. 2020, doi: [10.1016/j.jcv.2020.104568](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104568).
- [169] S. E. F. Yong *et al.*, « Connecting clusters of COVID-19: an epidemiological and serological investigation », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 20, n° 7, p. 809-815, juill. 2020, doi: [10.1016/S1473-3099\(20\)30273-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30273-5).

- [170] A. K. Winter et S. T. Hegde, « The important role of serology for COVID-19 control », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 20, n° 7, p. 758-759, juill. 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30322-4.
- [171] World Health Organization (WHO), « Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19 », <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>, avr. 08, 2020. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>.
- [172] Pan American Health Organization (PAHO), « Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. Scientific Brief, 8 April 2020 », <https://covid19-evidence.paho.org/handle/20.500.12663/989>, avr. 08, 2020. <https://covid19-evidence.paho.org/handle/20.500.12663/989>.
- [173] A. Petherick, « Developing antibody tests for SARS-CoV-2 », *The Lancet*, vol. 395, n° 10230, p. 1101-1102, avr. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30788-1.
- [174] L. Bao *et al.*, « Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques », *bioRxiv*, p. 2020.03.13.990226, janv. 2020, doi: 10.1101/2020.03.13.990226.
- [175] L. Chen, J. Xiong, L. Bao, et Y. Shi, « Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19 », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 20, n° 4, p. 398-400, avr. 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9.
- [176] Y. Pan *et al.*, « Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients », *J. Infect.*, vol. 81, n° 1, p. e28-e32, juill. 2020, doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.051.

- [177] M. Cancellata de Abreu *et al.*, « SARS-CoV-2 IGM and IGG rapid serologic test for the diagnosis of COVID-19 in the emergency department », *J. Infect.*, doi: 10.1016/j.jinf.2020.07.032.
- [178] A. T. Xiao, Y. X. Tong, et S. Zhang, « False negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence », *J. Med. Virol.*, vol. 92, n° 10, p. 1755-1756, oct. 2020, doi: 10.1002/jmv.25855.
- [179] C. Long *et al.*, « Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? », *Eur. J. Radiol.*, vol. 126, p. 108961, mai 2020, doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108961.
- [180] I. Cassaniti *et al.*, « Performance of VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test is inadequate for diagnosis of COVID-19 in acute patients referring to emergency room department », *J. Med. Virol.*, p. 10.1002/jmv.25800, mars 2020, doi: 10.1002/jmv.25800.
- [181] M. Döhla *et al.*, « Rapid point-of-care testing for SARS-CoV-2 in a community screening setting shows low sensitivity », *Public Health*, vol. 182, p. 170-172, mai 2020, doi: 10.1016/j.puhe.2020.04.009.
- [182] B. Shen *et al.*, « Clinical evaluation of a rapid colloidal gold immunochromatography assay for SARS-Cov-2 IgM/IgG », *Am. J. Transl. Res.*, vol. 12, n° 4, p. 1348-1354, avr. 2020.
- [183] Ministry of Health, Peru, « COVID-19 in Peru », [https://covid19.minsa.gob.pe/sala\\_situacional.asp](https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp).  
[https://covid19.minsa.gob.pe/sala\\_situacional.asp](https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp) (consulté le mai 02, 2020).
- [184] R. Pung *et al.*, « Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures », *The Lancet*, vol. 395, n° 10229, p. 1039-1046, mars 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30528-6.

- [185] V. J. Lee, C. J. Chiew, et W. X. Khong, « Interrupting transmission of COVID-19: lessons from containment efforts in Singapore », *J. Travel Med.*, vol. 27, n° taaa039, mai 2020, doi: 10.1093/jtm/taaa039.
- [186] A. Haveri *et al.*, « Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020 », *Eurosurveillance*, vol. 25, n° 11, 2020, doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000266>.
- [187] C. Guarneri *et al.*, « Silent COVID-19: what your skin can reveal », *Lancet Infect. Dis.*, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30402-3.
- [188] V. Piccolo *et al.*, « Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients », *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, vol. 34, n° 7, p. e291-e293, juill. 2020, doi: 10.1111/jdv.16526.
- [189] J. López-Robles, I. de la Hera, J. Pardo-Sánchez, J. Ruiz-Martínez, et E. Cutillas-Marco, « Chilblain-like lesions: a case series of 41 patients during the COVID-19 pandemic », *Clin. Exp. Dermatol.*, vol. 45, n° 7, p. 891-892, oct. 2020, doi: 10.1111/ced.14275.
- [190] D. Fernandez-Nieto *et al.*, « Characterization of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: A case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 83, n° 1, p. e61-e63, juill. 2020, doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.093.
- [191] C. Galván Casas *et al.*, « Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases », *Br. J. Dermatol.*, vol. 183, n° 1, p. 71-77, juill. 2020, doi: 10.1111/bjd.19163.
- [192] T. Hubiche, F. Le Duff, C. Chiaverini, V. Giordanengo, et T. Passeron, « Negative SARS-CoV-2 PCR in patients with chilblain-like lesions », *Lancet Infect. Dis.*, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30518-1.

- [193] M. Ackermann *et al.*, « Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 », *N. Engl. J. Med.*, vol. 383, n° 2, p. 120-128, mai 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
- [194] D. Batlle *et al.*, « Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology », *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 31, n° 7, p. 1380, juill. 2020, doi: 10.1681/ASN.2020040419.
- [195] T. Chen *et al.*, « Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study », *BMJ*, vol. 368, p. m1091, mars 2020, doi: 10.1136/bmj.m1091.
- [196] R. O. Bonow, G. C. Fonarow, P. T. O’Gara, et C. W. Yancy, « Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality », *JAMA Cardiol.*, vol. 5, n° 7, p. 751-753, juill. 2020, doi: 10.1001/jamacardio.2020.1105.
- [197] I. J. Koralnik et K. L. Tyler, « COVID-19: A Global Threat to the Nervous System », *Ann. Neurol.*, vol. 88, n° 1, p. 1-11, juill. 2020, doi: 10.1002/ana.25807.
- [198] A. T. Huang *et al.*, « A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease », *MedRxiv Prepr. Serv. Health Sci.*, p. 2020.04.14.20065771, avr. 2020, doi: 10.1101/2020.04.14.20065771.
- [199] A. L. Phelan, « COVID-19 immunity passports and vaccination certificates: scientific, equitable, and legal challenges », *The Lancet*, vol. 395, n° 10237, p. 1595-1598, mai 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31034-5.
- [200] D. M. Altmann, D. C. Douek, et R. J. Boyton, « What policy makers need to know about COVID-19 protective immunity », *The Lancet*, vol. 395, n° 10236, p. 1527-1529, mai 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30985-5.

- [201] Z. Wang *et al.*, « Elevated serum IgM levels indicate poor outcome in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia: A retrospective case-control study », 2020, doi: 10.1101/2020.03.22.20041285.
- [202] N. Hens, A. Habteab Ghebretinsae, K. Hardt, P. Van Damme, et K. Van Herck, « Model based estimates of long-term persistence of inactivated hepatitis A vaccine-induced antibodies in adults », *Vaccine*, vol. 32, n° 13, p. 1507-1513, mars 2014, doi: 10.1016/j.vaccine.2013.10.088.
- [203] D. de Walque, J. Friedman, R. Gatti, et A. Mattoo, *How Two Tests Can Help Contain COVID-19 and Revive the Economy*. World Bank, 2020.
- [204] A. Pan *et al.*, « Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. », *JAMA*, vol. 323, n° 19, p. 1915-1923, mai 2020, doi: 10.1001/jama.2020.6130.
- [205] C. F. Houlihan *et al.*, « Pandemic peak SARS-CoV-2 infection and seroconversion rates in London frontline health-care workers », *The Lancet*, vol. 396, n° 10246, p. e6-e7, juill. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31484-7.
- [206] Public Health England (PHE), « COVID-19: investigation and initial clinical management of possible cases », <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-initial-investigation-of-possible-cases/investigation-and-initial-clinical-management-of-possible-cases-of-wuhan-novel-coronavirus-wn-cov-infection>, oct. 02, 2020. <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-initial-investigation-of-possible-cases/investigation-and-initial-clinical-management-of-possible-cases-of-wuhan-novel-coronavirus-wn-cov-infection>.
- [207] X. Lai *et al.*, « Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019) Infection Among Health Care Workers and Implications for Prevention Measures in a Tertiary Hospital in Wuhan, China », *JAMA Netw. Open*, vol. 3, n° 5, p. e209666-e209666, mai 2020, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9666.

- [208] M. F. Q. Kluytmans-van den Bergh *et al.*, « Prevalence and Clinical Presentation of Health Care Workers With Symptoms of Coronavirus Disease 2019 in 2 Dutch Hospitals During an Early Phase of the Pandemic », *JAMA Netw. Open*, vol. 3, n° 5, p. e209673-e209673, mai 2020, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9673.
- [209] Public Health England (PHE), « Weekly Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Surveillance Report », mai 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/888254/COVID19\\_Epidemiological\\_Summary\\_w22\\_Final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/888254/COVID19_Epidemiological_Summary_w22_Final.pdf).
- [210] X. Li, M. Geng, Y. Peng, L. Meng, et S. Lu, « Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19 », *J. Pharm. Anal.*, vol. 10, n° 2, p. 102-108, avr. 2020, doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.
- [211] US Food & Drug Administration (FDA), « Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma », sept. 02, 2020. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>.
- [212] G. Liu et S. Li, « Convalescent plasma: a valid option in the treatment of COVID-19 », *Insights Clin Cell Immunol*, vol. 4, p. 001-002, 2020.
- [213] National Health Commission of the People's Republic of China, « Diagnosis and Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV (version 6) ». févr. 18, 2020, [En ligne]. Disponible sur: [http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/19/content\\_5480948.htm](http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/19/content_5480948.htm).
- [214] World Health Organization (WHO), *Clinical management of COVID-19 interim guidance*. 2020.

- [215] M. Kumar, K. Taki, R. Gahlot, A. Sharma, et K. Dhangar, « A chronicle of SARS-CoV-2: Part-I - Epidemiology, diagnosis, prognosis, transmission and treatment », *Sci. Total Environ.*, vol. 734, p. 139278-139278, sept. 2020, doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.139278.
- [216] R. S. Cvetkovic et K. L. Goa, « Lopinavir/Ritonavir », *Drugs*, vol. 63, n° 8, p. 769-802, avr. 2003, doi: 10.2165/00003495-200363080-00004.
- [217] Y. M. Arabi *et al.*, « Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon- $\beta$ 1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial », *Trials*, vol. 21, n° 1, p. 8, janv. 2020, doi: 10.1186/s13063-019-3846-x.
- [218] C. M. Chu *et al.*, « Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings », *Thorax*, vol. 59, n° 3, p. 252, mars 2004, doi: 10.1136/thorax.2003.012658.
- [219] J. Lim *et al.*, « Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of Coronavirus Disease 2019 in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR », *J Korean Med Sci*, vol. 35, n° 6, févr. 2020, [En ligne]. Disponible sur: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e79>.
- [220] Z. Wang, X. Chen, Y. Lu, F. Chen, et W. Zhang, « Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment », *Biosci. Trends*, vol. 14, n° 1, p. 64-68, 2020, doi: 10.5582/bst.2020.01030.
- [221] L. Caly, J. D. Druce, M. G. Catton, D. A. Jans, et K. M. Wagstaff, « The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro », *Antiviral Res.*, vol. 178, p. 104787, juin 2020, doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787.

- [222] H. Balfour, « Nafamostat inhibits SARS-CoV-2 infection, preventing COVID-19 transmission », *Drug Target Review*, mars 31, 2020. <https://www.drugtargetreview.com/news/58915/nafamostat-inhibits-sars-cov-2-infection-preventing-covid-19-transmission/>.
- [223] A. Zumla, J. F. W. Chan, E. I. Azhar, D. S. C. Hui, et K.-Y. Yuen, « Coronaviruses — drug discovery and therapeutic options », *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 15, n° 5, p. 327-347, mai 2016, doi: 10.1038/nrd.2015.37.
- [224] H. Li, Y. Wang, J. Xu, et B. Cao, « [Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus] », *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi Chin. J. Tuberc. Respir. Dis.*, vol. 43, n° 0, p. E002, févr. 2020, doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0002.
- [225] M. L. Agostini *et al.*, « Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease », *mBio*, vol. 9, n° 2, p. e00221-18, mai 2018, doi: 10.1128/mBio.00221-18.
- [226] M. L. Holshue *et al.*, « First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States », *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, n° 10, p. 929-936, janv. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
- [227] M. K. Lo *et al.*, « GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses », *Sci. Rep.*, vol. 7, n° 1, p. 43395, mars 2017, doi: 10.1038/srep43395.
- [228] J. Yazdany et A. H. J. Kim, « Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know », *Ann. Intern. Med.*, vol. 172, n° 11, p. 754-755, mars 2020, doi: 10.7326/M20-1334.

- [229] A. C. C. Aguiar *et al.*, « Chloroquine analogs as antimalarial candidates with potent in vitro and in vivo activity », *Incl. Artic. Sci. Meet. Anthelmintics Discov. Resist. III Pp 494-628*, vol. 8, n° 3, p. 459-464, déc. 2018, doi: 10.1016/j.ijpddr.2018.10.002.
- [230] A. Savarino, J. R. Boelaert, A. Cassone, G. Majori, et R. Cauda, « Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 3, n° 11, p. 722-727, nov. 2003, doi: 10.1016/S1473-3099(03)00806-5.
- [231] M. J. Vincent *et al.*, « Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread », *Virol. J.*, vol. 2, n° 1, p. 69, août 2005, doi: 10.1186/1743-422X-2-69.
- [232] E. B. Golden, H.-Y. Cho, F. M. Hofman, S. G. Louie, A. H. Schönthal, et T. C. Chen, « Quinoline-based antimalarial drugs: a novel class of autophagy inhibitors », *Neurosurg. Focus FOC*, vol. 38, n° 3, 2015, [En ligne]. Disponible sur: <https://thejns.org/focus/view/journals/neurosurg-focus/38/3/article-pE12.xml>.
- [233] M. Wang *et al.*, « Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro », *Cell Res.*, vol. 30, n° 3, p. 269-271, mars 2020, doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- [234] M. R. Roque et C. S. Foster, « Chloroquine/Hydroxychloroquine Toxicity », *Medscape*, vol. 201, 2000.
- [235] X. Yao *et al.*, « In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 71, n° 15, p. 732-739, juill. 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa237.

- [236] N. I. Paton *et al.*, « Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 11, n° 9, p. 677-683, sept. 2011, doi: 10.1016/S1473-3099(11)70065-2.
- [237] E. E. Ooi, J. S. W. Chew, J. P. Loh, et R. C. Chua, « In vitro inhibition of human influenza A virus replication by chloroquine », *Viol. J.*, vol. 3, n° 1, p. 39, mai 2006, doi: 10.1186/1743-422X-3-39.
- [238] C. Shen *et al.*, « Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma », *JAMA*, vol. 323, n° 16, p. 1582-1589, avr. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.4783.
- [239] Y. Cheng *et al.*, « Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 24, n° 1, p. 44-46, janv. 2005, doi: 10.1007/s10096-004-1271-9.
- [240] S. T. Lai, « Treatment of severe acute respiratory syndrome », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 24, n° 9, p. 583-591, sept. 2005, doi: 10.1007/s10096-005-0004-z.
- [241] Y. O. Y. Soo *et al.*, « Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 10, n° 7, p. 676-678, juill. 2004, doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.00956.x.
- [242] J. Mair-Jenkins *et al.*, « The Effectiveness of Convalescent Plasma and Hyperimmune Immunoglobulin for the Treatment of Severe Acute Respiratory Infections of Viral Etiology: A Systematic Review and Exploratory Meta-analysis », *J. Infect. Dis.*, vol. 211, n° 1, p. 80-90, janv. 2015, doi: 10.1093/infdis/jiu396.

- [243] K. L. Koenig, « Identify-Isolate-Inform: A Modified Tool for Initial Detection and Management of Middle East Respiratory Syndrome Patients in the Emergency Department », *West. J. Emerg. Med.*, vol. 16, n° 5, p. 619-624, sept. 2015, doi: 10.5811/westjem.2015.7.27915.
- [244] K. Duan *et al.*, « Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 117, n° 17, p. 9490, avr. 2020, doi: 10.1073/pnas.2004168117.
- [245] S. Afkhami, Y. Yao, et Z. Xing, « Methods and clinical development of adenovirus-vectored vaccines against mucosal pathogens », *Mol. Ther.-Methods Clin. Dev.*, vol. 3, p. 16030, 2016.
- [246] I. R. Humphreys et S. Sebastian, « Novel viral vectors in infectious diseases », *Immunology*, vol. 153, n° 1, p. 1-9, 2018.
- [247] S. J. Draper et J. L. Heeney, « Viruses as vaccine vectors for infectious diseases and cancer », *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 8, n° 1, p. 62-73, 2010.
- [248] B. D. Lichty, C. J. Breitbach, D. F. Stojdl, et J. C. Bell, « Going viral with cancer immunotherapy », *Nat. Rev. Cancer*, vol. 14, n° 8, p. 559-567, 2014.
- [249] M. Jeyanathan, S. Afkhami, F. Smaill, M. S. Miller, B. D. Lichty, et Z. Xing, « Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 20, n° 10, p. 615-632, oct. 2020, doi: 10.1038/s41577-020-00434-6.
- [250] World Health Organization (WHO), « Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines ». nov. 12, 2020, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.

- [251] K. G.-I. Mohn, I. Smith, H. Sjursen, et R. J. Cox, « Immune responses after live attenuated influenza vaccination », *Hum. Vaccines Immunother.*, vol. 14, n° 3, p. 571-578, 2018.
- [252] N. Low *et al.*, « A randomized, controlled trial of an aerosolized vaccine against measles », *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, n° 16, p. 1519-1529, 2015.
- [253] I. Satti *et al.*, « Safety and immunogenicity of a candidate tuberculosis vaccine MVA85A delivered by aerosol in BCG-vaccinated healthy adults: a phase 1, double-blind, randomised controlled trial », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 14, n° 10, p. 939-946, 2014.
- [254] N. Lurie, M. Saville, R. Hatchett, et J. Halton, « Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed », *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, n° 21, p. 1969-1973, 2020.
- [255] D. R. Burton et L. M. Walker, « Rational vaccine design in the time of COVID-19 », *Cell Host Microbe*, vol. 27, n° 5, p. 695-698, 2020.
- [256] World Economic Forum, « 3 challenges in creating a coronavirus vaccine – and how they are being overcome », *World Economic Forum*, mai 14, 2020. <https://www.weforum.org/agenda/2020/05/coronavirus-covid-19-vaccine-industry/>.
- [257] T. J. Bollyky, L. O. Gostin, et M. A. Hamburg, « The equitable distribution of COVID-19 therapeutics and vaccines », *JAMA*, 2020.

# Serment d'Hippocrate

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

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

## قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 394

سنة : 2020

# مكان الأمصال في عدوى SARS-CoV-2

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

## من طرف

**السيد عبد الإله عشوري**

المزاد في: 21 ماي 1992 بفاس  
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة

**دكتور في الطب**

الكلمات الأساسية : COVID-19؛ SARS-CoV-2؛ الاستجابة الخلوية؛ الاختبارات المصلية؛ الانتقال

## أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد رشيد عبي

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد جمال فتحي

أستاذ في الطب الباطني

السيد ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة