



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



Année: 2021

Thèse N°: 380

PLACE DU TEST PANBIO COVID-19Ag RAPID
DANS LE DIAGNOSTIC DU SARS-CoV 2
(ETUDE RETROSPECTIVE AU LABORATOIRE
DE VIROLOGIE DE L'H.M.I.M.V)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Rim CHERKAOUI MAKNASSI

Née le 10 Août 1993 à Salé

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Dépistage; Performance; Evaluation; SARS cov2; Virus

Membres du Jury :

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Rachid ABI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Président

Rapporteur

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى
الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

****Enseignant militaire***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI 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. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

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

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

**Enseignant militaire*

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 Abbas
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](#)

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 Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
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 Al 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
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

****Enseignant militaire***

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

Décembre 2001

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

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

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

****Enseignant militaire***

Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

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

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

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie

****Enseignant militaire***

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

Octobre 2007

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

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

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

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

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

****Enseignant militaire***

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

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *

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

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie

****Enseignant militaire***

Pr. DRISSI Mohamed *

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir

Pr.AIT EL CADI Mina

Pr.AMRANI HANCHI Laila

Pr.AMOR Mourad

Pr.AWAB Almahdi

Pr.BELAYACHI Jihane

Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain

Pr.BENCHEKROUN Laila

Pr.BENKIRANE Souad

Pr.BENSGHIR Mustapha *

Pr.BENYAHIA Mohammed *

Pr.BOUATIA Mustapha

Pr.BOUABID Ahmed Salim*

Pr BOUTARBOUCH Mahjouba

Pr.CHAIB Ali *

Pr.DENDANE Tarek

Pr.DINI Nouzha *

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pr.ELFATEMI NIZARE

Pr.EL GUERROUJ Hasnae

Pr.EL HARTI Jaouad

Pr.EL JAOUDI Rachid *

Pr.EL KABABRI Maria

Pr.EL KHANNOUSSI Basma

Pr.EL KHLOUFI Samir

Pr.EL KORAICHI Alae

Pr.EN-NOUALI Hassane *

Pr.ERRGUIG Laila

Pr.FIKRI Meryem

Pr.GHFIR Imade

Pr.IMANE Zineb

Pr.IRAQI Hind

Pr.KABBAJ Hakima

Pr.KADIRI Mohamed *

Pr.LATIB Rachida

Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra

Pr.MEDDAH Bouchra

Pr.MELHAOUI Adyl

Pr.MRABTI Hind

Pr.NEJJARI Rachid

Pr.OUBEJJA Houda

Pr.OUKABLI Mohamed *

Pr.RAHALI Younes

Pr.RATBI Ilham

Pr.RAHMANI Mounia

Pr.REDA Karim *

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Neuro-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Physiologie

Radiologie

Médecine Nucléaire

Pédiatrie

Endocrinologie et maladies métaboliques

Microbiologie

Psychiatrie

Radiologie

Médecine Interne

Pharmacologie

Neuro-chirurgie

Oncologie Médicale

Pharmacognosie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)

Génétique

Neurologie

Ophtalmologie

****Enseignant militaire***

Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr.SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan *
 Pr.ZERHOUNI Hicham
 Pr.ZINE Ali *

Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

Mars 2014

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

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

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

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
 Rhumatologie

****Enseignant militaire***

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

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

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

Juin 2017

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

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

Mai 2018

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

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

Novembre 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM *
Pr. BOUKHRIS JALAL *
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *
Pr. DAMIRI AMAL *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique

****Enseignant militaire***

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. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
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

****Enseignant militaire***

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

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

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

****Enseignant militaire***



Dédicaces



A mes chers parents,

Rajae et Mohammed :

A la source de tendresse, de sacrifice et de patience.

Aux personnes qui m'ont tout donné sans compter.

Vos prières et vos encouragements ont toujours été d'un grand soutien pour moi.

Merci pour ce que vous avez fait pour mon instruction, ma réussite et mon bien être.

Merci de faire de moi votre priorité absolue, autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous.

Vous attendiez ce moment avec impatience et c'est entièrement grâce à vous que j'en suis là, que ce modeste travail soit le fruit de vos innombrables sacrifices.

J'espère rester toujours digne de votre estime. Ma réussite est la vôtre.

*J'implore Dieu, tout puissant, de vous accorder une bonne santé,
une longue vie et beaucoup de bonheur.*



Papa, Maman, je vous aime énormément.



A mon adorable époux

Ismail Taouri

A la personne qui a donné un sens à ma vie.

A la lumière qui m'illumine.

A celui qui réussit mieux que personne à me rendre heureuse.

*Sans toi, je n'aurais pas su sur qui m'appuyer lorsque tout aller de travers,
j'aurais certainement manqué de repères et je n'aurais pas eu la certitude que
quelqu'un m'aimerait inconditionnellement.*

*Je te dédie ce travail qui est aussi le tien, en implorant DIEU le tout
puissant de préserver notre attachement mutuel, et en te souhaitant
le brillant avenir que tu mérites.*

Je t'aime très fort.





A mon frère Nouamane et sa femme Hajar

Votre soutien a été pour moi une source de courage et de confiance, je vous remercie énormément. Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé, d'amour, et de prospérité.

Je vous aime et j'espère que ce travail vous rendra fier.

A mon neveu Iliane

Avoir un neveu est le plus beau cadeau qu'un frère puisse vous faire. Tes sourires, ton enthousiasme et tes yeux brillants sont incomparables. Tu as apporté beaucoup de bonheur à notre famille. Je t'aime mon ange.

A mes beaux parents

Wafae et Hamid

Vous êtes des seconds parents pour moi. Merci d'avoir toujours cru en moi.

Merci pour votre soutien, votre amour, et vos encouragements.

Je vous aime et j'espère que ce travail vous rendra fier.





A ma belle-sœur Fatimazahra et son mari Nafiss

Ma chère Fatimazahra, je me disais toujours que ce serait marrant d'avoir une petite sœur et grâce à toi c'est devenue une réalité.

Tu es pour moi une sœur et une amie plus qu'une belle sœur.

Je te souhaite toi et ton mari plein de réussite et de bonheur dans votre vie conjugale.

A mes beaux frères

Ibrahim et Zaid

J'espère pour vous deux que vous réalisez tous vos rêves.

Puisse ALLAH aider mon chère Zaid dans ses études, et accorder à Ibrahim une vie pleine de bonheur ainsi qu'une carrière réussite.





A ma chère tante

Mounia

Ma chère Mounia merci d'être à la fois une tante, une seconde mère, une grande sœur et une meilleure amie. Merci d'être toujours là pour moi.

Il n'y a pas de meilleure tante que je pourrais imaginer.

J'espère que ce travail te rendra fière, je t'aime.

A ma chère amie

Leila

Je n'arrive pas à croire que nous nous connaissons depuis douze ans, Tu es ma plus vieille amie. Je te remercie pour les souvenirs heureux, les rires, l'amour et le soutien.

Je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.





A ma chère

ihssane

L'école de médecine t'as mis sur mon chemin depuis notre premier cours d'ostéologie jusqu'à nos dernières gardes au CHP. C'était un plaisir de partager ces années d'études avec toi, nous avons parcouru un long chemin et c'est loin d'être terminé, je sais que tu seras toujours là pour moi, et tu sais que tu peux toujours compter sur moi.

A la mémoire de mes grands-parents, à ma grande mère Zhour, à toutes la famille

Cherkaoui, Belmokhtar,

Taouri et Ettouahri

Je suis reconnaissante de pouvoir vous appeler ma famille. Aucun langage ne saurait exprimer ma considération et mon respect pour votre encouragements et votre soutien.

Puisse ce travail être le témoignage de ma profonde affection.





Remerciements



A notre maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie Hôpital d'enfant – Rabat

C'est un grand honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider notre jury.

Vous avez toujours suscité notre admiration par vos qualités pédagogiques et professionnelles, votre sens du devoir, votre compétence et votre sérieux. Veuillez trouver ici, cher Maître, l'expression de nos sincères remerciements et notre profonde gratitude.





A notre maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Rachid ABI

Professeur agrégé de Microbiologie Hôpital Militaire d'Instruction

Mohamed V – Rabat

Je suis reconnaissante pour la sympathie et la bienveillance avec lesquelles vous avez accepté de diriger ce travail.

Je voudrais vous remercier tout particulièrement pour votre disponibilité, vous vous êtes toujours intéressé à l'avancée de mes travaux et vous étiez toujours à l'écoute de mes questions. Vos précieux conseils sont pour beaucoup dans le résultat final de ce travail. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance, de notre sincère respect et grande estime.





A notre maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur Mimoun ZOUHDI

***Professeur de Microbiologie Chef de service du laboratoire de Bactériologie
Hôpital Avicenne, Rabat.***

*Vous nous avez fait un grand honneur en siégeant parmi notre honorable jury.
Je suis reconnaissante pour votre intérêt vis-à-vis du sujet que nous avons traité.
Merci d'avoir accepté d'évaluer mon travail, veuillez y trouver, cher maitre, le
témoignage de mon respect le plus profond.*



***Liste
des abréviations***

Abréviations

ACE	: Enzyme de conversion de l'angiotensine
ARNm	: ARN messenger
ARNsg	: ARN sous génomique
BPCO	: Bronchopneumopathie chronique obstructive
CCA	: <i>Chimpanzee Coryza Agent</i>
COV	: <i>Corona virus</i>
CQ	: Chloroquine
ERGIC	: Compartiment intermédiaire entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi
FDR	: Facteur de risque
HA	: Hémagglutinine
HCOV	: Coronavirus humain
HCQ	: Hydroxychloroquine
HE	: Hémagglutinine estérase
HMPV	: Métapneumovirus humain
HPIV	: Virus de la para-influenza humaine
HRSV	: Virus respiratoire syncytial humain
ICNV	: Comité international sur la nomenclature des virus
IOT/VM	: Intubation orotrachéale/ventilation mécanique
IQR	: Intervalle interquartile
LBA	: Lavage broncho-alvéolaire
ME	: Microscope électronique

MERS-CoV	: Middle-east respiratory syndrome coronavirus
NA	: Neuraminidase
NEP	: Protéine d'export nucléaire
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PIV	: Virus para-influenza
Q-SOFA	: Score de Quick SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)
RdRp	: Le complexe ARN polymérase ARN-dépendant
RHV	: Rhinovirus humains
RNP	: Ribonucléoprotéine
RSV	: Virus respiratoire syncytial
RT-PCR	: PCR en temps réel
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aigu
SRAS	: Syndrome respiratoire sévère et aigu
SRAS-CoV	: Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère
SRAS-CoV-2	: Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
TDR	: Tests de diagnostic rapide
TROD	: Tests rapides d'orientation diagnostique
VHC	: Hépatite virale C
VPN	: Valeur prédictive négative
VPP	: Valeur prédictive positive
VRS	: Virus de la syncytose respiratoire

***Liste
des illustrations***

Liste des Figures

Figure 1: classification des picornavirus humain	6
Figure 2: Rhinovirus structure	7
Figure 3: Organisation schématique du génome de Rhinovirus	7
Figure 4: Diagramme schématique d'un paramyxovirus	11
Figure 5: Génomes du virus respiratoire syncytial humain (HRSV)	12
Figure 6: Virus respiratoire syncytial en microscopie électronique	12
Figure 7: Photographie en microscopie électronique d'une particule de hMPV	15
Figure 8: Représentation schématique des fragments génomiques obtenus à partir de l'hMPV	16
Figure 9: Structure du virus para influenza	19
Figure 10: Répartition par âge des infections virales des sérotypes de para influenza 1, 2 et 3 chez les enfants ambulatoires.....	20
Figure 11: Photographie en microscope électronique de virus grippaux	23
Figure 12: schéma d'un virus grippal de type A	26
Figure 13: Pandémie d'influenza	28
Figure 14: Structure du virion de l'adénovirus	34
Figure 15: Spectre d'hôtes des différentes espèces de coronavirus	40
Figure 16: Relations phylogénétiques dans la sous-famille des Coronavirinae.....	42
Figure 17: Représentation schématique d'un coronavirus.....	45
Figure 18: Topologie des protéines structurales présentes du l'enveloppe des coronavirus du groupe bêta COV	45
Figure 19: Organisation schématique du génome des coronavirus	48

Figure 20: Structure globale du complexe ARN polymérase dépendant de l'ARN SARS-CoV-2	50
Figure 21: Cycle viral des coronavirus	54
Figure 22: Distribution mondiale des coronavirus humains	58
Figure 23: Présentation clinique et facteurs de sévérité de l'infection à SARS-CoV-2.....	61
Figure 24: Illustration d'un test immunochromatographique (COVID19 Speed-Antigen Test de la Société Biospeedia)	77
Figure 25: Effet cytopathogène du virus SARS-CoV-2	78
Figure 26: Cinétique d'ensemble des marqueurs du diagnostic virologique de l'infection symptomatique à virus SARS-CoV-2 en fonction du temps (en semaines).....	81

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification des virus respiratoires chez l'homme	5
Tableau 2: Principales fonctions des protéines codées par le génome des virus de la grippe	26
Tableau 3: Spectre actuel d'adénovirus humains	32
Tableau 4: Classification des adénovirus selon le profil épidémiologique et clinique	36
Tableau 5: Caractéristiques cliniques de l'infection à SARS-CoV-2 symptomatique se basant sur les trois études de Wuet, Guanet et Zhou.....	60
Tableau 6: Caractéristiques radiographiques de l'infection à SARS-Cov-2 symptomatique basé sur les deux études Guan et Li	63
Tableau 7: Performance analytiques du test Panbio dans le diagnostic du SARS-CoV-2.....	92



Sommaire

Introduction générale	1
Partie théorique.....	3
Rappel virologique.....	4
I. Les principaux virus respiratoires	5
II. Picornaviridae	6
1. Rhinovirus (RHV).....	6
1.1 Agent causal.....	6
1.2 Structure	6
1.3 Épidémiologie.....	8
1.4 Clinique	8
1.5 Prévention.....	9
1.6 Traitement	9
III. Paramyxoviridae.....	10
1. Virus respiratoire syncytial.....	11
1.1 Agent causal.....	11
1.2 Structure	11
1.3 Épidémiologie.....	12
1.4 Clinique	13
1.5 Prévention.....	13
1.6 Traitement.....	14
2. Métapneumovirus humain	15
2.1 Agent causal	15
2.2 Structure	15
2.3 Épidémiologie.....	16

2.4 Clinique	16
2.5 Préventions	17
2.6 Traitement.....	17
3. Para-influenza virus	18
3.1 Agent causal	18
3.2 Structure	18
3.3 Epidémiologie	19
3.4 Clinique	20
3.5 Prévention	21
3.6 Traitement.....	21
IV. Orthomyxoviridae	22
1. Virus Influenza.....	23
1.1 Agent causal.....	23
1.2 Structure	24
1.3 Epidémiologie	27
1.4 Clinique : La grippe	28
1.5 Prévention	29
1.6 Traitement	30
V. Adenoviridae	32
1. Les adénovirus	32
1.1 Agent causal	32
1.2 Structure	33
1.3 Epidémiologie	34
1.4 Clinique	35
1.5 Prévention	36

1.6. Traitement	37
VI. Coronaviridae	38
1. Coronavirus	38
1.1 Historique du virus	38
1.2 Classification	41
1.3 Caractères structuraux	43
1.4 Cycle viral	51
1.5 Variabilité antigénique	55
1.6 Voies de transmissions	55
1.7 Epidémiologie	56
1.8 Clinique de l'infection au SARS-COV-2	59
1.9 Paraclinique de l'infection au SARS-COV-2	62
1.10 Prévention	63
1.11 Traitement	68
Outils du diagnostic virologique	72
I. Le prélèvement	73
II. Méthodes de diagnostic	74
1. Diagnostic direct de l'infection à SARS-COV-2	75
1.1. Détection du génome viral par la technique de PCR (Polymerase Chain Reaction)	75
1.2. Détection directe des antigènes viraux	75
1.3. Culture du virus	78
2. Diagnostic indirect de l'infection À SARS-COV-2	79
2.1. Les tests reposant sur une méthode immuno-enzymatique	79
2.2. Les tests rapides par immunochromatographie	79

2.3. Les tests de séroneutralisation du virus infectieux ou de pseudo particules virales capables d’entrer dans des cellules sensibles sans s’y répliquer	79
Partie pratique	82
Matériels et Méthodes	83
I. Test rapide d'orientation diagnostique (test Panbio covid 19 Ag rapid)	84
1. Type et cadre de l’étude	84
2. Objectifs	84
3. Principe	84
4. Critère d’inclusion	85
5. Prélèvements	85
6. Réalisation	86
7. Interprétation de résultat	89
II. Résultats	90
1. Définition	90
2. Résultat	91
III. Discussion	93
IV. Limites	94
Conclusion	96
Recommandations	98
Résumés	100
Bibliographie	104



Introduction générale

L'une des causes les plus fréquentes de consultation médicale est l'infection respiratoire virale, elle peut intéresser les voies respiratoires hautes engendrant des rhumes et autres infections bénignes, comme peut intéresser les voies respiratoires basses et engendrer des bronchites, bronchiolites et pneumonies. Il est difficile de faire le diagnostic étiologique en se basant uniquement sur la clinique vu le nombre important de virus qui peuvent être responsable de ces infections, d'où la nécessité de la réalisation d'un prélèvement au niveau de la muqueuse nasale ou pharyngé, qui sera analysé dans un laboratoire de virologie spécialisé.

D'autres tests de diagnostic rapide couvrent certaines pathologies respiratoires virales surtout ceux ayant un contexte épidémique.

L'objet de cette thèse est de préciser la performance du test Panbio et ses capacités dans le diagnostic des infections respiratoires.

La première partie abordera un rappel sur les principaux virus respiratoires, la deuxième sera consacrée au test Panbio et ses capacités dans le diagnostic des infections respiratoires.

A decorative frame with a teal border and two teal ribbons on the left and right sides, framing the text.

Partie théorique

Rappel virologique

I. Les principaux virus respiratoires :

Parmi les maladies les plus fréquentes chez l'homme on trouve les infections virales des voies respiratoires supérieures et inférieures. Ils affectent principalement les nourrissons et les enfants, ils peuvent avoir jusqu'à cinq à six épisodes par année, ce qui fait de ces infections un problème de santé publique.(1).

Le Comité international sur la nomenclature des virus (ICNV) a été créé en 1966 pour établir un système taxonomique universel. Elle a comme principe de regrouper les virus en fonction de leurs propriétés communes, ainsi que de se concentrer sur le génome des acides nucléiques comme critère principal de classification.(2).

L'infection respiratoire virale est causée par plus de deux cent virus, dont cinq familles sont cliniquement les plus importants :

Tableau 1: Classification des virus respiratoires chez l'homme(3)

Famille	Genres	Types et groupes
Picornaviridae	Pneumovirus	Virus respiratoire syncytial (RSV)
	Rhinovirus	111 sérotypes
	Enterovirus	Coxsackievirus du groupe A, 23 types
		Coxsackievirus du groupe B, 6 types
		Echovirus, 31 types
		Entbrovirus, 4 types
Paramyxoviridae	Paramyxovirus	Virus parainfluenza, types 1 – 4
Orthomyxoviridae	Influenzavirus	Virus grippal, types A, B et C
Coronaviridae	Coronavirus	3 types
Adenoviridae	Mastadenovirus	36 sérotypes

II. Picornaviridae :

La famille de picornavirus infecte aussi bien l'homme que l'animal, trois genres sont associés à l'infection humaine :



Figure 1: classification des picornavirus humain(4)

1. Rhinovirus (RHV)

1.1 Agent causal

Les rhinovirus humains (HRV), membres de la famille Picornaviridae, ont été isolés pour la première fois en 1956(5).

Ils sont les principaux agents responsables du rhume, les sérotypes de rhinovirus (RHV) qui circulent chez l'homme sont groupés en trois et chacun contient plus de 100 sérotypes de rhinovirus connus.(6)

1.2 Structure

Les rhinovirus sont de petits virus nus de 30 nm de diamètre appartenant à la famille des Picornaviridae et au genre Enterovirus. Ce sont des virus à ARN positif simple brin. Ce brin est protégé par une protéine, la capside (figure 2) dont la structure est icosaédrique. La capside est de 5nm d'épaisseur et se forme de 60 copies de chacune des quatre protéines virales : VP1, VP 2, VP3, VP4. Dans les VP1 il y a une dépression où se retrouve le site de liaison au récepteur

ICAM-1. Le génome des rhinovirus est un simple brin d'ARN positif d'une longueur de 7200 bases. Il est composé d'une extrémité 5' du génome qui est liée à une petite protéine virale (VPg), d'une longue région non traduite (5'-UTR), elle permet la liaison au ribosome, suivi des régions P1, P2 et P3, d'une courte région non traduite (3'-UTR), et de la queue poly A à l'extrémité 3'. La section P1 contient les 4 gènes du manteau : 1A, 1B, 1C, 1D. Les sections P2 et P3 contiennent les gènes de la poly protéine de clivage et de synthèse d'ARN : 2Apro, 2B, 2C, 3A, 3B, 3Cpro, 3Dpol.(7).

La région codante a une longueur d'environ 2150 codons, constituée de 11 gènes organisés dans la même structure générale que dans les autres entérovirus.(8)

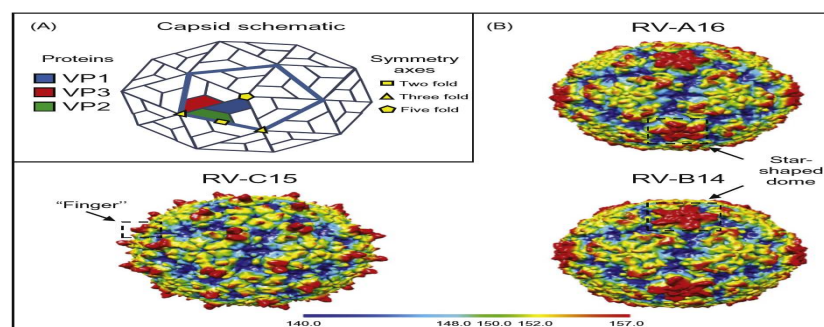


Figure 2: Rhinovirus structure(8)

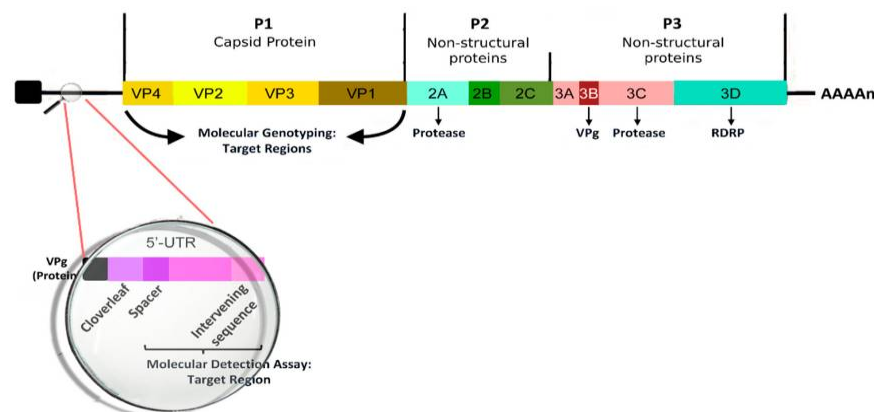


Figure 3: Organisation schématique du génome de Rhinovirus(9)

1.3 Epidémiologie

Vu le nombre important de stéréotypes et l'immunité locale de courte durée, les rhinovirus sont retrouvés partout dans le monde, principalement sous forme de rhumes. Ils intéressent principalement les communautés (école, famille, etc.). La fréquence est de l'ordre de 0,75 infection par an et par personne. La transmission se fait par voie aérienne par gouttelettes et par des sécrétions nasopharyngées en aérosol. La transmission féco-orale est plus rare.(10)

Les infections à rhinovirus évoluent volontiers sur un mode épidémique avec un pic à l'automne et un second au printemps, néanmoins elles peuvent être observées toute l'année. (11)

1.4 Clinique

Les rhinovirus sont les causes les plus fréquentes de rhumes. Leur incubation dure deux jours et les symptômes durent de 7 à 14j. L'atteinte est limitée aux voies respiratoires supérieures chez les personnes immunocompétentes, entraînant des rhinorrhées, des congestions nasales, toux, pharyngites, éternuements, sinusites, céphalées. Chez les enfants de moins de 4ans, les infections asymptomatiques sont fréquentes.(12).Les sinus paranasaux sont également atteints lors d'une infection des voies respiratoires supérieures par un rhinovirus, des tomodynamies effectuées au début des symptômes ont révélé des sinusites de résolution spontanée sans traitement antibiotique. Ces résultats prouvent que l'atteinte des sinus observées lors d'un rhume n'est pas obligatoirement dues à une surinfection bactérienne, mais qu'elle peut faire partie de l'histoire naturelle de l'infection rhinovirale.(13)

1.5 Prévention

L'immunisation avec un rhinovirus vivant atténué ou inactivé peut protéger les humains contre une infection avec un virus homologue, non pas contre un virus hétérologue de différents sérotypes. Pour assurer une protection contre différents sérotypes de rhinovirus, deux stratégies sont utilisées. L'une c'est le vaccin polyvalent inactivé contre le rhinovirus, contenant 50 sérotypes de rhinovirus, l'autre consiste en l'utilisation d'une région conservée du rhinovirus comme antigène du vaccin, en association avec un adjuvant qui améliore la réponse des lymphocytes T.(14) La chimioprophylaxie antivirale peut avoir une valeur pratique, mais aucun produit commercial d'une efficacité prouvée n'est disponible. Pour les personnes exposées à un membre de la famille avec un rhume frais, l'interféron alpha appliqué localement dans le nez peut être efficace pour réduire l'incidence du rhume.(15)

1.6 Traitement :

Actuellement il n'existe aucun médicament approuvé pour le traitement du rhinovirus (RV) malgré des années d'efforts de découverte de médicaments, cependant, un grand nombre d'approches expérimentales qui ciblent le RV lui-même ou la réponse inflammatoire qu'il induit ont fait l'objet d'un développement préclinique et d'essais cliniques avec un succès atténué.(16).Il y a une amélioration dans les symptômes lors de l'utilisation de la vitamine C, du zinc et des antihistaminiques, mais pas de réduction significative de la charge virale.(14)

III. Paramyxoviridae

La famille des Paramyxoviridae se compose de nombreux agents pathogènes viraux. Pour les humains, le virus de la rougeole est une cause importante de mortalité, surtout chez les enfants. Le virus de la syncytose respiratoire humaine (VRS), le métapneumovirus humain (HMPV) et les virus de la para-influenza humaine (HPIV) sont responsables de maladies respiratoires, en particulier chez les très jeunes. Pour les animaux, les paramyxovirus tels que le virus de la maladie de Newcastle et le virus du rinder-pest sont de puissants agents pathogènes. Récemment, deux paramyxovirus ont été identifiés, le virus Hendra et le virus Nipah, infectent plusieurs espèces.(17).

La famille des Paramyxoviridae comporte deux sous-familles :

- Paramyxovirinae (humain) :
 - ✓ Respiravirus: virus para-influenza (PIV): types 1 et 3
 - ✓ Rubulavirus: virus des oreillons, virus para-influenza (PIV): types 2 et 4
 - ✓ Morbillivirus: virus de la rougeole
 - ✓ Henipavirus : Virus Hendra, virus Nipah
- Les Pneumoviridae (humain) :
 - ✓ Pneumovirus: le virus respiratoire syncytial VRS.
 - ✓ Metapneumovirus: metapneumovirus humain(18)

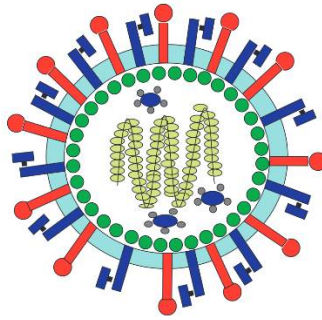


Figure 4: Diagramme schématisique d'un paramyxovirus(17)

Les virus qui seront détaillé sont ceux qui causent une infection respiratoire, le virus respiratoire syncytial (VRS), le métapneumovirus humain, les virus para-influenza de type 1 à 4.

1. Virus respiratoire syncytial

1.1 Agent causal

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est l'un des infections pathogènes les plus importantes et est responsable d'une morbidité et une mortalité importantes.(19). Sa découverte a été faite lors d'une infection virale d'une population de chimpanzés enrhumés par Morris *et al* en 1956, ils le nomment CCA (*Chimpanzee Coryza Agent*). Ce même virus est isolé en 1957 par Robert M.chanock ayant affecté des enfants atteints de pneumopathies et de laryngites. Il lui donne le nom de virus respiratoire syncytial.(20).

1.2 Structure

Le virus respiratoire syncytial humain (HRSV) est un pathogène humain important des virus à ARN non segmenté de sens négatif.(21) C'est un virus de taille moyenne dont la structure est ribonucléoprotéique interne, entourée d'une enveloppe lipoprotéique qui lui d'où sa fragilité, et couverte de fins spicules.(22) Le génome du HRSV (figure 5) contient 10 gènes (NS1, NS2, N, P, M, SH, G, F,

M2 et L) qui codent pour 11 protéines. (21). Ce sont les protéines G et F qui jouent un rôle important dans l'infection et l'immunité. Au moment de l'infection, la glycoprotéine G est attachée au virus à la surface cellulaire grâce à sa structure qui se rapproche de celle de la mucine, chose qui favorise l'accès du virus à l'épithélium respiratoire.(22)

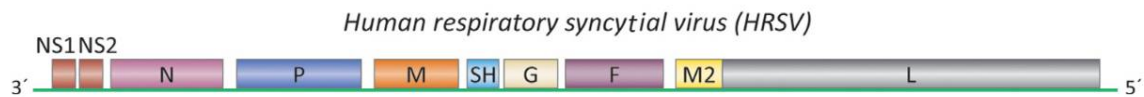


Figure 5: Génomes du virus respiratoire syncytial humain (HRSV)(23)

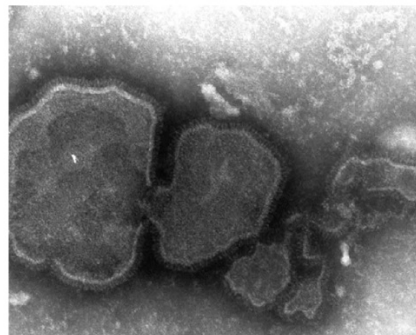


Figure 6: Virus respiratoire syncytial en microscopie électronique. (24)

Particules pleiomorphes de VRS avec spicules glycoprotéiques externes

1.3 Epidémiologie

Le virus respiratoire syncytial (RSV) peut engendrer des infections répétées, spécialement chez les nourrissons, où il est une cause fréquente de bronchiolite et de pneumonie. Les adultes en bonne santé présentent généralement des symptômes bénins de type rhume.(23). L'infection à VRS évolue sous forme d'épidémies hivernales annuelles dont l'acmé se situe en décembre ou janvier.(24).

Lors d'une épidémie a VRS, sa diffusion dans la population est très large : 44% des familles peuvent être touchées par ce virus, dont 45% de leurs membres seront infectés. Vingt pour cent des enfants d'âge scolaire, et 3 à 5% des adultes sains sont ainsi régulièrement réinfecté. Chose qui assure une diffusion aérienne du virus de sujet a sujet, et la genèse des épidémies.(25).

1.4 Clinique :

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est principalement responsable d'une infection des voies respiratoires supérieurs, la bronchiolite aiguë.

Sa définition d'après la conférence de consensus de 2001 est : « un premier épisode survenant en période épidémique chez un nourrisson de plus de 1mois et de moins de 2ans, au décours immédiat (48 à 72 heures) d'une rhinopharyngite peu ou pas fébrile, associant une toux, une dyspnée obstructive, avec polypnée, tirage, sur distension thoracique (clinique ou radiologique), un wheezing ou des râles sibilants ou sous crépitants à prédominance expiratoire »(26).

Sa gravité consiste dans ses complications qui se manifeste à cour terme d'insuffisance respiratoire aigüe pouvant mettre en jeu le pronostic vital, et à long terme, peut évoluer vers l'asthme. D'où la nécessité du diagnostic rapide devant toute maladie respiratoire.(25)

1.5 Prévention

Les mesures préventives non pharmacologique sont essentiels pour prévenir le RSV, essentiellement une bonne hygiène des mains à la maison ainsi que de limiter les contacts directs des enfants immunodéprimé avec les autres enfants et adultes souffrant une infection des voies respiratoires.(27)

Le développement de vaccins contre le VRS reste difficile du fait de la nécessité d'assurer une immunité au début de la vie, ce qui complique la stratégie de vaccination à cause de l'interférence avec les anticorps maternels naturels.

Par ailleurs, l'administration d'anticorps monoclonaux de demi-vie prolongée au début de la vie représente une alternative intéressante pour la protection passive. Le palivizumab, est l'anticorps monoclonal utilisé, il réduit plus de 55% des infections sévères à RSV, mais c'est un médicament très coûteux et son administration est lourde.(28)

1.6 Traitement

La base du traitement est la kinésithérapie respiratoire, dont le but est la libération des lumières bronchiques des sécrétions dues à l'infection virale. L'hydratation est aussi indispensable pour diminuer la viscosité des sécrétions et soulager ainsi les symptômes respiratoires. En cas d'hypoxie, une oxygénothérapie est nécessaire.(29).

L'utilisation de la corticothérapie n'a pas démontré d'efficacité, elle n'améliore pas le pronostic de l'atteinte respiratoire liée au VRS.(30)

- **CHIMIOThERAPIE ANTIVIRALE :**

Le seul traitement spécifique à visée curatif est la Ribavirine, elle n'est indiquée que chez l'enfant présentant une forme respiratoire grave.

L'utilisation de ribavirine s'est accompagnée d'une forte réduction de mortalité chez l'adulte greffé de moelle osseuse souffrant d'une pneumonie à VRS.(30)

2. Métapneumovirus humain

2.1 Agent causal :

Le métapneumovirus humain (hMPV) a été décrit pour la première fois par Pr Albert Osterhaus en 2001, il fait partie des principaux pathogènes infectieux causant des atteintes respiratoires aiguës chez l'homme, il est classé génétiquement en deux groupes principaux (A et B) basés principalement sur la variabilité de séquence des glycoprotéines de surface.(31)

2.2 Structure :

Le hMPV se présente en microscopie électronique (figure 7), sous l'aspect de particules grossièrement sphériques, d'environ 100 nm de diamètre, Il est entouré d'une enveloppe lipidique hérissée de projections et contient une nucléocapside d'une longueur entre 200 et 1000 nm, et d'un diamètre de 17 nm.(32)

Son génome viral (figure 8) est constitué d'un ARN négatif monobrin, comportant depuis l'extrémité 3', les gènes codant pour la nucléoprotéine N, la phosphoprotéine P, la protéine de matrice M, la protéine de fusion F, un facteur d'élongation de la transcription et de la régulation de la synthèse de l'ARN M2, une petite protéine hydrophobe de surface SH, la glycoprotéine majeure d'attachement G et le complexe polymérase L.(32)

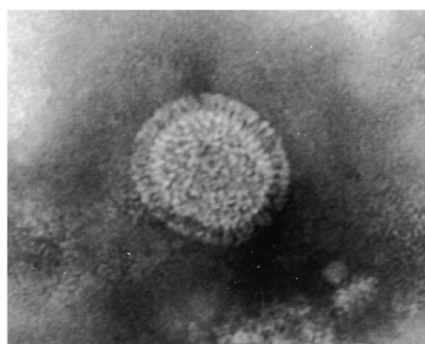


Figure 7: Photographie en microscopie électronique d'une particule de hMPV (32)

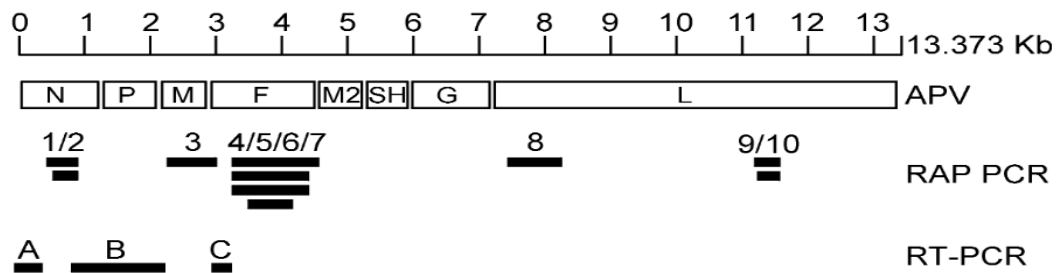


Figure 8: Représentation schématique des fragments génomiques obtenus à partir de l'hMPV.(33)

2.3 Epidémiologie

C'est une infection respiratoire virale épidémique et saisonnière, responsable d'un grand nombre de consultations et d'hospitalisations. L'hmpv touche les populations de tous âges, avec une prédominance pour les âges extrêmes de la vie, tous les enfants ont été en contact avec ce virus avant l'âge de 5 ans.(34)

Ce virus a été trouvé dans de très nombreux pays sur tous les continents, Dans les pays tempérés, en Europe de l'Ouest, l'infection à hMPV a une distribution saisonnière, hivernale. Débutant assez brutalement en novembre ; elle atteint son pic en décembre ou janvier et diminue très progressivement en mars.(32)

2.4 Clinique

Le métapneumovirus humain se manifeste soit comme une infection des voies respiratoires supérieures dont les principaux symptômes sont la toux, la congestion, la rhinorrhée et le mal de gorge, ou comme une infection des voies respiratoires inférieures dont les symptômes sont dominés par la fièvre, la respiration sifflante, la dyspnée, la toux et l'hypoxie. Souvent, chez les enfants, les infections des voies respiratoires inférieures provoquent une bronchiolite, des exacerbations d'asthme aiguë, un croup et une pneumonie, d'où la nécessité

d'une hospitalisation selon la gravité des symptômes. Chez les adultes, le HMPV peut se compliquer d'une pneumonie, des exacerbations aiguës de la maladie pulmonaire obstructive chronique et des exacerbations aiguës de l'asthme.

Les signes extra respiratoire sont dominés par la nausée et vomissement, une diarrhée, une otite moyenne aigue. Ces symptômes sont plus graves chez les adultes souffrant de comorbidités, âgés de plus de 65 ans et les patients immunodéprimés.(35)

2.5 Préventions

Il n'existe actuellement aucun vaccin pour la prévention contre l'infections à hMPV, cependant, des vaccins hMPV candidats ont été testés chez l'animal. Il s'agit d'un virus parainfluenza humain recombinant qui contient le gène F du hMPV qui après son injection au hamster a induit l'apparition d'anticorps protecteurs.(32)

Des hMPV A et B de virus produits récemment par génétique reverse sont des outils intéressants pour la fabrication de futurs vaccins.(32)

Sans oublier l'importance des mesures d'hygiène classique dans la prévention contre cette infection.

2.6 Traitement

Il n'existe pas d'antiviraux homologués contre le HMPV, le traitement repose en des soins de soutien. Deux traitements ont été étudiés :

- La ribavarine :

C'est un nucléoside qui possède une activité contre les virus à ARN et a montré une activité in vitro contre HMPV119 présentant une certaine efficacité chez la souris¹²⁰.

- L'immunoglobuline intraveineuse commerciale (IVIG) :

Contient une activité neutralisante contre le HMPV119. les anticorps seuls présentent une efficacité à la fois prophylactique et thérapeutique chez les souris.(36)

3. Para-influenza virus

3.1 Agent causal :

Les virus parainfluenza humains (HPIV) sont des virus enveloppés à ARN à sens négatif appartenant à la famille des Paramyxoviridae. Quatre types génétiquement différents ont été définis, dont HPIV1 et 3 appartenant au genre Respirovirus et HPIV2 et 4 au genre Rubulavirus. HPIV4 est divisé en sous-types 4A et 4B, HPIV1 a été divisé en deux lignées principales et HPIV3 a été divisé en trois lignées principales(37)

Le PIV1 et le PIV2 sont surtout connus comme la cause du croup alors que le PIV3 est une cause fréquente de bronchiolite et de pneumonie. L'infection PIV4 a une faible prévalence.(38)

3.2 Structure :

C'est un virus à ARN enveloppés dont le génome est non segmenté, simple brin, sens négatif. Les virus para influenza possèdent au moins une protéine non structurelle et six protéines structurelles. Les grandes glycoprotéines enveloppantes sont constituées d'une protéine de fusion (F) et d'une seconde glycoprotéine, ces derniers déterminent l'immunité et de la pathogenèse. La deuxième glycoprotéine est appelée hémagglutinine neuraminidase (Fig. 9).(39)

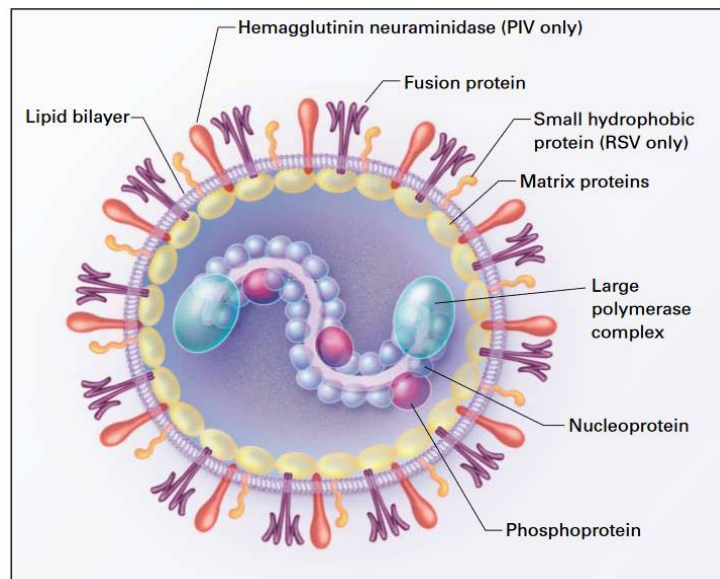


Figure 9: Structure du virus para influenza (39)

3.3 Epidémiologie :

Les PIV des types 1, 2 et 3 sont les principaux responsables des infections respiratoires dues à cette famille de virus, le type 4 est très rare. Entre 2000 et 2006 les types 1, 2, et 3 représentaient 6,8 % de tous les virus respiratoires détectés, les infections à PIV étaient plus fréquentes en novembre et décembre. Les plus fréquentes sont les infections à PIV 3 (62,7 %) puis les infections à PIV 1 (25,3 %), à PIV 2 (7,3 %) et les moins fréquent sont les infections à PIV 4 (4,6 %)(40)

L'infection au HPIV3 survient généralement le plus tôt dans la vie avec 50 et 92% des enfants infectés à l'âge de 1 et 3 ans (figure 10), alors que la primo-infection par HPIV1 et HPIV2 survient plus tard dans l'enfance (2 à 6 ans)(41)

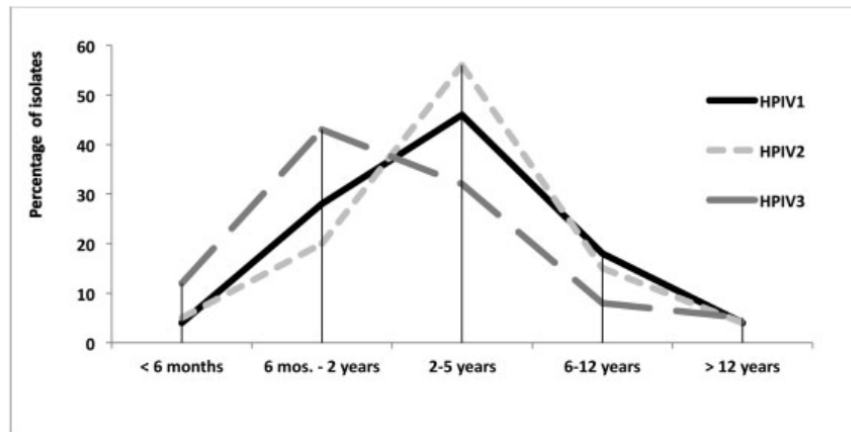


Figure 10: Répartition par âge des infections virales des sérotypes de para influenza 1, 2 et 3 chez les enfants ambulatoires(41)

Même si le nombre annuel d'infection moyen a légèrement augmenté entre les années 2000-2004 (90 par an) et 2005-2009 (103 par an), il reste constant.(40)

3.4 Clinique :

Habituellement, Les virus para influenza sont responsables de maladies bénignes de l'arbre respiratoire mais peuvent parfois causé des manifestations plus sévères comme des exacerbations de BPCO ou d'asthme ou des pneumonies .(42)

Les infections à virus para-influenza débutent après une incubation de 3 à 5 jours par une infection locale du nasopharynx qui s'étend fréquemment aux voies aériennes inférieures, au larynx et à la trachée pour les virus para-influenza1 et 2, et aux bronches et bronchioles pour le virus para influenza 3. Les signes cliniques sont dominés par la toux et la rhinite. La fièvre est plus fréquente avec le virus para-influenza 3 qu'avec les virus para-influenza 1 et 2.(43)

3.5 Prévention :

La prophylaxie repose essentiellement sur les mesures hygiéniques de base de prévention des infections respiratoires, dont le lavage des mains et l'utilisation de solutés hydroalcooliques. (44)

L'immunité naturellement acquise n'est ni durable ni complète, mais Il est difficile de développer un vaccin efficace vu la fréquence élevée des infections récurrentes aux virus para influenza. (39) Néanmoins, le développement et les tests de vaccins à virus vivant modifié pour le type PIV 3, à la fois par voie parentérale et intranasale ont commencé dans les années 1960 et se poursuivent toujours. Ces vaccins contiennent généralement un ou plusieurs autres virus, et parfois des bactéries. Les vaccins intra-nasaux utilisent systématiquement des mutants sensibles à la température qui stoppe la réplication dans les voies respiratoires inférieures.(45)

Il peut être possible de développer un vaccin multivalent, associant des immunogènes F stabilisés à partir du RSV et du PIV1–4, avec des vaccins homologués contre les oreillons et la rougeole, un tel vaccin multivalent assurera une immunité à large spectre protégeant les humains contre les paramyxovirus pathogènes auxquels sont exposés tout au cours de leur vie.(46)

3.6 Traitement

Généralement, le traitement est symptomatique chez les enfants et les adultes en bonne santé. Actuellement, il n'y a pas d'agent antiviral autorisé pour le traitement de l'infection par le HPIV, Les informations sur l'utilisation d'agents antiviraux se basent sur des études sur les animaux, des rapports de cas et de petites séries non contrôlées chez des enfants études adultes

immunodéprimés. La plupart des régimes de traitement utilisent de la ribavirine en aérosol ou systémique en association avec des immunoglobulines intraveineuses et / ou des corticostéroïdes.

La recherche de nouveaux agents antiviraux efficaces pour le HPIV est en cours et plusieurs nouveaux agents semblent prometteurs in vitro et in vivo. La DAS181 est un médicament nouvellement développé semble prometteur pour le traitement de la grippe, il agit sur le récepteur de la cellule hôte pour le HPIV en prévenant la liaison, quatre enfants immunodéprimé infectés par le HPIV ont amélioré leurs état clinique et radiographique et leurs charge viral a diminué après le traitement par DAS181.(41)

IV. Orthomyxoviridae

La famille des Orthomyxoviridae regroupe les genres Influenzavirus A, Influenzavirus B, Influenzavirus C, Thogotovirus et Isavirus.

Ce nom est dérivé du grec myxa, signifiant mucus, et orthos, signifiant correct ou juste. La grippe est la forme italienne du latin, de influenza, « influence », elle est nommée ainsi car on croyait que les épidémies étaient causées par des influences astrologiques ou occultes.

Les virus de la grippe A sont des agents pathogènes courants des porcs, des chevaux, des humains et de la volaille domestique, ils peuvent causer aussi des infections et de maladies sporadiques ou géographiquement limitées chez les phoques, les baleines, le vison, et les chiens.

Les virus de la grippe B infectent l'homme, mais il y a deux rapports d'infection par le virus de la grippe B chez les phoques.

Les virus de la grippe C infectent des humains et les porcs, et des réassortiments ont été détectés, néanmoins, les maladies graves sont rarement causé par ces virus chez ces deux espèces.

Les thogotovirus sont des virus transmis par les tiques qui infectent le bétail et les humains en Afrique, en Europe et en Asie, mais leur importance pathogène reste conjecturale.(47)

La pathogénicité du virus de la grippe est différente d'une souche à l'autre : certaines causent une mortalité substantielle chez leurs hôtes alors que d'autres ne le font pas. La maladie résultante est un événement complexe dépendant à la fois du virus et de l'hôte. (48)

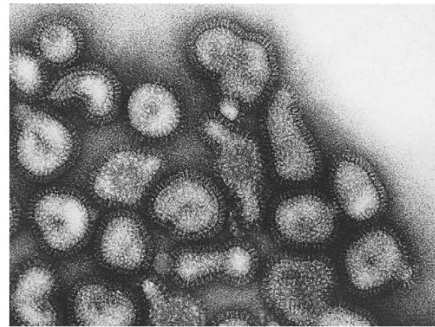


Figure 11: Photographie en microscope électronique de virus grippaux(49)

1. Virus Influenza

1.1 Agent causal

Les virus de la grippe sont des particules sphériques entouré de deux pics de glycoprotéine de surface dont le génome est sous la forme de huit segments d'ARN simple brin. Leur infection touche les cellules épithéliales du nez, du pharynx, de la trachée et des bronches, et des lésions de l'épithélium respiratoire causant les symptômes courant de la grippe(50)

De nouveaux virus sont produits du fait de la pigmentation du génome viral de la grippe A en huit parties ce qui permet l'échange de gènes entre les différentes souches virales, ce qui fait que Les virus influenza de type A sont, eux seuls, divisés en sous-types :

Ce virus code deux glycoprotéines :

- L'hémagglutinine (HA) : responsable de la liaison des virus aux récepteurs de la cellule hôte et de la fusion entre l'enveloppe du virion et la cellule hôte.
- La neuraminidase (NA) : son rôle est la libération des particules virales des récepteurs de la cellule hôte, permettant ainsi aux descendants de s'échapper de la cellule dans laquelle ils sont nés, ce qui facilite la propagation du virus.

Il existe au moins 16 HA différents et neuf NA différents formant les différents sous types du virus de la grippe A classés selon la nature immunologique des souches.(51)

1.2 Structure :

Les virus formant la famille des Orthomyxoviridae sont des virus à ARN enveloppés avec des génomes simple brin de sens négatif divisés en huit segments. Les protéines sont associées au génome de l'ARN formant le complexe nucléoprotéine – ARN – polymérase(52).

Les virions sont sphériques à filamenteuses, d'à peu près 100 nm de diamètre avec des pointes de glycoprotéine s'étendant de 10 à 14 nm de la surface externe de l'enveloppe :

- M1 : forme des ponts entre les nucléocapsides et l'enveloppe,(53) Une protéine d'export nucléaire NEP est également associée à M1 dans la particule virale(49)

- M2 : une protéine membranaire intégrale (53)

Les segments d'ARN codent 8 ou 10 polypeptides dont la plupart sont des protéines structurales. Chaque segment d'ARN viral est associé au complexe de transcription et de réplication du virus constitué des protéines PB1, PB2 et PA (ou P3 pour les virus de type C) ainsi qu'à une nucléoprotéine NP majoritaire responsable de la cohésion de l'ensemble pour former la ribonucléoprotéine (RNP)(49)

Les membres des genres Influenzavirus A et Influenzavirus B codent pour deux glycoprotéines :

- L'hémagglutinine (HA) : son rôle est de former des pointes s'étendant à partir de la surface du virion., elle sert à la fois de protéine de fixation et de protéine de fusion et est une cible majeure des anticorps neutralisants. Comme son nom l'indique, HA lie les résidus d'acide sialique sur les glycoprotéines et agglutine les globules rouges.

- La neuraminidase (NA) : C'est un enzyme destructeur de récepteurs qui clive les résidus d'acide sialique des cellules et des viral glycoprotéines, elle a un rôle majeur dans la libération du virion de la cellule infectée.

Les membres du genre Influenzavirus C codent pour une seule enveloppe majeure de glycoprotéine appelée fusion hémagglutinine-estérase.(53)

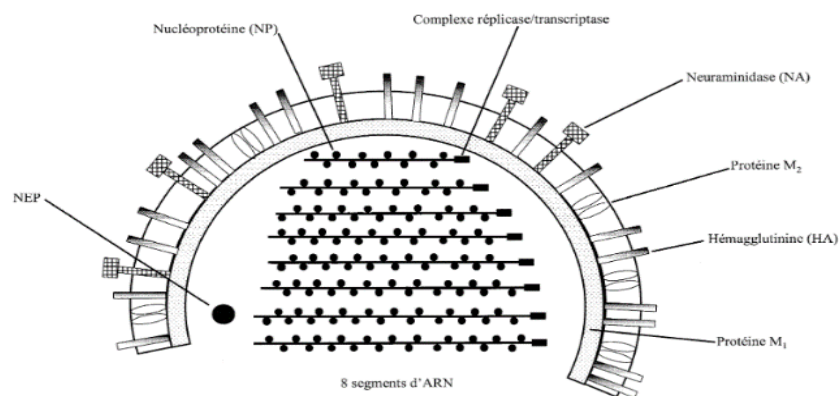


Figure 12: schéma d'un virus grippal de type A(49)

Tableau 2: Principales fonctions des protéines codées par le génome des virus de la grippe :(49)

Segment d'ARN	Protéine	Fonction
1	PB2	Sous-unité de la polymérase : transcription de l'ARN (clivage ARNm cellulaires)
2	PB1	Sous-unité de la polymérase : réplication et transcription de l'ARN
3	PA (types A et B) Et P3 (type C)	Sous-unité de la polymérase : réplication de l'ARN
4	HA (types A et B) HE (type C)	Hémagglutinine : attachement et fusion Hémagglutinine estérase : attachement, fusion, destruction du récepteur
5	NP	Nucléoprotéine : nucléocapside
6	NA (types A et B) NB (type B)	Neuraminidase : destruction du récepteur Canal ionique
7*	M1 M2 (type A) BM2 (type B) CM2 (type C)	Protéine de matrice Canal ionique Inconnue Canal ionique
8**	NS1 NS2 ou NEP	Inhibiteur de la réponse à l'interféron Protéine d'export nucléaire

*Segment 6 pour le type C ; ** Segment 7 pour le type C.

1.3 Épidémiologie :

Les épidémies saisonnières de virus de la grippe A et de la grippe B causent le principal fardeau de la maladie chez l'homme, la majorité des atteintes sont chez les enfants, néanmoins, la plupart des cas graves concernent des personnes très jeunes ou âgées.

La grippe saisonnière A H1N1 et H3N2 infectent actuellement l'homme, mais les virus de la grippe A H2N2 étaient les seuls virus de la grippe A atteignant l'homme de 1957 à 1968. Avant 1918, il n'y avait aucune preuve concluante des sous-types circulants. En plus des épidémies saisonnières, Le virus de la grippe A a été introduit par des populations aviaires ou porcines et a conduit à quatre pandémies depuis 1918, par la suite, ces virus devenaient des souches épidémiques saisonnières les années suivantes.(54) (Figure 13)

La régression de l'épidémie de grippe pendant les 33 dernières années est le résultat de plusieurs facteurs comme l'amélioration de l'hygiène, l'augmentation de la couverture vaccinale, ou l'évolution des virus grippaux. Néanmoins, des recherches supplémentaires restent nécessaires pour l'évaluation de l'impact des facteurs contributifs potentiels afin d'adapter les plans de lutte contre la grippe.(55)

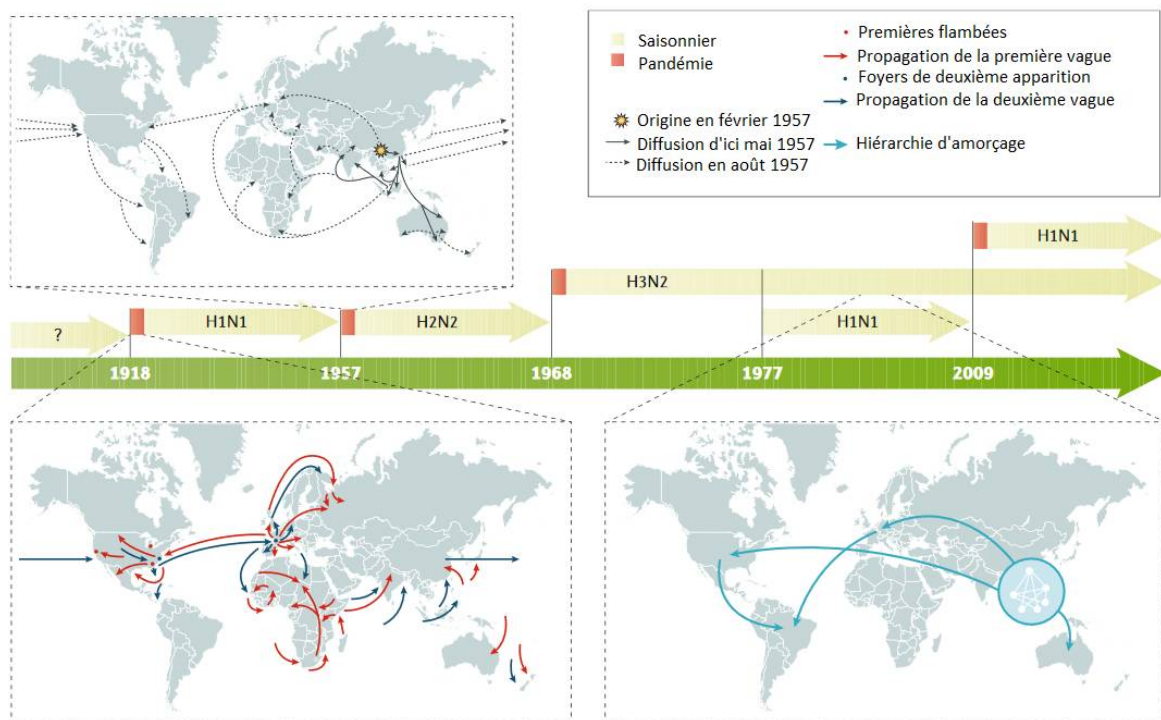


Figure 13: Pandémie d'influenza (54)

1.4 Clinique : La grippe :

Les agents habituels de la grippe saisonnière sont Les virus influenza A et B, tandis que le virus influenza C est plus rare. C'est une infection respiratoire très contagieuse qui peut être grave et conduire à l'hospitalisation des patients. (56)

Les signes cliniques dépendent des facteurs suivants :l'âge de l'hôte, la souche du virus, le statut immunitaire de l'hôte contre le virus, la présence de comorbidités, les conditions de carence et les facteurs environnementaux (comme l'excès d'ammoniac et de poussière).(52)

- La grippe de l'adulte :

Elle se manifeste par : une fièvre brutale, des myalgies, des céphalées, de maux de gorge, d'une toux sèche, et d'une rhinite. La forme simple guérit spontanément en trois à sept jours, néanmoins l'asthénie et la toux peuvent persister plus longtemps. Des complications peuvent survenir tels que : les infections bactériennes secondaires (pneumonie, sinusite, bronchite, etc.), pneumonie à virus influenza, aggravation d'une pathologie préexistante (cardiopathies, broncho-pneumopathie chronique obstructive ou BPCO, etc.)(56)

- La grippe de l'enfant :

L'expression clinique est typique, à partir de l'âge de cinq ans, elle est pareil à celle de l'adulte. Après une incubation brève d'un à trois jours, l'infection se manifeste par : les signes généraux rassemblant fièvre aiguë élevée (cède en trois à huit jours), asthénie, frissons, céphalées, et les signes fonctionnels dominés par la toux sèche (65 à 85 % des cas), obstruction nasal, rhinite, myalgies diffuses et céphalées. D'autres signes peuvent se manifester rarement : Les signes oculaires, les douleurs rétrosternales, les signes digestifs et des signes de bronchite (10% des cas). La guérison est spontanée en une à trois semaines.(57)

1.5 Prévention :

La prophylaxie repose d'abord sur les mesures d'hygiène tels qu'éviter les contacts entre les personnes grippées et l'entourage, réduire les déplacements, éviter de serrer les mains, s'hydrater abondamment etc. Ces mesures permettent de limiter la transmission du virus d'un individu à l'autre limiter. (58)

Le vaccin grippal a été mis au point aux Etats-Unis en 1937 et son utilisation s'est faite à partir de 1945. Son but est double, elle protège contre la grippe et ses complications. Elle vise à créer une immunité de groupe dans la population générale, réduisant ainsi l'incidence globale de la maladie au sein de la collectivité. (59). Habituellement, les vaccins contre la grippe se composent de trois souches de virus influenza : deux de type A et une de type B. Selon les recommandations de l'OMS, la composition du vaccin est modifiée chaque année. Ces dernières années, les vaccins de type « split » (constitués de fragments de virus) ou « subunit » (ne contenant que les antigènes de surface hémagglutinine et neuraminidase) ont largement remplacés les vaccins à particules entières, contenant le virus entier sous forme inactivée. Leur avantage est qu'ils sont mieux supportés, notamment par les enfants.(60)

La prévention de la grippe chez l'enfant est justifiée du fait que les enfants sont, plus que les adultes, victimes des épidémies de grippe. En outre ils sont des agents disséminateurs du virus dans les collectivités. Il est donc raisonnable d'envisager que la prévention de la grippe chez l'enfant réduira le risque de transmission du virus et, par donc, l'exposition des personnes à risque élevé de complications. (61)

1.6 Traitement :

Le traitement repose principalement sur le repos et une hydratation correcte, il reste surtout symptomatique. Les antalgiques et les antipyrétiques sont utilisés en première intention pour atténuer la fièvre et les multiples douleurs : paracétamol, aspirine, ibuprofène. Les décongestionnants nasaux (Humex, Actifed®, Dolirhume®) peuvent être prescrits ainsi que des antihistaminiques (Humexlib®, Fervex®, Doli état grippal®...) pour arrêter

l'écoulement nasal. En cas de toux sèche des antitussifs sont indiqués et des fluidifiants en cas de toux productive. Pour accélérer le rétablissement, la vitamine C peut aussi être conseillée.(58)

Actuellement, deux classes de médicaments sont des antigrippaux spécifiques

- Inhibiteurs de canal ionique M2 :

Les médicaments à effet antigrippal A connu sont les dérivés de l'adamantane, tels que l'amantadine et la rimantadine, ils constituent le traitement de choix de la grippe depuis de nombreuses années. Ils agissent en se liant à une poche spécifique de la protéine virale M2, stabilisent sa conformation fermée et empêchent ainsi le virus de libérer le complexe ribonucléoprotéique dans le cytoplasme après fusion pour continuer le cycle viral.(62)

- Inhibiteurs de la neuraminidase :

Leur activité est contre la grippe A et B, les plus anciens sont l'oseltamivir et le zanamivir, et ceux des nouvelles générations sont le peramivir et le laninamivir. Ils agissent en empêchant le clivage de l'acide sialique en inhibant la libération du virion, empêchant ainsi les nouvelles particules virales de se propager à d'autres cellules(62)

V. Adénoviridae :

1. Les adénovirus :

1.1 Agent causal :

Les adénovirus humains sont des agents pathogènes répandus, ils sont considérés comme une menace sérieuse, particulièrement chez les enfants et les personnes immunodéprimées. (63). Ces virus ont été découverts au niveau du tractus respiratoire supérieur de recrues américaines souffrant de syndromes grippaux (Hilleman et Werner 1954) et dans des cultures cellulaires d'amygdales ou de végétations adénoïdes hypertrophiées, (Rowe et coll. 1953). Ils existent principalement dans les voies respiratoires supérieures de l'homme. Cependant, différents types d'adénovirus ont été trouvés dans les selles (Kjellen 1955, Kibrick 1957, Pattyn et Delville 1957, van der Veen 1958).(64). Les adénovirus humains comprennent une soixantaine de sérotypes répartis en 7 groupes de A à G.(65)

Tableau 3: Spectre actuel d'adénovirus humains (66)

Species	Types (serotypes/genotypes)
A	12, 18, 31, 61
B	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50, 55, 66
C	1, 2, 5, 6, 57
D	8–10, 13, 15, 17, 19, 20, 22–30, 32, 33, 36–39, 42–49, 51, 53, 54, 56, 58–60, 63–67
E	4
F	40, 41
G	52

1.2 Structure :

L'architecture du virion de l'adénovirus a été élucidée grâce une combinaison de techniques de microscopie électronique (ME) et de cristallographie aux rayons X. Le virion est de forme icosaèdre non enveloppé se compose d'une capsidie entourant le complexe noyau ADN-protéine.(67). Au niveau de chaque sommet de cette capsidie on trouve une structure filiforme de longueur variable selon les sérotypes et qui se termine par une zone globulaire. La coque de ces virus renferme une molécule linéaire d'ADN double brin dont la taille varie suivant le sérotype et l'hôte (de 26 à 44 kb). Cette coque régulière est construite à partir de 7 des 12 protéines présentes dans le virus. Trois de ces 7 protéines, l'hexon, la base du penton et la fibre, respectivement protéine II, III et IV sont appelées protéines majeures car elles constituent la majeure partie de la capsidie. Chacune des 20 facettes triangulaires se compose principalement de la protéine trimérique hexon. La base du penton (protéine pentamérique) comble les espaces libres au niveau des sommets de l'icosaèdre. La base interagit de façon non covalente avec la fibre (protéine trimérique filiforme) pour former le penton. La capsidie virale est stabilisée et étanchéifiée par 4 protéines mineures. Ces protéines sont appelées protéines IIIa, VI, VIII et IX et se retrouvent associées à cette capsidie. Aucune structure cristallographique n'est actuellement disponible pour ces protéines.(68)

Le génome de l'adénovirus est une molécule d'ADN linéaire double brin codant pour 20 à 50 protéines, dont le gène E1A qui est unique au genre Mastadenovirus, qui infecte une variété de mammifères, y compris les humains. La protéine E1A joue un rôle important pour une infection virale productive, elle agit en dérégulant le cycle cellulaire de l'hôte et les machines de transcription en faveur de conditions propices à la réplication virale.(69)

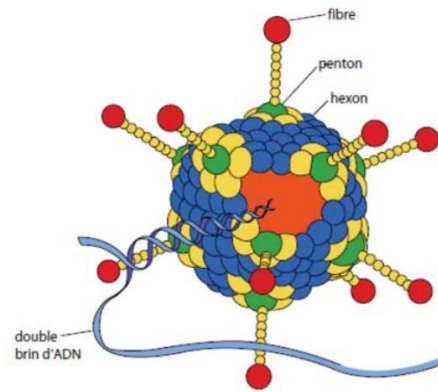


Figure 14: Structure du virion de l'adénovirus(65)

1.3 Épidémiologie :

La majorité des espèces d'adénovirus circulent dans le monde entier, mais les types prédominants diffèrent selon les pays ou les régions géographiques, et changent avec le temps. La transmission de nouvelles souches à travers les continents peut se produire et conduire au remplacement des types d'adénovirus jusque-là dominants. Les adénovirus les plus communément signalés comme étant associés à des maladies humaines dans le monde sont l'adénovirus-C1, -C2, -C5, -B3, -B7, -B21, -E4 et -F41(66). La plupart des épidémies se voient en hiver ou au début du printemps, cependant les infections surviennent durant toute l'année sans saisonnalité claire. Les épidémies peuvent se propager rapidement parmi les populations fermées, d'où la nécessité des mesures de contrôle des infections dans les établissements institutionnalisés pour limiter la propagation.(70)

1.4 Clinique :

Chez les patients immunocompétents, la symptomatologie due aux adénovirus est souvent autocontrôlée et est généralement associée à une maladie respiratoire supérieure légère, conjonctivale ou gastro-intestinale. Chez les patients immunodéprimés les adénovirus sont responsables d'un spectre plus large de maladies cliniques, avec une mortalité plus élevée.(71)

- Implication des voies respiratoires :

Ils représentent au moins 5 à 10% des infections pédiatriques et 1 à 7% des infections des voies respiratoires de l'adulte. La fièvre, l'amygdalite, la pharyngite, le mal de gorge et la toux sont les manifestations fréquentes chez les enfants et les jeunes adultes atteints d'adénovirus. Dans 10 à 30% des cas, une dissémination et / ou une insuffisance respiratoire sévère peuvent se développer chez les personnes immunodéprimées. Chez les enfants, les séquelles respiratoires à long terme comprennent la bronchectasie et la bronchiolite oblitérante.

- Implication gastro-intestinale :

L'atteinte gastro intestinale se manifeste par une diarrhée (31%), vomissements (20%) et douleurs abdominales (4%).

- Kérato-conjonctivite

La kérato-conjonctivite adénovirale est une cause majeure de morbidité oculaire et peut mener à une perte visuelle.(72)

Tableau 4: Classification des adénovirus selon le profil épidémiologique et clinique(65)

Groupe	Sérotype	Profil épidémiologique et clinique
A	12, 18, 31	Infections intestinales asymptomatiques de l'enfant
	61	Gastroentérites aiguës
B	3, 7, 16, 50	Épidémies chez les enfants et jeunes adultes Pharyngites, pneumonies parfois graves (3 et 7)
	14, 21, 55	Épidémies d'infections respiratoires
	11, 34, 35	Cystites hémorragiques et infections rénales asymptomatiques
C	1,2, 5, 6, 57	Infections endémiques chez le jeune enfant. Adénopharyngite - Adénite mésentérique - Infection latente du tissu lymphoïde
D	8, 9, 19, 37, 53, 54, 56	Épidémies de kératoconjonctivites
	10, 13, 15, 17, 20, 22-30, 32, 33, 36, 38, 39, 42-49, 51,63	Infections asymptomatiques
	58	Infections respiratoires chez le patient VIH
	59	Infections intestinales chez le patient VIH
E	4	Rares épidémies d'infections respiratoires
F	40, 41	Épidémies d'entérites chez l'enfant
G	52	Gastroentérites aiguës

1.5 Prévention :

En 1971 les vaccins oraux contre les adénovirus types 4 et 7 ont été développés pour l'armée américaine et ont été épuisés en 1999. Après une nouvelle série d'essais cliniques, un nouveau fabricant a produit la même formulation de vaccin vivant non atténué pour adénovirus-4 et -7, elle a été réintroduite avec succès pour un usage militaire en Les États-Unis en octobre 2011.(70). Ce vaccin s'est avéré sûr et très efficace lors de la surveillance continue des maladies respiratoires fébriles parmi le personnel militaire américain. Cependant, il n'est approuvé que pour une utilisation chez les populations militaires âgées de 17 à 50 ans. Pour éviter la libération du virus dans les voies respiratoires supérieures il est conseillé d'avaler les comprimés entiers, sans les mâcher, ce qui rend évident qu'il ne doit pas être recommandé pour une utilisation chez les enfants ou la population générale.

Il est nécessaire de développer un nouveau vaccin contre les adénovirus reflétant les souches d'adénovirus actuellement en circulation à cause des mutations aléatoires et des événements de recombinaison homologue qui pourraient survenir dans l'adénovirus, ce qui entraînerait des modifications de son antigénicité. En outre, les types épidémiques d'adénovirus ont changé au fil du temps et les HAdV-14 et -55 hautement pathogènes sont réapparus comme des souches répandues dans le monde ces dernières années(73)

1.6. Traitement :

La morbidité et la mortalité importante chez les patients immunodéprimés liées aux infections à adénovirus serait clairement limitée par la disponibilité de médicaments antiviraux efficaces. À ce jour, aucun antiviral approuvé par la FDA n'est disponible spécifiquement pour le traitement des infections à adénovirus.(74)

L'agent antiviral le plus fréquemment utilisé pour le traitement des infections à adénovirus est le cidofovir malgré que son efficacité dépende d'une récupération immunitaire partielle et que la toxicité rénale est un effet secondaire grave bien connu. Les antiviraux couramment utilisés, tels que la ribavirine, le ganciclovir ou le foscarnet, ont une efficacité très discutable ou aucune efficacité contre les infections à adénovirus.

Le cidofovir est considéré actuellement comme l'agent anti-adénoviral le plus efficace, et il existe plusieurs rapports, à la fois publiés et non publiés, sur des patients immunodéprimés gravement atteints mettant en évidence le potentiel de sauvetage de cet agent.(75)

VI. Coronaviridae :

La famille des Coronaviridae fait partie de l'ordre des Nidovirales, la seule autre famille de l'ordre étant les Arteriviridae. Ce sont des virus à ARN monocaténaire linéaire de sens positif. La famille des Coronaviridae est divisée en deux genres, Coronavirus et Torovirus.(76).

1. Coronavirus :

1.1 Historique du virus :

Les coronavirus (CoV) sont d'importants agents pathogènes humains et animaux responsables de maladies respiratoires, gastro-intestinales et neurologiques mortelles,(77) des coronavirus ont été identifiés chez des souris, des rats, des poulets, des dindes, des porcs, des chiens, des chats, des lapins, des chevaux, des vaches et des humains. Il y a des doutes qu'en 1912, la première maladie liée au virus corona a été enregistrée, c'était la péritonite infectieuse féline. Cependant, jusqu'à la fin des années 1960, les coronavirus n'étaient pas reconnus comme des agents pathogènes responsables des maladies humaines(78). C'est grâce à Tyrrell qui dirigeait un groupe de virologues pour faire des recherches en travaillant avec les souches humaines et un certain nombre de virus animaux. Ceux-ci comprenaient le virus de la bronchite infectieuse, le virus de la gastro-entérite transmissible du porc, et le virus de l'hépatite de la souris. Ce nouveau groupe de virus a été nommé coronavirus et a ensuite été officiellement acceptée comme un nouveau genre de virus.(79). En 2003 coronavirus humain (HCoV) a attiré l'attention du monde entier par l'émergence du syndrome respiratoire sévère et aigu (SRAS), produit par l'acoronavirus (SRAS-CoV), c'était une pandémie infectant plus de 8000 personnes dans 32 pays, tuant environ 10%.

Les recherches sur les coronavirus ont augmenté et ont conduit à la découverte d'un autre coronavirus humain (HCoV-NL63), qui est répandu chez 7% des patients hospitalisés et a été associé à une bronchiolite et, à une conjonctivite (78), et NL63 et HKU1 ont été identifiés respectivement en 2004 et 2005, effectivement depuis 2003, 24 nouveaux coronavirus ont été identifiés, trois chez l'homme, dix chez les autres mammifères, et 11 chez les oiseaux. En juillet 2007, le nombre de séquences de coronavirus référencées dans GenBank a atteint 3000, incluant 264 génomes complets de 25 espèces de coronavirus différents, avec de meilleures connaissances sur les données génétiques disponibles concernant ces virus. Les recherches menées pour identifier les réservoirs animaux du SARS-CoV ont mis en évidence le fort potentiel évolutif de ces virus, leur très large spectre d'hôtes, et leur importante diversité génétique. (80)

En décembre 2019, un nouveau coronavirus a été identifié. Sa a débuté par Un groupe de patients à Wuhan, dans le Hubei Province, en Chine, ont présenté une pneumonie atypique grave. Les cas étaient liés au marché de gros de Wuhan Seafood dans le sud de la Chine, dans ce marché se vend de la viande de brousse et d'autres animaux sauvages pour la consommation public, ces viandes ont été spécifiée pour inclure un hôte intermédiaire non identifié pour ce virus. les chauves-souris sont considérées comme l'hôte principal du virus.(81). Ce coronavirus s'est rapidement propagé, entraînant une épidémie dans toute la Chine, suivie d'un nombre croissant de cas dans d'autres pays à travers le monde. En février 2020, l'Organisation mondiale de la santé a désigné la maladie COVID-19, qui signifie coronavirus maladie 2019. Le virus qui cause le COVID-19 est appelé coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) ; auparavant, il était appelé 2019-nCoV.(82)

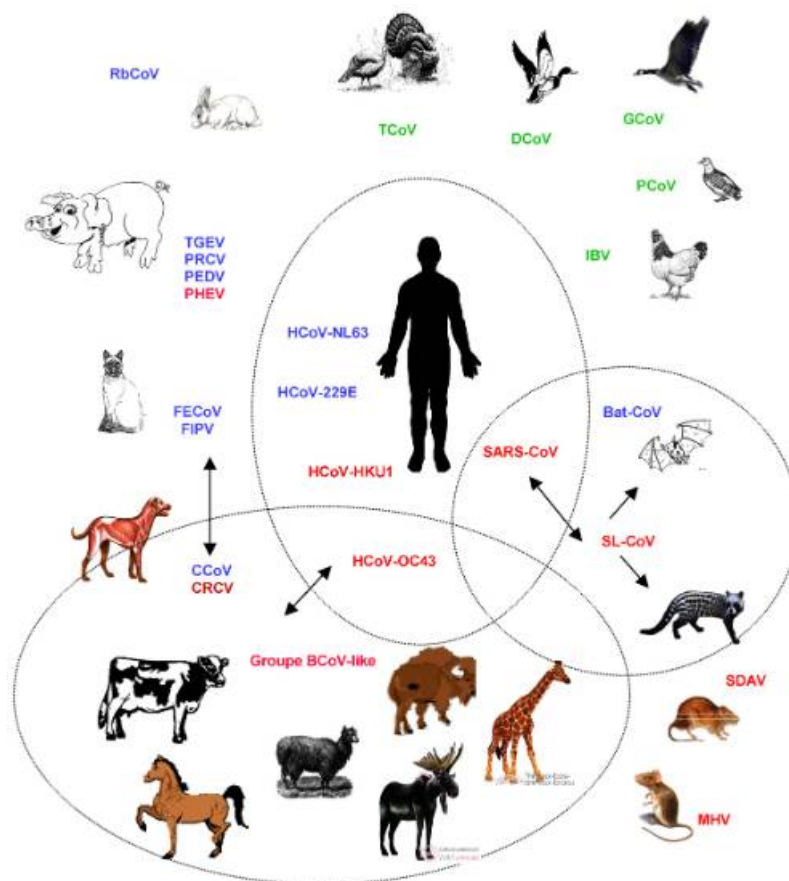


Figure 15: Spectre d'hôtes des différentes espèces de coronavirus. (80)

Les coronavirus du groupe 1 sont écrits en bleu, ceux du groupe 2, en rouge, et ceux du groupe 3 (coronavirus aviaires) en vert. Les flèches indiquent les hypothétiques franchissements de barrières d'espèces avec réussite émergentielle.

1.2 Classification :

Coronavirus se classe dans la famille des Coronaviridae et la sous famille des Orthocoronavirinae, elle se divise en quatre genres de CoV : d'un côté alphaCoV et betaCoV dont les chauves-souris et les rongeurs sont probablement les sources, de l'autre gammaCoV et deltaCoV dont les espèces aviaires représentent les sources. Les membres de cette grande famille de virus peuvent provoquer des maladies chez différentes espèces animales. Les coronavirus humains sont au nombre de cinq : HCoV-229E et HCoV-OC43, décrits dans les années 1960 ; le SARS-CoV, identifié en 2003 lors de l'épidémie de SRAS ; HCoV-NL63, décrit en 2004 aux Pays-Bas, et enfin HCoV-HKU1, découvert en 2005 à Hong-Kong.

LeSARS-CoV-2, responsable de la maladie COVID-19, appartient à la catégorie beta CoVs. (80) (83)

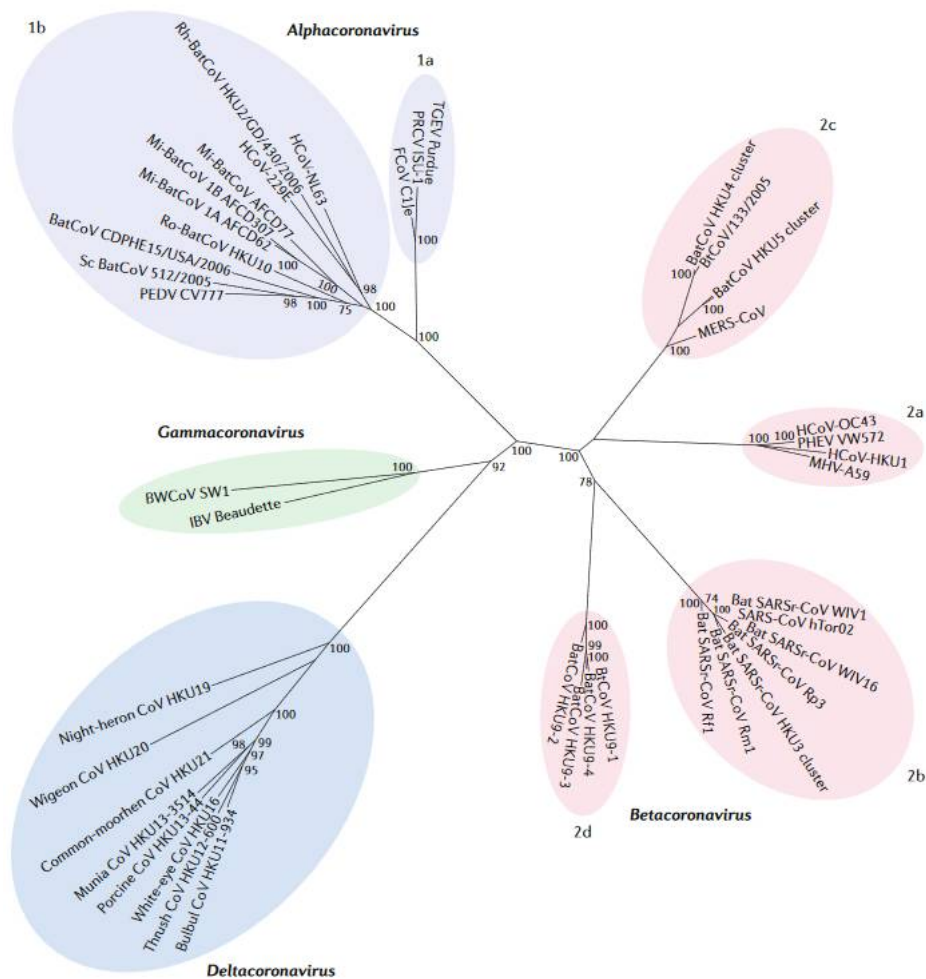


Figure 16: Relations phylogénétiques dans la sous-famille des Coronavirinae.(84)

1.3 Caractères structuraux :

➤ Structure du virus :

Coronavirus sont des virus sphériques, d'environ 100nm, enveloppés d'une bicouche lipidique dans laquelle sont ancrées différentes protéines, la protéine spike (S), la protéine de membrane (M) et la protéine d'enveloppe (E). Les protéines M et E sont impliquées dans l'assemblage viral et la sécrétion (85) (86) :

o La protéine Spike (S) :

C'est la première protéine structurale, en microscopie électronique, c'est cette protéine qui donne cette apparence en forme de couronne aux coronavirus grâce à son assemblage sous forme de trimères à la surface de l'enveloppe virale. Elle permet à la particule virale de se fixer à un récepteur membranaire exprimé par la cellule hôte afin d'engager son entrée dans cette dernière. Cette fixation se fait grâce aux deux domaines qui la constitue, S1 et S2. La liaison au récepteur cellulaire repose sur le domaine S1 de la protéine S, qui contient un domaine de liaison au récepteur. Le domaine S2 est, quant à lui, un domaine de fusion nécessaire pour la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule.(85) (86).

o La protéine d'enveloppe (E) :

C'est La seconde protéine structurale, elle est codée par le génome. Elle est la moins abondante des protéines de l'enveloppe virale, mais pourtant pas la moins importante. Elle se compose en N-terminal d'un court ectodomaine hydrophile, d'un long et unique domaine transmembranaire et d'un segment hydrophile en C-terminal, formant l'endo-domaine. On suggère que cette

protéine intervient dans la sécrétion des nouveaux virions du faite de la découverte d'une activité de canal ionique. Son rôle indispensable à l'assemblage de l'enveloppe virale a également été mis en évidence.(85)

o La protéine membranaire (M) :

C'est la troisième protéine structurale codée par le génome. Elle est la plus abondante des protéines constituant l'enveloppe virale. Elle possède au moins un site de glycosylation (O- ou N-glycosylation selon le genre du virus) localisé au niveau d'un très court ectodomaine. Ce domaine est suivi de trois domaines transmembranaires, eux-mêmes suivis d'une longue séquence C-terminale celle-ci représente plus de la moitié de la protéine. Cette protéine est considérée comme le moteur de l'assemblage des particules virales, en raison des diverses interactions intermoléculaires qu'elle établit avec les autres protéines (M-S, M-E, M-N, M-M), les interactions M-M et M-E sont les plus importantes pour l'assemblage.(85)

o La protéine de nucléocapside (N) :

La dernière protéine structurale, c' est la protéine de nucléocapside (N), une phosphoprotéine de 43-50 kDa associée à l'ARN génomique pour former la nucléocapside hélicoïdale.(85)

Les coronavirus du groupe bêta COV contiennent une cinquième protéine structurale, l'hémagglutinine estérase HE.(80)

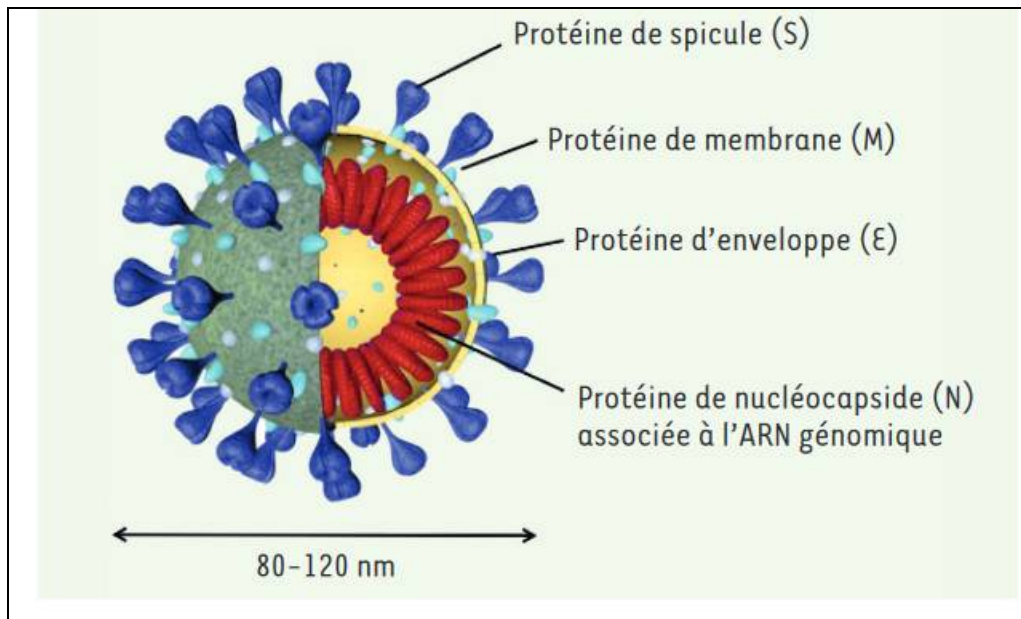


Figure 17: Représentation schématique d'un coronavirus(85)

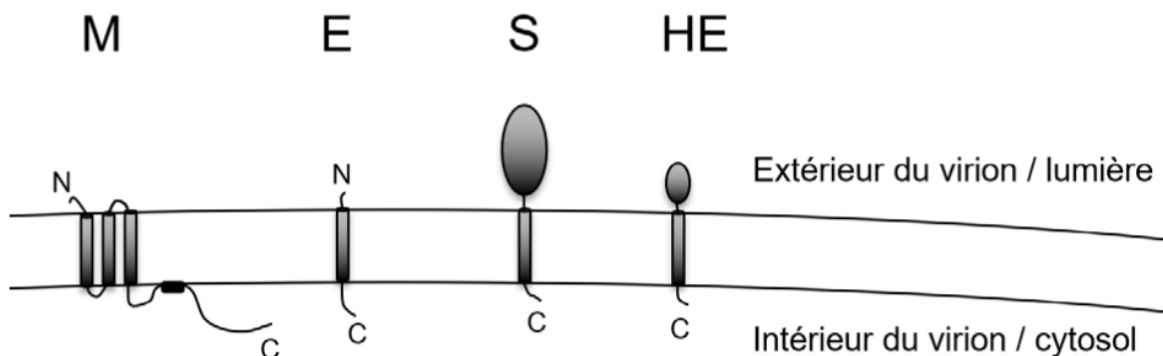


Figure 18: Topologie des protéines structurales présentes du l'enveloppe des coronavirus du groupe bêta COV.(86)

Toutes les protéines sont sous forme de monomère, mais les protéines S et HE forment respectivement des homotrimères et homodimères. L'extrémité N-terminale est signalée par « N » tandis que l'extrémité C-terminale est signalée par un « C ».

➤ Structure du génome :

Le coronavirus contient un seul morceau de génome d'ARN non segmenté avec un poids moléculaire estimé de 6×10^6 à 8×10^6 daltons, il contient une structure de coiffe 5' et 3' poly (A). L'ARN est monocaténaire, linéaire, de polarité positive. Ce génome est constitué de trois tiers dont les deux premiers renferment les gènes ORF 1a et 1b qui codent la polymérase et les protéases et le dernier code les protéines structurales et les protéines accessoires. L'analyse de séquençage des ARN génomiques du virion révèle la présence d'au moins 10 cadres de lecture ouverts (ORF), ces ORF (ORF1a et ORF1b) codent des protéines non structurales qui sont présentes en nombre variable selon les espèces, entre les autres gènes.(87) (88) .(85)

Les protéines non structurales sont au nombre de 16 :

- o Nsp1 : dont le rôle est la protection contre le système immunitaire en neutralisant la réponse immunitaire dépendante à l'interféron.
- o Nsp2 : dont le rôle est mal connu.
- o Nsp3 : contient des domaines protéases homologues à la papaïne (papaïne-like proteasePLpro). Cette protéase permet la libération des nsp1, nsp2 et nsp3 par clivage de la polyprotéine.
- o Nsp3, nsp4 et nsp6 : ont un rôle majeur lors de la synthèse de l'ARN des coronavirus et sont importants lors de l'ancrage dans le réseau membranaire.
- o Nsp5 : Elle permet la libération des nsps 4 à 16.
- o Nsp7 et nsp8 : ont une activité ARN polymérase ARN-dépendante.
- o Nsp9 : peut se lier à de l'ARN et de l'ADN et pourrait protéger l'ARN naissant au cours de la synthèse.

- o Nsp10 : fait partie du complexe de méthylation des ARNm et stabiliserait l'activité de nsp16.
- o Nsp12 : enzyme-clé lors de la réplication (ARN polymérase ARN-dépendante).
- o Nsp13 : a une activité ARN hélicase, nécessaire pour le déroulement de substrats d'ARN ou d'ADN à partir de leur extrémité 5'. Elle possède une activité ARN 5'-triphosphatase probablement utile à la formation de la coiffe.
- o Nsps 14 et 16 : fournissent respectivement deux activités importantes pour la coiffe, l'activité N7-méthyltransférase (N7-MT) et l'activité 2'O-méthyltransférase (2'-O-MT).
- o Nsp14 : en plus de son activité N7-méthyltransférase, assure la fidélité de la réplication. Elle joue un rôle critique dans les mécanismes assurant la stabilité génétique du génome viral, ce qui permet probablement aux coronavirus d'assurer la réplication de leur génome exceptionnellement long.
- o Nsp15 : C'est une endoribonucléase retrouvée chez tous les Nidovirus mais son rôle lors de la réplication virale est mal connu.(86)

Les Protéines accessoires :

Elle correspond à l'ORF3a du SARS-CoV pour laquelle il a été montré qu'elle pouvait être localisée à la surface cellulaire où il semble qu'elle forme des homotétramères. L'étude in vitro de l'ORF3a a montré que cette protéine aurait une fonction pro-apoptotique caspase dépendante.(86)

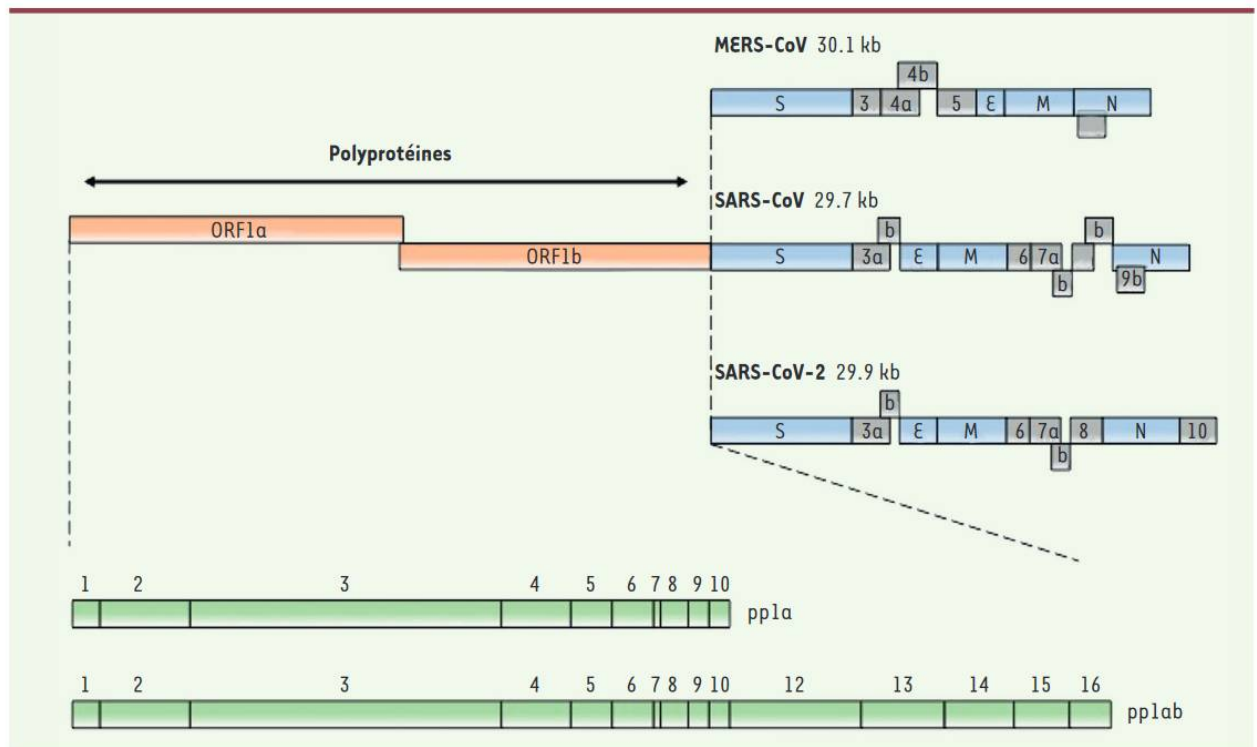


Figure 19: Organisation schématique du génome des coronavirus.(85)

Les deux premiers tiers du génome (orange) codent les polyprotéines pp1a et pp1ab. Ces polyprotéines (vert) sont à l'origine de 16 protéines non structurales qui sont générées par clivage protéolytique. Le dernier tiers du génome code les protéines structurales (en bleu) et les protéines accessoires (en gris).

➤ Structure du complexe ARN polymérase dépendant de l'ARN SARS-CoV-2 :

L'ARN génomique du coronavirus est répliqué par Le complexe ARN polymérase ARN-dépendant (RdRp)(80) qui est composé d'une sous-unité catalytique nommée nsp12 ainsi que de deux sous-unités accessoires, nsp8 et nsp7. La sous-unité nsp12 contient un domaine nucléotidyltransférase associé au nidovirus RdRp (NiRAN), un domaine d'interface et d'un domaine RdRp C-terminal. Le domaine RdRp ressemble à une main droite, qui se composent des sous-domaines doigts, paume et pouce présents dans toutes les polymérases à sous-unité unique. Les sous-unités nsp7 et nsp8 se lient au pouce, et une copie supplémentaire de nsp8 se lie au domaine des doigts.(89)

La structure du complexe de polymérase SARS-CoV-2 ressemble fortement à celle de SARS-CoV, avec une déviation moyenne quadratique globale (RMSD) de 1Å pour les atomes de carbone. Il y a 1, 4 et 25 substitutions de résidus entre les deux virus dans les régions structurellement visualisées des sous-unités nsp7, nsp8 et nsp12, respectivement (il y a 1 et 7 substitutions supplémentaires dans les régions non résolues des sous-unités nsp8 et nsp12, respectivement). Néanmoins, ces variations n'ont pas entraîné de changements structuraux évidents dans le complexe polymérase. (90)

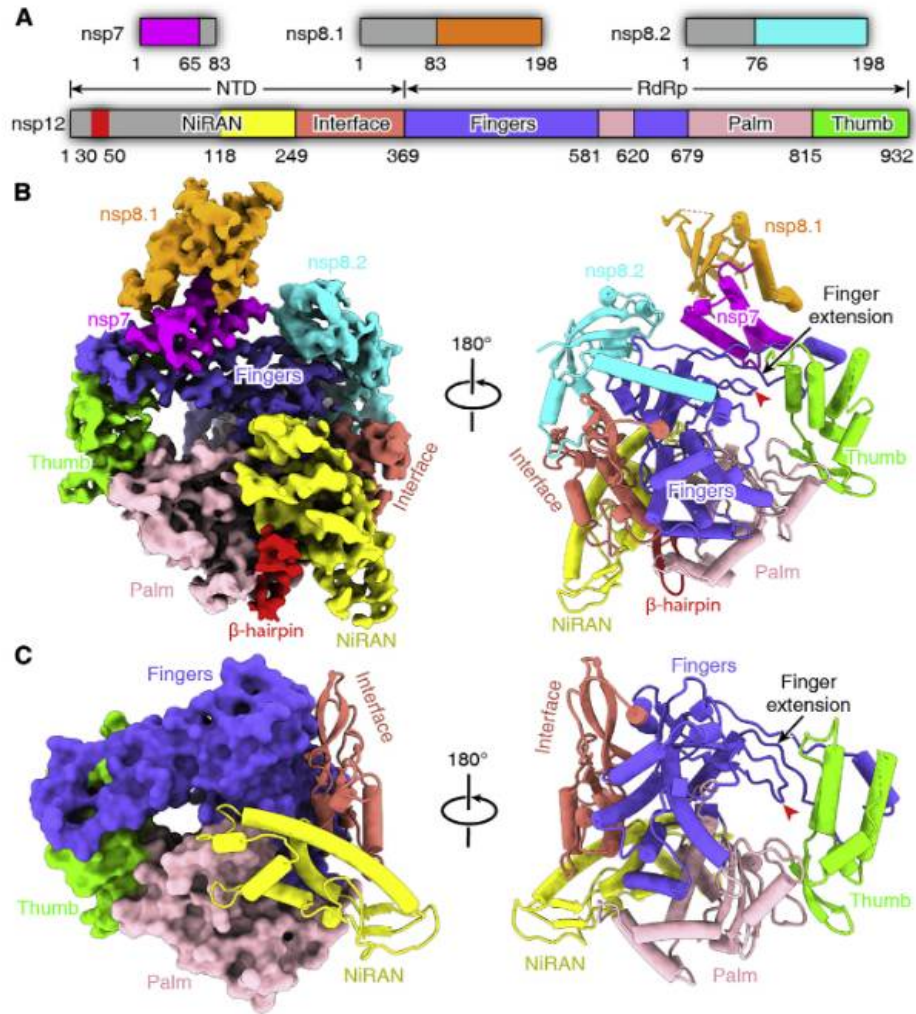


Figure 20: Structure globale du complexe ARN polymérase dépendant de l'ARN SARS-CoV-2(90)

- (A) : Diagramme schématique de l'architecture de domaine pour chaque sous-unité du complexe de polymérase. Chaque domaine est représenté par une couleur unique. La région non résolue est colorée en gris
- (B) : Carte de densité globale (à gauche) et modèle atomique (à droite) du complexe SARS-CoV-2 nsp12-nsp7-nsp8 dans différentes vues. La carte et le modèle structural sont colorés par des domaines avec le même code de couleur que dans (A). La boucle du bout du doigt (l'un des motifs catalytiques clés) est indiquée par une pointe de flèche rouge, et les boucles d'extension de doigt associées sont indiquées par une flèche noire.
- (C) : La structure de la sous-unité polymérase nsp12 dans différentes vues.(90)

1.4 Cycle viral :

Le cycle de réplication du HCoV peut être résumé en cinq étapes :

❖ Attachement aux cellules hôtes :

La liaison des virions aux récepteurs cellulaires initie l'infection à coronavirus. Elle se fait grâce à la protéine structurale S qui se lie soit à des protéines cellulaires, ou des glucides affichés sur la membrane plasmique en tant que récepteurs. (91)

❖ L'entrée virale :

Une fois la liaison initiale au récepteur établie, les virus enveloppés doivent fusionner leur enveloppe avec les membranes de la cellule hôte afin de libérer la nucléocapside dans la cellule cible. Cette fusion est dirigée par la protéine S qui subit de larges réarrangements conformationnels au cours de ce processus. Ces changements de conformation sont activés par différents stimuli : liaison du récepteur, exposition à un pH acide ou aux protéases cellulaires.(86) La fusion engendre la formation d'un pore par lequel la nucléocapside, contenant dans le génome viral, est injectée dans le cytoplasme de la cellule.

Pour réaliser la modification de la protéine S, les coronavirus utilisent différentes protéases cellulaires, multipliant ainsi les possibilités d'activation de la fusion pour garantir la réussite de l'infection. Deux voies d'entrée s'offrent au virus selon la protéase utilisée. Si les protéases sont exprimées à la membrane de la cellule, la fusion sera réalisée directement à la surface de la cellule. En l'absence de ces protéases, le virus sera internalisé dans le cytoplasme par endocytose. L'activation de la fusion entre le virus et l'endosome (la vésicule d'endocytose) qui le contient fera alors intervenir les protéases endosomales, comme les cathepsines ou la furine.(85).

❖ Formation du complexe de réplication-transcription :

Afin de maintenir la stabilité génétique, la grande taille du génome nécessite des activités enzymatiques inhabituelles, telles qu'une activité d'exoribonucléase et d'endoribonucléase. Une fois la nucléocapside virale est libérée dans le cytoplasme, l'ARN génomique sert de transcrit codant pour la réplicase virale. Le gène de réplicase comprend deux ORF, ORF1a et ORF1b. ORF1a est traduit en poly protéine pp1a.

La pp1a et la pp1ab sont traitées de manière autoprotyéolytique en 16 nsps, formant collectivement le complexe de réplication-transcription RTC pour la synthèse de l'ARN viral. Notamment, nsp3, 4 et 6 semblent être responsables du remodelage des membranes cellulaires pour former des sphérules, sur lesquels le HCoV RTC est assemblé et ancré. (91)

❖ Synthèse d'ARN viral :

Après l'assemblage du RTC, la synthèse d'un ARN viral (-) intermédiaire permet la production d'ARN génomique de pleine longueur. Cette synthèse est nommée réplication. D'autre part, lors de la synthèse d'ARN viral (-), un mécanisme de synthèse discontinue, appelé transcription va permettre la production d'ARN sous génomique (ARNsg). La séquence TRS leader en amont du gène va s'hybrider avec la séquence TRS située à l'extrémité 5' du génome. Il semble que l'ARN polymérase dépendant RdRp s'arrête à chaque séquence TRS puis continue l'élongation jusqu'à la prochaine séquence TRS ou « saute » pour aller amplifier la séquence leader à l'extrémité 5' du génome. Les différents ARN subgénomiques obtenus codent la protéine accessoire ORF4a et les protéines structurales.(86)

❖ Assemblage et libération de Virion :

Les protéines S, M et E seront adressées au réticulum endoplasmique de la cellule une fois qu'ils sont traduits. Des groupements glycosides sont alors ajoutés aux protéines natives S et M. Celles-ci seront par la suite transportées vers le compartiment intermédiaire par voie vésiculaire entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi (ERGIC) qui est le site d'assemblage des coronavirus. C'est le lieu où se produisent beaucoup d'interactions protéiques et de bourgeonnement des nouvelles particules virales. Cette étape dans le ERGIC est importante pour le bon assemblage des virions qui seront ensuite sécrétés par exocytose pour infecter les cellules environnantes, voire un nouvel hôte, par contamination via les gouttelettes de sécrétions oropharyngées dispersées par la toux d'une personne infectée, ou manuportés.(85)

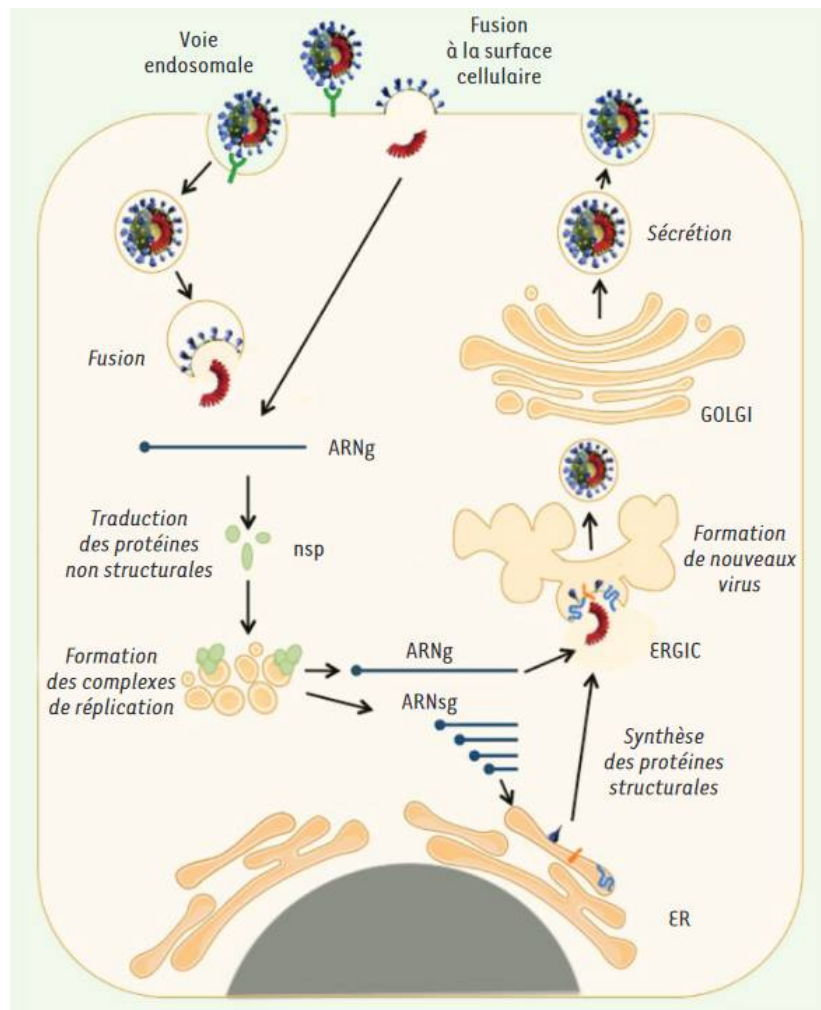


Figure 21: Cycle viral des coronavirus..(85)

L'entrée du virus dans la cellule constitue la première étape du cycle viral. Le virus lie un récepteur à la surface des cellules (en vert, DPP4 pour le MERS-CoV ou ACE2 pour les SARS-CoV et SARS-CoV-2). Le virus libère son génome dans la cellule cible après fusion de son enveloppe lipidique avec une membrane de celle-ci. En fonction des protéases présentes, cette fusion peut avoir lieu directement avec la membrane de la surface cellulaire ou dans des endosomes après internalisation du virus. Le génome est ensuite traduit pour produire les protéines non-structurales qui vont former les complexes de réplication et induire des réarrangements de membrane. La réplication du génome va permettre la formation de nouveaux ARN génomiques (ARNg) qui pourront être incorporés dans les particules virales néo-synthétisées. Les protéines de structure du virus (S, E, M et N) sont produites à partir des ARN sous-génomiques (ARNsg). Les nouvelles particules virales sont assemblées au niveau du compartiment intermédiaire entre le réticulum endoplasmique et le Golgi (ERGIC). Elles sont ensuite sécrétées dans le milieu extracellulaire.

1.5 Variabilité antigénique :

La diversité génétique du coronavirus est dû à plusieurs facteurs dont la réplication de son génome par l'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp), dépourvue de système de correction d'erreur, d'où la génération de nombreux mutants. L'autre cause de cette génération est la recombinaison génétique qui correspond à l'échange de matériel génétique. Ce phénomène est fréquent chez les virus à ARN positif, ce qui le favorisé chez les coronavirus est le mode discontinu de la transcription.(80) . Le taux de mutation du coronavirus est de l'ordre de 10^{-6} substitution par nucléotide et par cycle de réplication Cette variabilité génétique des hCoV rend difficile la détection de toutes les souches en circulation.(92) (93).

1.6 Voies de transmissions :

Il est indispensable de reconnaître les modes de transmission du coronavirus pour l'élaboration des stratégies de prévention en santé au travail et en santé publique. Comme le SARS-CoV, le Covid-19 se transmet par des gouttelettes respiratoires émises par la toux, la parole ou éternuent. On suggère qu'il peut également être transmis par contact avec la bouche, le nez ou la conjonctive par une main contaminée.(94) (95)

Les gouttelettes ne parcourent généralement pas plus d'environ deux mètres et ne volent pas dans les airs. La transmission du SRAS-CoV-2 d'individus asymptomatiques (ou d'individus pendant la période d'incubation) a également été décrite, mais la mesure dans laquelle cela se produit reste inconnue.(82)

L'ARN du SRAS-CoV-2 a été détecté dans des échantillons de sang et de selles, dans certains cas, des virus vivants ont été cultivés à partir de selles, mais selon un rapport conjoint OMS-Chine, la transmission fécale-orale ne semble pas être un facteur significatif de propagation de l'infection.(82)

Aucun article de la littérature ne met en évidence l'existence d'une transmission materno-fœtale des coronavirus humains. Cependant, les femmes infectées pendant la grossesse avaient une incidence élevée de fausses couches, d'accouchement prématuré et de retard de croissance.(96)

1.7 Epidémiologie :

- Distribution géographique des coronavirus :
 - HCoV-229E et HCoV-OC43 : Sont identifiés depuis les années 1960 et ont été isolés sur tous les continents.(86)
 - HCoV-NL63 et HKU1 : Ils ont été décrits dans de nombreux pays. Des cas d'infections par HKU1 en dehors de l'Asie ont été détectés à New Haven aux Etats-Unis chez des enfants, ainsi qu'en Australie, en France, et au Brésil, indiquant une circulation mondiale du virus. HCoV-NL63 a été initialement isolé aux Pays-Bas fin 2004, puis a été isolé dans de nombreux pays.(86)
 - SARS-CoV : A la fin de l'année 2002, c'était l'émergence du premier coronavirus humain hautement pathogène, le SARS-CoV provoquant un syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). Il a émergé dans la province du Guangdong dans le sud-est de la Chine. En juin 2003, à la fin de l'épidémie qu'il avait entraînée et qui avait été contenue grâce à la mise en place de mesures de quarantaine, 8 000 cas de SRAS avaient été déclarés à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à travers le monde, marqués par 800 décès.(85)

- Le MERS-CoV (Middle-east respiratory syndrome coronavirus) : Le premier cas a été détecté en Arabie saoudite en juin 2012. Ensuite, le MERS-CoV s'est propagé à plusieurs pays voisins, principalement la Jordanie et le Qatar, et des cas importés de la maladie ont été signalés dans le monde entier en Afrique, en Europe, en Asie et dans les Amériques. Le 16 octobre 2018, 2260 cas ont été confirmés d'infection par le MERS-CoV avaient été documentés dans 27 pays par l'OMS et étaient engendrant 803 décès. La plus part des cas (73%) ont été enregistrés en Arabie saoudite et une seule flambée généralisée a été observée en dehors de la péninsule arabique en Corée du Sud en 2015.(97)

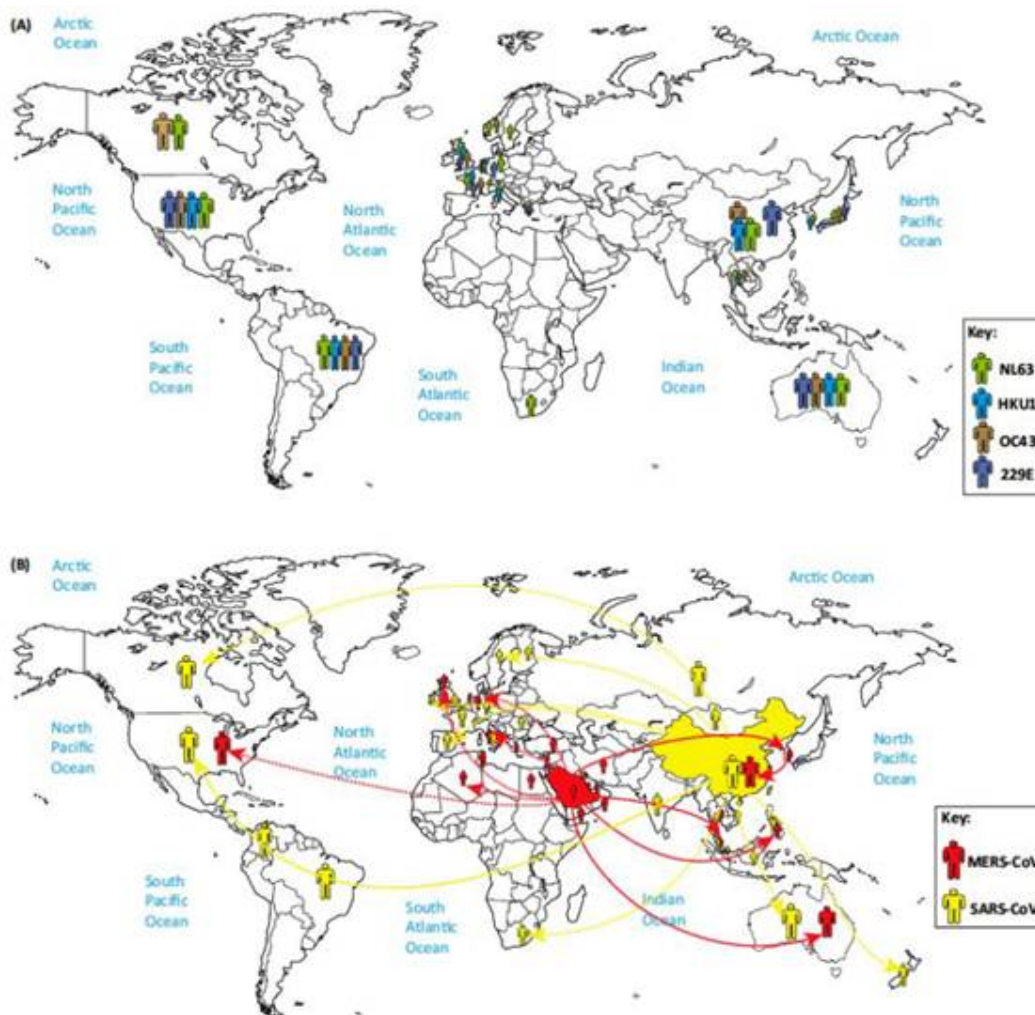


Figure 22: Distribution mondiale des coronavirus humains(86)

(A) Les couleurs vertes, bleues, brunes et violettes représentent la distribution globale des coronavirus humains NL63, HKU1, OC43 et 229E respectivement. (B) Les couleurs rouges et jaunes représentent la distribution globale du MERS-CoV et du SARS-CoV respectivement (schéma issu de Su et al, 2016).

➤ Le SRAS-CoV-2 : Les cas de COVID-19 ont été observés pour la première fois à Wuhan, en Chine, en décembre 2019. Le SRAS-CoV-2 a été isolé chez un patient souffrant d'une pneumonie le 30 décembre 2019 et identifié comme un coronavirus étroitement lié à un virus de la chauve-souris, Bat-Cov-RaTG13. Alors que les premiers cas de la maladie étaient liés à un marché de Wuhan où des animaux vivants étaient vendus (sans qu'un hôte intermédiaire ne soit clairement identifié à ce jour), le virus s'est propagé très rapidement par la suite par contact direct entre les personnes.(98). Ce virus se distingue des autres épidémies qui ont affecté le monde car il s'est répandu dans plus de 189 pays au cours des trois mois qui ont suivi la découverte du virus en Chine(99). A la date du 26/03/2021, elle avait atteint près de cent vingt-six millions de personnes et causé le décès de plus de trois millions d'entre eux.(100). L'incidence selon l'âge et le sexe : Les études menées à Wuhan ont montré qu'il y a une prédominance d'atteinte des hommes adultes, dont la moyenne d'âge était de 55,5 ans, 49 ans et 56 ans. Les sujets âgés ne représentaient que 10,1 %,14,6 % et 15,1 % des malades. L'atteinte des enfants est moins fréquente et moins grave, néanmoins des auteurs ont décrit l'atteinte des nourrissons moins d'un mois.(101)

1.8 Clinique de l'infection au SARS-COV-2 :

- Phase d'incubation : varie de 4 à 7 jours, au cours desquels tout patient infecté peut être asymptomatique et contagieux .(102). Néanmoins, certains pensent que la période d'incubation du COVID-19 se situe dans les 14 jours suivant l'exposition, pourtant dans une étude portant sur 1099 patients avec un COVID-19 symptomatique confirmé, la période d'incubation médiane était de quatre jours.(82)

- Phase symptomatique : Le SARS-CoV-2 est responsable d'une maladie respiratoire parfois sévère, que l'organisation mondiale de la santé (OMS) a nommé « COVID-19 ». Le COVID-19 se caractérise essentiellement par une atteinte respiratoire incluant un syndrome infectieux (asthénie, fièvre, toux et dyspnée pouvant évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aigu SDRA), mais une sémiologie plus riche commence à être rapportée (Tableau 5).(103) (104)

Tableau 5: Caractéristiques cliniques de l'infection à SARS-CoV-2 symptomatique se basant sur les trois études de Wuet, Guanet et Zhou.(104)

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

ND : non disponible.

^a Associé à la survenue d'un SDRA

^b Associé à la mortalité

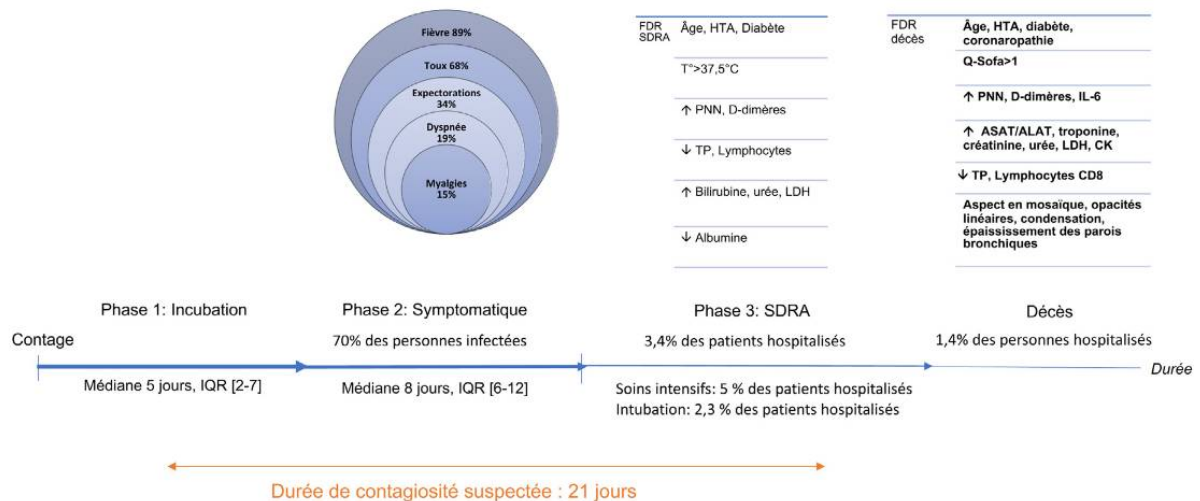


Figure 23: Présentation clinique et facteurs de sévérité de l'infection à SARS-CoV2.(104)

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë. IQR : intervalle interquartile ; IOT/VM : intubation orotrachéale/ventilation mécanique ; FDR : facteur de risque ; Q-Sofa : score de Quick SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment).

L'infection symptomatique chez les enfants n'est pas fréquente, lorsqu'elle survient, elle est généralement bénigne, bien que des cas graves aient été signalés. Dans une petite étude de 10 enfants, la maladie clinique était bénigne ; 8 avaient de la fièvre, qui s'est résolue en 24 heures, 6 avaient de la toux, 4 avaient des maux de gorge, 4 avaient des signes de pneumonie focale à la tomodensitométrie et aucun n'avait besoin d'oxygène supplémentaire.(82)

- **Infection asymptomatique** : Les cas asymptomatiques se réfèrent à des personnes qui peuvent être testées positives pour le coronavirus mais qui développent des symptômes limités ou inexistants comme la fièvre, la toux ou mal de gorge, ces personnes sont infectieuses et présentent un risque de contagiosité.(105)

1.9 Paraclinique de l'infection au SARS-COV-2 :

- Signes biologique : Plusieurs études ont rapporté des anomalies biologiques constante qui doivent être connues afin d'orienter vers une infection chez un patient à la symptomatologie atypique.(106). Les formes symptomatiques de l'infection à SARS-CoV-2 s'accompagnent des modifications biologiques suivantes(104):

- o Augmentation du taux des polynucléaires neutrophiles et lymphopénie, étendue aux lymphocytes CD4 et CD8 (dont le ratio CD4/CD8 est préservé).
- o Augmentation de la CRP jusqu'à 150mg/L, hypoalbuminémie (médianes 32–32,3g/L), hyperferritinémie (78,5–80%).
- o Augmentation du taux des ALAT/ASAT dans environ 25% des cas (21,7–31%) et hyper bilirubinémie (5,1–10,5%).
- o Augmentation du taux des LDH pour environ 40% des patients (13–98% selon le seuil choisi dans les études) ainsi qu'une diminution du TP (jusqu'à 94% des patients) et une élévation des D-dimères (23,3–46,4%), stigmates d'une coagulopathie associés aux formes graves et prédictives de la mortalité.
- o Augmentation du taux de la troponine chez 17% des patients avec 23% d'insuffisance cardiaque aiguë.
- o Alcalose respiratoire chez 28% des patients.

- Signes radiologiques :

Tableau 6: Caractéristiques radiographiques de l'infection à SARS-Cov-2 symptomatique basé sur les deux études Guan et Li .(104)

Signes radiographiques	Guan (n = 1099)	Li (n = 83)
Condensation alvéolaire focale	41,9 %	ND
Condensations alvéolaires bilatérales	51,8 %	ND
Anomalies interstitielles	14,7 %	ND
Images en verre dépoli	56,4 %	97,6 %
Opacités linéaires ^a	ND	65,1 %
Foyer de condensation ^a	ND	63,9 %
Épaississement des septa inter-lobulaires	ND	62,7 %
Aspects en mosaïque (crazy-paving) ^a	ND	36,1 %
Signe de la toile d'araignée	ND	25,3 %
Épaississement des parois bronchiques ^a	ND	22,9 %
Épaississements sous-pleuraux	ND	20,5 %
Adénopathie médiastinale ^b	ND	8,4 %
Épanchement pleuraux ^a	ND	8,4 %
Épanchement péricardique	ND	4,8 %
Lobe supérieur droit ^a	ND	64,7 %
Lobe moyen	ND	73,5 %
Atteinte bilatérale	ND	95,2 %

ND : non disponible.

^a Associé à la gravité clinique Signe de la toile d'araignée : opacité en verre dépoli sous-pleurale, entourée de réticulations interlobulaires.

^b Facteur protecteur

1.10 Prévention :

❖ Prévenir la transmission :

- Les mesures d'hygiène : Pour réduire le risque d'infection par le SRAS-CoV-2, des mesures spécifiques d'hygiène sont recommandées dont la distanciation sociale, l'utilisation rationnelle des masques faciaux, la désinfection des mains pour le personnel médical et le grand public et la protection des yeux.(107).
- Dépistage des patients infectés : Il est indispensable d'identifier les cas suspects le plus rapidement possible, les tester et les isoler dans des structures appropriées, ainsi que de mettre en quarantaine tous les contacts étroits des personnes infectées et tester les personnes qui développent des symptômes afin qu'elles puissent être isolées si elles sont infectées et doivent être soignées.(108).

❖ Vaccination :

La mise au point de vaccins est un processus prolongé et complexe, durant souvent entre 10 et 15 ans et nécessite une participation combinée des secteurs public et privé. Différentes techniques et plateformes sont utilisées pour mettre au point le vaccin anti-COVID-19, il peut s'agir soit d'un vaccin à base d'acides nucléiques (ADN, ARN) qui se base sur l'utilisation d'un ou plusieurs gènes du coronavirus pour déclencher une réponse immunitaire, ou un vaccin à vecteurs viraux dont le principe est d'utiliser un virus pour délivrer des gènes de coronavirus dans les cellules et déclencher ainsi une réponse immunitaire, ou d'un vaccin à base de protéines utilisant une protéine du coronavirus ou un fragment de protéine pour déclencher une réponse immunitaire, ou d'un vaccin à virus entier qui utilisent une version affaiblie ou inactivée du coronavirus pour déclencher une réponse immunitaire.(109).

En fin janvier 2021, 16 candidats de vaccins contre le SRAS-CoV-2 dans le monde étaient en phase 3 d'essais cliniques, dont six étaient financés par un programme américain appelé Operation Warp Speed (OWS), comprenant : (110)

- Astra Zeneca – Oxford : C'est un vaccin vecteur adénoviral recombinant, il utilise une petite partie du matériel génétique d'agents pathogènes, tels que le SRAS-CoV-2, pour déclencher une réponse immunitaire. Ce vaccin est généralement sans danger à utiliser dans de grandes populations de personnes, même celles ayant des problèmes de santé chroniques ou des personnes souffrant de troubles immunitaires. Un inconvénient de la vaccination à vecteur adénoviral recombinant est que des injections de rappel peuvent être nécessaires au fil du temps.(111)

- Le vaccin adénovirus Johnson & Johnson de type 26 : l'obtention d'un tel vaccin, nécessite la fabrication d'un gène « artificiel », appelé plasmide, c'est-à-dire un petit ADN circulaire génétiquement manipulé de manière à contenir le gène du SARS-CoV-2. Ce plasmide va coder pour la fabrication d'un ARN messenger qui provoquera la production de la protéine-spicule S. Le plasmide est aussi équipé des éléments codants indispensables pour enclencher la formation de l'ARN messenger dans la cellule-hôte. Il va entrer dans les cellules du sujet vacciné, où le gène viral se dupliquera. La protéine S étrangère à l'hôte, une fois qu'elle aura été présentée au système immunitaire, induira la production d'anticorps spécifiquement dirigés contre elle.(112)
- Le vaccin de Pfizer – BioNTech : Utilisent des gènes synthétiques plus faciles à créer, afin qu'ils puissent être produits plus rapidement que la technologie conventionnelle. Ce virus dormant ne cause pas de maladie mais apprend au système immunitaire à répondre à la résistance. Avec l'ARNm, le corps ne reçoit pas d'injection de virus mort ou atténué mais du code génétique du virus. En conséquence, le corps produira des protéines qui stimulent la réponse immunitaire.(111)
- Moderna : Utilise l'ARN messenger (ARNm). Le virus Corona a une structure en forme de pointe appelée protéine S à sa surface. Le vaccin COVID-19 ARNm fournit des instructions aux cellules sur la façon de fabriquer une partie inoffensive de la protéine S. Après la vaccination, les cellules commencent à fabriquer des morceaux de protéines et les affichent sur la surface des cellules. Le système immunitaire reconnaîtra que la protéine est étrangère et commencera à développer une réponse immunitaire et à développer des anticorps.(111)

- Novavax : Utilise un pic de protéine spécialement conçu qui imite la protéine de pointe naturelle du coronavirus. Ce vaccin fonctionne en insérant une protéine qui déclenche une réponse anticorps bloquant la capacité du futur coronavirus à se lier aux cellules et à prévenir l'infection.(111)
- Sanofi – GlaxoSmithKline : Se base sur une technologie à protéine recombinante. Une telle protéine est produite par des cellules de mammifères, d'insectes, de plantes, de levures, qui ne fabriquent pas naturellement cette protéine, mais qui ont été « manipulées » pour pouvoir la produire. On dit alors qu'elles « expriment la protéine recombinante ». Un adjuvant est ajouté au vaccin lors de l'injection de manière à stimuler la réponse immunitaire contre l'antigène. C'est un peu comme si l'adjuvant servait à donner le signal de danger pour que le système immunitaire soit activé et que le vaccin puisse sortir des effets.(112)

Les vaccins de Pfizer, Moderna et Johnson & Johnson ont reçu l'autorisation de « Food and Drug Administration » des États-Unis pour une utilisation d'urgence. L'Agence européenne des médicaments a approuvé les vaccins de Pfizer – BioNTech, Moderna et AstraZeneca. L'OMS a donné une liste d'utilisation d'urgence à Pfizer – BioNTech, AstraZeneca et Johnson & Johnson. Tous les vaccins inactivés de Sinopharm Group et Sinovac Biotech ont été approuvés en Chine, et l'ensemble du vaccin inactivé de Bharat Biotech a été approuvé en Inde. D'autres pays, par exemple les Émirats arabes unis, la Turquie indonésienne, le Brésil et l'Inde ont également accordé des approbations.(110). Le Maroc a approuvé les vaccins Astrazeneca, Sinopharm, Johnson & Johnson

et Pfizer, une campagne massive de vaccination est effectuée sur l'ensemble du territoire National. Pour la réussite de cette opération, la majorité des professionnels de santé est mobilisée et 2880 Etablissements de Soins de Santé Primaires sont désignés, ainsi qu'un nombre important de stations vaccinales qui y sont rattachées.(113)

Les vaccins inactivés de Sinopharm Groupe et Sinovac Biotech se caractérisent par :

- Sinopharm : Il agit en apprenant au système immunitaire à fabriquer des anticorps anti-coronavirus SRAS-CoV-2, ces derniers se fixent aux protéines virales. Après avoir été vacciné avec le vaccin COVID-19 de Sinopharm, le système immunitaire peut répondre à une infection par le virus Corona vivant. Un type de cellule immunitaire, à savoir les cellules B, produit des anticorps attachés à l'envahisseur empêchant ainsi le virus de pénétrer dans les cellules.(111)
- Sinovac : Vise à renforcer le système immunitaire afin que les anticorps puissent lutter contre le virus Corona. Ce vaccin est fabriqué à l'aide d'une méthode virale inactivée. De cette façon, le corps peut apprendre à reconnaître le virus qui cause le COVID-19, SARS-COV-2, sans courir le risque d'infection grave. Le vaccin est administré en deux doses ou nécessite deux injections.(111)

Seul le vaccin pourra mettre fin à cette pandémie. Il subsiste bien sûr quelques doutes encore sur les effets de long terme des différents vaccins ou sur la durée de l'immunisation qu'ils procurent, mais les essais cliniques réalisés sont rassurants.(112)

1.11 Traitement :

L'épidémie due au SARS-CoV en 2002 s'est arrêté spontanément, sans avoir recours à un traitement particulier, en effet, aucun traitement antiviral n'a fait l'objet de développement. Il est donc actuellement difficile de prendre en charge les patients les plus graves atteints du COVID-19.(85). Néanmoins, les travaux issus des précédentes épidémies du SRAS, du MERS et d'autres virus grippaux peuvent être considéré comme repère inestimable pour les options thérapeutiques chez les patients atteints de COVID-19. Ces options thérapeutiques sont principalement des médicaments antiviraux.(114).

❖ THERAPIES ANTIVIRALES :

✓ Chloroquine (CQ) et hydroxychloroquine (HCQ) :

La chloroquine est utilisée depuis des décennies, il a une action antipaludique grâce à son phosphate et ses dérivés phosphatés, et l'hydroxychloroquine est un agent immunomodulateur, ils sont utilisés dans le traitement de maladies inflammatoires (telles que le Lupus érythémateux). La chloroquine a une activité antivirale visant les virus de la grippe, Chikungunya, les CoV saisonniers et le SRAS.(115). Le récepteur fonctionnel du SRAS-COV, l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE2) facilite l'entrée du virus dans les cellules de l'hôte en se liant à la protéine de pointe (S) du virus. La chloroquine et l'hydroxychloroquine agissent en bloquant cette liaison. L'hydroxychloroquine a présenté in vitro une action inhibitrice supérieure à celle de la chloroquine contre le SRAS-COV-2, Yao et al recommande dans le traitement Covid-19, une administration du sulfate d'hydroxychloroquine 400 mg deux fois par jour pendant 1 jour, suivi de 200 mg deux fois par jour pendant 4 jours supplémentaires.(114)

HCQ et CQ ont des effets secondaires légers, les plus courants sont réactions gastro-intestinales, telles que les vomissements et la diarrhée. Les autres effets secondaires se manifeste autant que des troubles du goût et de l'odorat, des maux de tête, des étourdissements, des acouphènes, des convulsions, de psychose et de l'irritabilité. Ces effets indésirables sont généralement légers et peuvent disparaître après l'arrêt du traitement.(116)

✓ Remdesivir :

C'est une molécule initialement développée pour lutter contre le virus Ebola, il représente un candidat dans la lutte contre le SARS-CoV-2. C'est un analogue nucléotidique monophosphate de l'adénosine. Au cours de la réplication virale, il agit comme un leurre pour la polymérase virale et est incorporé au sein des réplicons. L'information génétique sera ainsi erronée par sa présence, ce qui produit un ralentissement, voire un blocage de la synthèse de l'ARN viral. Le cycle viral des nouveaux virions est ainsi compromis ou avorté.(85). Ce mécanisme d'action le rend potentiellement utile dans le traitement du covid-19. Au moins 23 études sur le remdesivir sont actuellement répertoriées dans divers registres d'essais, avec l'intention d'étudier 23500 patients.(117)

✓ Lopinavir et Ritonavir :

Le principal agent antiviral est le lopinavir, alors que le ritonavir agit comme un « booster » pharmacocinétique qui augmente les concentrations plasmatiques du lopinavir en inhibant les enzymes du cytochrome. L'association est une thérapie antirétrovirale approuvée pour les adultes infectés par le VIH-1. Néanmoins, les données in vitro suggèrent également une activité antivirale du lopinavir contre le SRAS-CoV-1.(118).

✓ Umifenovir :

Il a été approuvé aussi bien pour la prophylaxie et le traitement de la grippe et d'autres infections virales respiratoires, l'umifenovir a également montré une activité inhibitrice contre les virus des hépatites B et C. In vitro, il semble que l'umifenovir a une activité antivirale efficace contre le pathogène du SRAS, et que le mésylate d'arbidol (dérivé de l'umifenovir) avait un effet presque cinq fois supérieur à celui de l'umifenovir pour réduire la reproduction du SRAS dans les cellules.(114)

✓ favipiravir et ribavirine :

Ce sont des analogues nucléosidiques, le favipiravir est un analogue de la guanine qui a montré son efficacité pour le traitement de la grippe en inhibant efficacement l'ARN polymérase ARN-dépendante des virus à ARN tels que la grippe, la fièvre jaune, Ebola, le norovirus, le chikun-gunya, et l'entérovirus, et une étude récente a rapporté son activité contre le covid-19.

La ribavirine est un dérivé de la guanine qui a montré son efficacité pour le traitement du VHC et du virus respiratoire syncytial (RSV), il a été évalué chez des patients atteints du SRAS et du MERS, mais son efficacité reste incertaine ainsi que ses effets secondaires tels que l'anémie peuvent être sévères à des doses élevées.(119).

❖ THERAPIES ADJUVANTES :

✓ Thérapie antibactérienne : Azithromycine :

C'est un antibiotique à large spectre possédant des propriétés anti-inflammatoires. L'azithromycine est souvent utilisée pour les infections respiratoires bactériennes et pourrait potentiellement traiter ou prévenir une co-infection par le SRAS-CoV-2. Il pourrait aussi avoir une activité antivirale

contre certains virus à ARN. In vitro, il s'est montré efficace contre des virus tels que Zika et rhinovirus, en plus du SARS-CoV-2, et a des effets antiviraux sur l'épithélium bronchique. Il a également été prouvé qu'il possède un effet immunomodulateur et qu'il peut réduire les exacerbations des maladies chroniques des voies respiratoires.(120).

✓ Immunomodulateurs : Corticostéroïdes :

Le corticostéroïde est une épée à double tranchant, il inhibe les lésions inflammatoires du poumon, mais prolonge l'excrétion du virus et entraîne des complications potentielles, son traitement contre le COVID-19 était donc controversé.(121). Néanmoins, une étude de cohorte rétrospective chez 201 patients avec COVID-19 a montré que l'utilisation de la méthylprednisolone (1 à 2 mg / kg IV par jour pendant 5 à 7 ours) pouvait être bénéfique pour les patients qui développent des SDRA et réduire le risque de décès.

Cependant, l'OMS a recommandé de ne pas utiliser de corticostéroïdes dans le traitement de la pneumonie virale ou du SRAS. Il n'y a aucune preuve convaincante des avantages thérapeutiques des corticostéroïdes dans le traitement du COVID-19.(114).

✓ Vitamines et micronutriments :

Le renforcement du système immunitaire des patients COVID-19 est essentiel pour favoriser la guérison. La vitamine C, la vitamine D, le zinc et un acide gras oméga-3 présent dans le poisson, l'acide docosahexaénoïque peuvent y jouer un rôle essentiel. La vitamine C joue un rôle dans plusieurs aspects de l'immunité, dont la croissance, la fonction des cellules immunitaires et la production d'anticorps. Cependant l'utilisation de la vitamine C dans la prévention et le traitement des rhumes est controversée et expose le patient à un risque de lithiase urinaire d'oxalate de calcium en cas de surdosage.(114)

Outils du diagnostic virologique

I. Le prélèvement :

Le diagnostic initial COVID-19 repose sur le prélèvement d'échantillon dont le choix dépend du tableau clinique et du temps écoulé depuis l'apparition des symptômes :

✓ Echantillons des voies respiratoires :

Les échantillons prélevés dans les voies respiratoires supérieures hautes par écouvillonnage nasopharyngé ou oropharyngé sont adéquats pour le dépistage des infections à un stade précoce, surtout chez les cas asymptomatiques ou présentant une forme bénigne de la maladie. Les échantillons prélevés des voies respiratoires basses : crachats, liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA), aspiration trachéo-bronchique, sont adéquats en cas d'atteinte parenchymateuse évoluant depuis plus de 7 jours.(122) (123).

✓ Echantillons de selles :

Le test d'amplification des acides nucléiques pour analyser les échantillons de selles est envisageable dès la deuxième semaine suivant l'apparition des symptômes dans le cas où les échantillons des voies respiratoires supérieures et des voies respiratoires inférieures sont négatifs et où il subsiste une suspicion clinique de COVID-19.(123).

✓ Échantillons de sérum :

En cas de forte suspicion d'infection par le SARS-CoV-2 avec un test d'amplification des acides nucléiques négatif, un échantillon de sérum apparié pourra être prélevé. On peut utiliser un prélèvement réalisé en phase aiguë et un en phase de convalescence 2-4 semaines plus tard pour rechercher une séroconversion ou une augmentation des titres d'anticorps.(123)

✓ Echantillons post-mortem :

Si la personne est cliniquement suspect COVID-19 et décédé avant la confirmation virologique, un écouvillonnage post-mortem doit être envisager, ou une biopsie à l'aiguille ou des prélèvements de tissus à partir de l'autopsie, y compris des tissus pulmonaires pour des analyses anatomopathologiques et microbiologiques ultérieures.(123) (124).

Le dépistage peut s'effectuer sur différents types de prélèvement, néanmoins, l'écouvillonnage oro- et nasopharyngé à l'aide d'un écouvillon velouteux est à privilégier. Il important que les professionnels effectuant les tests de dépistages doivent être expérimentés car la fiabilité du résultat dépend de la qualité du spécimen biologique. Il est préférable de réaliser les prélèvements dans un délai de deux à sept jours suivant le début des symptômes.(125).

II. Méthodes de diagnostic :

Comme pour toute infection virale, le diagnostic virologique de l'infection à SARS-CoV-2 repose sur deux types d'approches :(126)

➤ L'une directe visant à détecter le virus ou ses composants (ARN et protéines) dans différents échantillons biologiques : dans le cas du SARS-CoV-2, ce sont les techniques de RT-PCR en temps réel qui ont d'abord été utilisées pour identifier la présence du génome viral, plus récemment, d'autres tests directs détectant le génome (tests moléculaires) ou les protéines (tests antigéniques) du virus sont utilisés.

➤ L'autre indirecte reposant sur la mise en évidence d'une réponse immunitaire humorale(anticorps) générée par l'hôte au cours de l'infection à Covid-19.

1. Diagnostic direct de l'infection à SARS-COV-2 :

1.1 Détection du génome viral par la technique de PCR (Polymerase Chain Reaction) :

C'est une technique de détection et de quantification d'ARN messager hautement spécifique et couramment utilisée, elle permet de détecter la présence de SARS-CoV-2 dans un échantillon biologique. Le test RT-PCR en temps réel utilise des colorants fluorescents pour permettre aux scientifiques de voir les résultats presque immédiatement.(127). Le protocole de cette technique repose sur l'amplification des gènes conservés du SARS-CoV-2, le test est dit positif lors de la détection du gène ORF1b et/ou la détection des gènes N et E. La spécificité est de 100%, cependant elle demande entre 3 à 6h pour obtenir le résultat, sans compter le délai pour l'acheminement du prélèvement et la durée de l'étape d'extraction de l'ARN viral. Malgré sa grande spécificité, cette technique peut manquer de sensibilité, pour l'augmenter, certains auteurs recommandent d'utiliser deux types de prélèvements respiratoires hauts (écouvillonnage nasopharyngé et oro-pharyngé acheminés dans le même milieu de transport virologique) ou de privilégier les prélèvements respiratoires profonds. D'autres recommandent de rechercher l'ARN viral sur plusieurs sites différents comme dans les selles et le sang.(128).

1.2 Détection directe des antigènes viraux :

La détection d'antigènes viraux peut être utile dans les enquêtes de masse ou pour les situations urgentes. Ce test est spécifique mais peu sensible, se fait sur un prélèvement nasopharyngé au laboratoire vu la nature du prélèvement. (129). Il est actuellement possible d'utiliser des tests de diagnostic rapide visant à détecter des antigènes de SARS-CoV-2 par immunochromatographie.

L'interprétation de la réaction (antigène-anticorps) est visuelle (figure 24) ou se fait grâce à un analyseur assurant une lecture plus objective. Le résultat est prêt au bout de quinze minutes. Ces tests peuvent être utilisées autant que tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) par des non biologistes ou comme des tests de diagnostic rapide (TDR) au sein des laboratoires de biologie médicale.(126). Une PCR est nécessaire si le test est négatif.

Ces tests rapides détectant les antigènes viraux contribuent à élargir l'accès aux tests et réduisent les délais de diagnostic grâce à leurs facilité d'utilisation et la rapidité d'obtention des résultats permettant ainsi un dépistage décentralisé des patients qui présentent des symptômes précoces.(130)



Figure 24: Illustration d'un test immunochromatographique (COVID19 Speed-Antigen Test de la Société Biospeedia). (126).

Le prélèvement est déposé dans la cupule S située au bas de la figure. La ligne C correspond au contrôle de bon fonctionnement du test ; son absence est synonyme d'un test invalide. La ligne T (test) correspond à la détection de la protéine N du virus SARS-CoV-2. Le test présenté à gauche montre une réactivité négative. Le test présenté au centre indique une réactivité faiblement positive. Le test présenté à droite révèle une réactivité positive.

1.3 Culture du virus :

La majorité des virus émergents (virus Ebola, virus Zika, virus Chikungunya...) sont difficilement cultivables, par contre, le SARS-CoV-2 est plus au moins facile à cultiver sur des lignées cellulaires dont la lignée continue Vero E6, issue de reins de singe vert, c'est la lignée la plus utilisée (Figure 25). Le SARS-CoV-2 est un virus hautement pathogène, de ce fait, il doit être cultivé impérativement dans des conditions de confinement. La culture du virus sert essentiellement à isoler les nouveaux variants de SARS-CoV-2, c'est un marqueur de substitution de l'infectiosité mais elle est réalisée essentiellement à des fins de recherche dans des laboratoires spécialisés et peut ne pas être aussi sensible que la PCR.(126) (131)

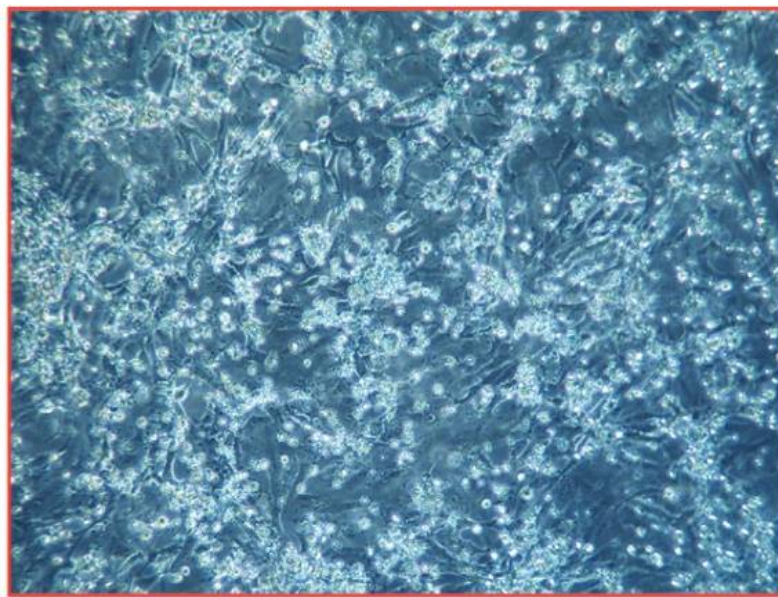


Figure 25: Effet cytopathogène du virus SARS-CoV-2. (126).

Les cellules Vero E6 arrondies et réfringentes, observées 24 heures post-infection, sont en voie de lyse sous l'effet de l'infection virale (grossissement 200x).

2. Diagnostic indirect de l'infection À SARS-COV-2 :

Il consiste à mettre en évidence une réponse humorale chez les sujets infectés par le SARS-CoV-2 par des techniques sérologiques. Trois types de tests sont disponibles, Ils repèrent les anticorps dirigés contre la protéine S et/ou la protéine N.(126)

2.1 Les tests reposant sur une méthode immuno-enzymatique :

Ils permettent d'examiner un nombre élevé de sérums, certains d'entre eux détectent différents isotypes d'anticorps (IgM, IgA, IgG) et d'autres, uniquement les IgG; ils peuvent être adaptables sur des automates d'analyses.(126)

2.2 Les tests rapides par immunochromatographie :

Ils repèrent les Ac de type IgM et IgG apparaissant à J5 et J10 du début des symptômes. Ils peuvent être négatifs s'ils sont pratiqués précocement. Leur intérêt est de détecter les patients immunisés non pas vérifier la guérison. Ces tests sont faciles d'utilisation et ne requièrent pas d'équipement particulier fournissant ainsi un résultat endéans la demi-heure, ce qui présente un intérêt non négligeable dans la prise en charge des suspicions de COVID-19 en milieu hospitalier.(129) (132).

2.3 Les tests de séroneutralisation du virus infectieux ou de pseudo particules virales capables d'entrer dans des cellules sensibles sans s'y répliquer :

Ces tets sont essentiellement dédiés à la recherche, notamment dans la perspective d'étudier les réponses humorales aux candidats vaccins.(126)

Ces tests ne sont pas destinés au diagnostic en phase aigüe, les anticorps IgG et IgM peuvent être détectés 1 à 3 semaines après l'exposition et leurs taux de séroconversion augmentent rapidement au cours des deux premières semaines. Effectivement, Les IgM anti-SARS-Cov-2 ne sont détectées qu'à partir de la deuxième semaine après le début des symptômes et persistent un temps variable non encore déterminé avec précision (un à deux mois voire plus), alors que les IgG anti-SARS-Cov-2 sont détectables un peu plus tardivement et persistent pendant une période de temps encore inconnue, d'où les nombreux faux négatifs en phase très précoce de l'infection. Dans le cas des patients suspects avec RT-PCR négative arrivés à un stade évolué de l'infection, la présence d'IgM spécifiques dans le sérum ou une augmentation du taux des IgG ≥ 4 sur deux prélèvements à 15 jours d'intervalle peuvent être utilisés dans le diagnostic. Néanmoins, en raison de réactions croisées avec d'autres coronavirus la détection des IgG peut manquer de spécificité et ne permet pas de déterminer si une personne est contagieuse ou à quel point l'immunité développée est protectrice. Actuellement, l'OMS ne recommande pas l'utilisation des tests de détection rapide d'anticorps, par contre encourage la poursuite des travaux visant à établir leur utilité dans la surveillance des malades et les études épidémiologiques surtout dans les zones à forte diffusion du virus afin de cerner la situation épidémiologique. (133) (134).

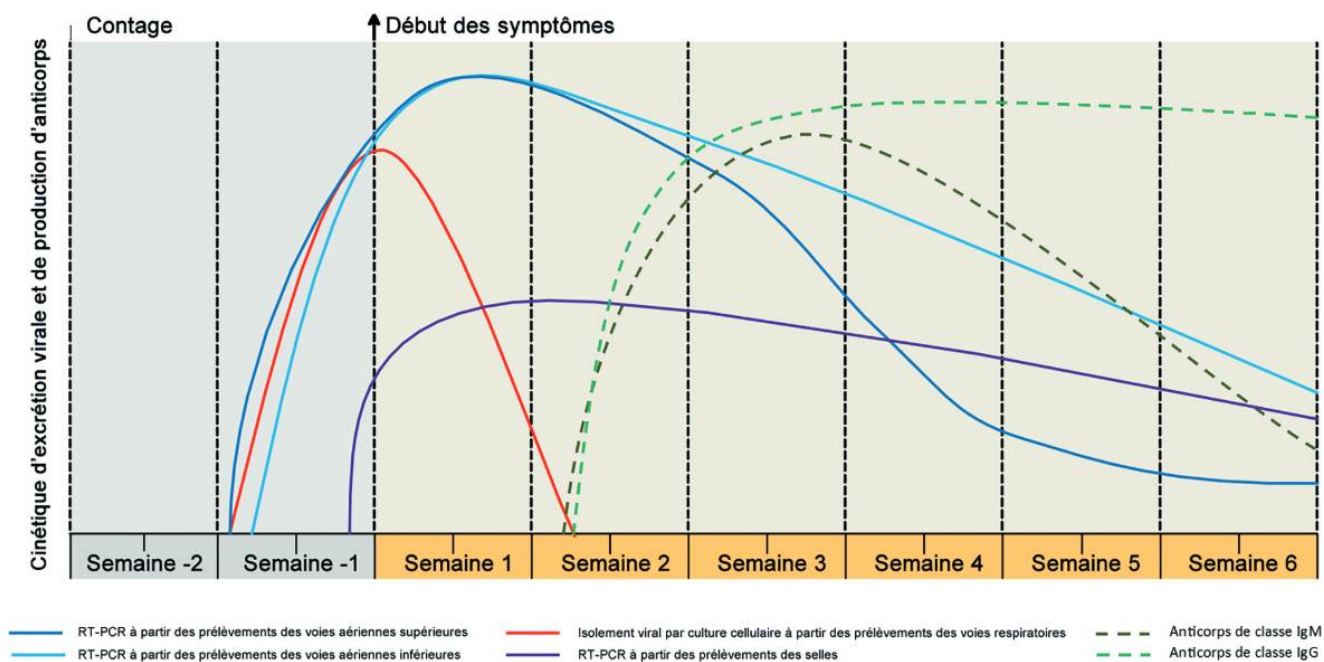


Figure 26: Cinétique d'ensemble des marqueurs du diagnostic virologique de l'infection symptomatique à virus SARS-CoV-2 en fonction du temps (en semaines).(126)



Partie pratique

Matériels et Méthodes

I. Test rapide d'orientation diagnostique (test Panbio covid 19 Ag rapid) :

1. Type et cadre de l'étude :

Il s'agit d'une étude réalisée au Centre de virologie des maladies infectieuses et tropicales de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat entre le 22 Janvier et le 11 Mars 2021. C'est une étude monocentrique, observationnelle et rétrospective d'une cohorte de 218 patients qui sont confirmés positifs pour le virus SARS-CoV2. Le consentement auprès des patients n'a pas été nécessaire du fait du caractère rétrospectif et observationnel de l'étude.

2. Objectifs :

Le but de cette étude était d'évaluer les performances analytiques (sensibilité et spécificité) du test Panbio dans le diagnostic du SARS-CoV-2 au sein de laboratoire de virologie de l'HMIM.

3. Principe :

Le test rapide Panbio TM COVID-19 Ag contient une bande de membrane pré-enduite d'anticorps anti-SARS-CoV-2 immobilisés sur la ligne de test et un anticorps IgY monoclonal de souris anti-poulet sur la ligne de contrôle. Deux types de conjugués (IgG humaine spécifique au SARS-CoV-2 Ag conjugué d'Or et IgY Poulet conjugué d'Or) se déplacent vers le haut sur la membrane par chromatographie et réagissent respectivement avec l'anticorps anti-SARS-CoV-2 et l'IgY monoclonales anti-poulet pré-enduit. Pour un résultat positif, l'IgG humaine spécifique au conjugué SARS-CoV-2 Ag et l'anticorps anti-SARS-CoV-2 formeront une ligne de test dans la fenêtre de résultat. Ni la ligne de test ni la ligne de contrôle ne sont visibles dans la fenêtre de résultat avant l'application de l'échantillon du patient. Une ligne de contrôle visible est requise

pour indiquer qu'un résultat de test est valide.

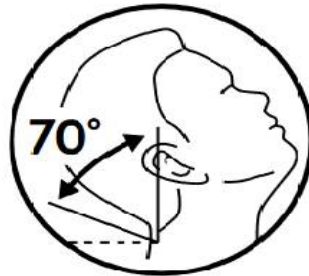
4. Critère d'inclusion :

Tous les prélèvements des patients ayant une RT-PCR COVID-19 positive sont inclus.

5. Prélèvements :

Écouvillon nasopharyngé :

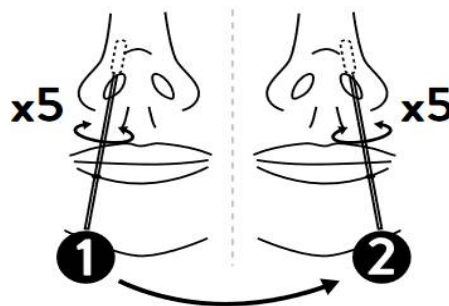
✓ Incliner légèrement la tête du patient vers l'arrière d'environ 45-70 degré pour redresser le passage de l'avant du nez.



✓ Insérez l'écouvillon avec une tige flexible dans la narine parallèlement au palais.

✓ L'écouvillon doit atteindre une profondeur égale à la distance entre les narines et l'ouverture externe de l'oreille.

✓ Frottez et roulez doucement l'écouvillon, 3 à 4 fois. Laisser l'écouvillon en place pendant plusieurs secondes pour absorber les sécrétions.



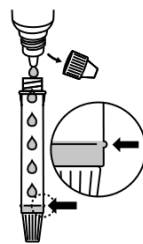
✓ Retirez lentement l'écouvillon tout en le faisant tourner et insérez le dans le tube d'extraction.

✓ Faites tourbillonner la pointe de l'écouvillon dans le fluide tampon à l'intérieur du tube d'extraction, en poussant dans la paroi du tube d'extraction au moins cinq fois, puis faites sortir l'écouvillon en pressant le tube d'extraction avec vos doigts.

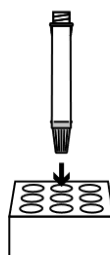
✓ Cassez l'écouvillon au point de rupture et fermez le capuchon du tube d'extraction.

6. Réalisation :

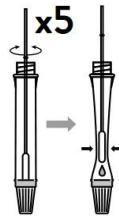
✓ Tenez le flacon de tampon verticalement et remplissez le tube d'extraction de liquide tampon jusqu'à ce qu'il s'écoule jusqu'à la ligne de remplissage du tube d'extraction (300 μ l).



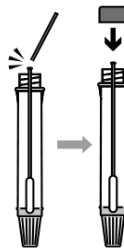
✓ Placez le tube d'extraction dans le support de tubes.



✓ Insérez l'échantillon sur écouvillon dans le tube d'extraction. Faites tourbillonner la pointe de l'écouvillon dans le liquide tampon à l'intérieur du tube d'extraction, en poussant dans la paroi du tube d'extraction au moins cinq fois, puis faites sortir l'écouvillon en pressant le tube d'extraction avec vos doigts.



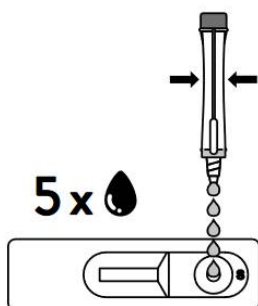
✓ Cassez l'écouvillon au point de rupture et fermez le capuchon du tube d'extraction.



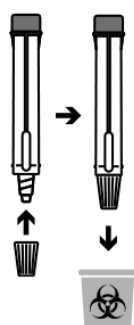
✓ Ouvrez le capuchon de la buse à goutte au bas du tube d'extraction.



✓ Distribuer verticalement 5 gouttes d'échantillons extraits dans le puits d'échantillon (S) de l'appareil. Ne manipulez pas et ne déplacez pas le dispositif de test tant que le test n'est pas terminé et prêt pour la lecture.



✓ Fermez la buse et jetez le tube d'extraction contenant l'écouvillon usagé conformément à vos réglementations locales et au protocole d'élimination des déchets biologiques dangereux.



✓ Démarrez la minuterie. Lire le résultat à 15 minutes. Ne lisez pas les résultats après 20 minutes.



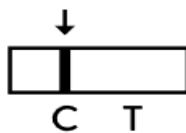
- ✓ Éliminez l'appareil usagé conformément aux réglementations locales et au protocole d'élimination des déchets biologiques.



7. Interprétation de résultat :

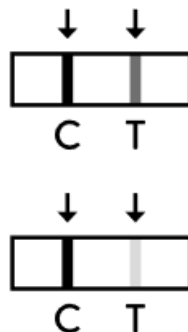
- ✓ Résultat négatif :

La présence de seulement la ligne de contrôle (C) et aucune ligne de test (T) dans la fenêtre de résultat indique un résultat négatif.



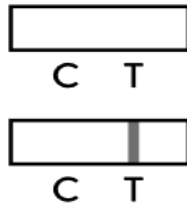
- ✓ Résultat positif :

La présence de la ligne de test (T) et de la ligne de contrôle (C) dans la fenêtre de résultat, quelle que soit la ligne qui apparaît en premier, indique un résultat positif. La présence d'une ligne de test (T), aussi faible soit-elle, indique un résultat positif.



✓ Résultat invalide :

Si la ligne de contrôle (C) n'est pas visible dans la fenêtre de résultat après l'exécution du test, le résultat est considéré comme invalide. Les instructions n'ont peut-être pas été suivies correctement.



II. Résultats :

Détermination des performances analytiques du test Panbio dans le diagnostic du SARS-CoV-2

1. Définition :

✓ La sensibilité :

La sensibilité mesure la fréquence à laquelle un test génère correctement un résultat positif pour les personnes atteintes de la maladie pour laquelle le test est testé (également connu sous le nom de taux de « vrai positif »). Un test très sensible signalera presque toutes les personnes atteintes de la maladie et ne générera pas beaucoup de résultats faussement négatifs.

$$Se = [Vp / (Vp + Fn)] \times 100$$

✓ La spécificité :

La spécificité mesure la capacité d'un test à générer correctement un résultat négatif pour les personnes qui n'ont pas la condition pour laquelle le test est testé (également connu sous le nom de taux de « vrai négatif »). Un test de

haute spécificité exclura correctement presque tous ceux qui n'ont pas la maladie et ne générera pas beaucoup de résultats faussement positifs.

$$Sp = [Vn / (Vn + Fp)] \times 100$$

✓ La valeur prédictive de test positif :

La valeur prédictive positive est la probabilité que les sujets ayant un test de dépistage positif soient réellement atteints de la maladie.

$$VPP = [Vp / (Vp + Fp)] \times 100$$

✓ La valeur prédictive de test négatif :

La valeur prédictive négative est la probabilité que les sujets ayant un test de dépistage négatif n'aient vraiment pas la maladie.

$$VPN = [Vn / (Vn + Fn)] \times 100$$

2. Résultats :

Les caractéristiques de performance du test Panbio™ COVID-19 Ag ont été évaluées par rapport à la RT-PCR, considérée comme la référence absolue pour la détection du SRAS-CoV-2.

✓ Parmi les 34 prélèvements naso-pharyngés dont le test Panbio a été positif, 4 se sont révélés négatifs par RT-PCR, ce qui nous a permis de déduire 88,23 % comme valeur prédictive positif (VPP) pour le test Panbio utilisé dans notre étude.

✓ Parmi les 184 prélèvements naso-pharyngés dont le test Panbio a été négatif, 37 se sont révélés positifs par RT-PCR, ce qui nous a permis de déduire 79,98% comme valeur prédictive négatif (VPN) pour le test Panbio utilisé dans notre étude.

✓ La sensibilité du test Panbio était de 44,77%. Le test est autant plus sensible que la charge virale est élevée c'est-à-dire au cours des cinq premiers jours de l'infection.

✓ La spécificité du test Panbio était de 97,35%.

Tableau 7: Performance analytiques du test Panbio dans le diagnostic du SARS-CoV-2.

		Test de confirmation (RT-PCR)		
		Positif 67	Négatif 151	
Test de dépistage	Positif 34	Vrai positif 30	Faux positif 4	VPP 88.23%
	Négatif 184	Faux négatif 37	Vrai négatif 147	VPN 79.98%
		Sensibilité 44.77%	Spécificité 97.35%	

III. Discussion

Cette étude dont le but était d'évaluer la performance analytique du test Panbio COVID-19Ag rapid s'est déroulée au laboratoire de virologie HMIMV-Rabat. Cette évaluation a été faite selon les conditions suivantes :

- Tous les échantillons ont été testés au test Panbio COVID-19Ag rapid.
- Tous les échantillons ont été confirmés par La RT-PCR.
- ❖ Paramètres d'appréciation du test évalué :

Plusieurs études se sont intéressées à l'analyse de la performance du test Panbio COVID-19Ag rapid.

Une étude menée par **David Navarro** au service de microbiologie à l'hôpital clinique universitaire de Valence, en Espagne en Décembre 2020, s'est intéressée au même test étudié dans notre travail. L'étude s'est menée sur 79 échantillons et a montré une sensibilité de 48,1 % et une spécificité de 100%.(135).

Une autre étude menée par **Nancy Bellei** au laboratoire de virologie, division des maladies infectieuses, à São Paulo, Brésil, dont le but était similaire à celui de notre étude. Le nombre d'échantillon utilisé est de 127. Cette étude a démontré une sensibilité de 84 % et une spécificité de 98 %.(136).

En ce qui concerne notre étude, le test Panbio COVID-19Ag rapid a été utilisé sur 218 échantillons qui ont mené aux résultats suivants :

- ✓ 34 échantillons avec résultats positifs.
- ✓ 184 échantillons avec résultats négatifs.

La sensibilité retrouvée du test était à l'ordre de 44.77%, qui est largement inférieure à celle démontrés dans les études suscitées, et la spécificité était à l'ordre de 97,35%.

La sensibilité et la spécificité montré dans ces études sont inférieurs à celles mentionnées par le fabriquant (sensibilité : 91,4% et spécificité : 99,8%).

Les données de notre étude ont objectivé que la sensibilité était plus élevée quand la charge virale est plus élevée c'est-à-dire au cours des 5 premières jours d'apparition des symptômes, puis diminue progressivement à partir du sixième jour. Une évaluation multicentrique du Panbio™ COVID-19 Rapid, réalisé sur 958 échantillons entre septembre et octobre 2020 a constaté la même chose.(137)

Les valeurs prédictives positive et négative du test Panbio COVID-19Ag rapid dans notre étude étaient respectivement de 88,23% et 79,98%, Ces valeurs sont différentes à celles de l'étude de **David Navarro** où elles étaient à l'ordre de: 100% pour la valeur prédictive positive, et à 93,98% pour la valeur prédictive négative .(135)

Il est indispensable de mentionner que les résultats statistiques disponibles actuellement et ceux qu'on a partagé dans notre étude sont limités. C'est un virus émergent et récent ce qui rend son étude difficile.

IV. Limites

Comme tout travail, la présente étude ne manque pas de biais sans pour autant impacter la validité des résultats. Les deux principales limites sont le nombre limité d'échantillons utilisés ainsi que la courte durée de l'étude, d'où la nécessité de confirmer ces résultats dans une étude plus large et avec une cohorte plus importante de la population générale.

En ce qui concerne nos tests évalués, un résultat négatif n'exclue pas l'infection. On peut avoir un résultat faussement négatif également si le prélèvement se fait tardivement au-delà du 5ème jour du début des symptômes.

Il est indispensable, pour la bonne performance du test, de respecter les instructions relatives à sa procédure et à son interprétation afin d'éviter les résultats invalides.

Le résultat du test ne définit pas le diagnostic clinique. Il doit être évalué conjointement avec d'autres données cliniques disponibles pour le médecin.



Les infections virales respiratoires aiguës sont les principales causes de morbidité et de mortalité, d'où l'importance de leurs diagnostics pour la bonne prise en charge du patient, en particulier dans la perspective d'un bon usage des antibiotiques. Les manifestations cliniques de ces infections sont très variées, il est difficile de faire le diagnostic en se basant exclusivement sur la clinique. La disponibilité de tests de proximité tels que les TROD permet au médecin de faire le diagnostic en temps réel.

Notre projet était une étude transversale rétrospective allant du 22 Janvier au 11 Mars 2021 dans le laboratoire de virologie HMIMV-Rabat. Elle a concerné 218 patients, son objectif principal était d'évaluer la performance analytique (sensibilité et spécificité) du test rapide Panbio TM COVID-19 Ag dans le diagnostic du SARS-CoV-2 utilisés dans les conditions de laboratoire de recherche.

Les résultats de cette étude ont montré que le test rapide Panbio TM COVID-19 Ag se caractérise d'une sensibilité de 44,77%, d'une spécificité de 97,35%, d'une valeur prédictive positive de 88,23 % et d'une valeur prédictive négative de 79,98%.

En comparaison avec les autres techniques, notamment moléculaire, ce test présente une spécificité élevée mais une sensibilité plus au moins modeste. Ce qui fait de lui principalement un test de dépistage et donc un résultat négatif ne permet pas d'exclure le diagnostic.

C'est un test d'orientation, un résultat positif doit être confirmé par une démarche médicale cohérente se basant principalement sur la clinique.



Recommendations

Le test rapide Panbio TM COVID-19 Ag se caractérise par la rapidité d'obtention du résultat et la facilité d'utilisation, ainsi qu'une bonne spécificité. Il peut être utilisé en orientation diagnostique pour les personnes symptomatiques ainsi que pour les personnels soignants et les personnels d'hébergement collectifs présentant des symptômes mais sans signes de gravité, il peut même être utile dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques.

Cependant un résultat négatif n'exclut pas l'infection, surtout chez des patients symptomatiques ou ayant des raisons objectives de penser avoir été exposé au virus, ce qui impose un contrôle par un test plus sensible.

Il est par conséquent indispensable de continuer la recherche pour mettre en place des tests plus performants en termes de sensibilité.



Résumé

Titre : Place du test Panbio **COVID-19Ag rapid** dans le diagnostic du SARS cov 2 (Etude rétrospective au laboratoire de virologie de l'H.M.I.M.V)

Auteur : Rim CHERKAOUI MAKNASSI

Encadrant : Pr RACHID ABI

Mots clés : Dépistage- Performance- Evaluation-SARS cov2-Virus

Patients et méthodes : C'est une étude rétrospective réalisée au sein du laboratoire de virologie de l'HMIMV du 2021.

C'était une étude monocentrique, observationnelle et rétrospective d'une cohorte de 218 patients qui sont confirmés positifs pour le virus SARS-CoV2.

Résultats : Les résultats de cette étude ont montré que le test rapide Panbio TM COVID-19 Ag se caractérise d'une sensibilité de 44,77%, d'une spécificité de 97,35%, d'une valeur prédictive positive de 88,23 % et d'une valeur prédictive négative de 79,98%.

On a conclu d'après les résultats que c'est un test de dépistage dont la sensibilité est plus au moins modeste, un résultat négatif n'exclut pas l'infection, ce qui impose un contrôle par un test plus sensible.

Summary

Title: Place of the Panbio COVID-19Ag rapid test in the diagnosis of SARS cov 2 (retrospective study in the virology laboratory of the H.M.I.M.V)

Author: Rim CHERKAOUI MAKNASSI

Supervisor: Pr RACHID ABI

Keywords: Screening- Performance- Evaluation-SARS cov2-Virus

Patients and methods: This is a retrospective study carried out in the virology laboratory of the HMIMV from 2021.

This was a single-center, observational and retrospective study of a cohort of 218 patients who are confirmed positive for the SARS-CoV2 virus.

Results: The results of this study showed that the Panbio TM COVID-19 Ag rapid test is characterized by a sensitivity of 44.77%, a specificity of 97.35%, a positive predictive value of 88, 23% and a negative predictive value of 79.98%.

It was concluded from the results that this is a screening test with more or less modest sensitivity, a negative result does not exclude infection, which requires monitoring with a more sensitive test.

ملخص

العنوان: الأداء التحليلي للاختبار التشخيصي السريع بانبيو في الكشف عن الإصابة بفيروس كورونا (دراسة رجعية في مختبر علم الفيروسات في المستشفى العسكري بالرباط)

المؤلف: ريم الشراوي المكناسي

المشرف: الاستاد رشيد عابي

الكلمات الأساسية: الفرز - الأداء - التقييم - كوفيد - فيروس

المرضى والطرق: دراسة رجعية في مختبر علم الفيروسات في المستشفى العسكري بالرباط

لقد كانت دراسة رجعية قائمة على الملاحظة لمجموعة من 218 مريض تم التأكد من إصابتهم بفيروس كورونا

النتائج: أوضحت النتائج ان الاختبار التشخيصي السريع بانبيو يتميز بحساسية 44.77 في المئة ونوعية 97.35 في

المئة وقيمة تنبؤية إيجابية 88.23 في المئة وقيمة تنبؤية سلبية 79.98 في المئة

استخلصنا من النتائج انه اختبار فحص يتميز بحساسية متواضعة الى حد ما، وبالتالي فالنتيجة السلبية لا تستبعد

الإصابة بالعدوى، لهذا لابد من التأكد عن طريق اختبار أكثر حساسية



Bibliographie

- [1] Calderaro A, De Conto F, Buttrini M, Piccolo G, Montecchini S, Maccari C, et al. Human respiratory viruses, including SARS-CoV-2, circulating in the winter season 2019–2020 in Parma, Northern Italy. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021;102:79–84.
- [2] Mackie PL. The classification of viruses infecting the respiratory tract. *Paediatr Respir Rev*. 2003;4(2):84–90.
- [3] Lennette EH. Maladies a Virus Des Voies Respiratoires: Vaccins Et Agents Antiviraux. *Bull World Health Organ*. 1981;59(5):677–98.
- [4] Messacar K, Modlin JF, Abzug MJ. Introduction to Picornaviridae [Internet]. Fifth Edit. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Elsevier Inc.; 2018. 1200-1201.e1 p.
- [5] Kim H, Kim K, Kwon T, Kim DW, Kim SS, Kim YJ. Secondary structure conservation of the stem-loop IV sub-domain of internal ribosomal entry sites in human rhinovirus clinical isolates. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2015;41:21–8.
- [6] Oliveira MA, Zhao R, Lee WM, Kremer MJ, Minor I, Rueckert RR, et al. The structure of human rhinovirus 16. *Structure*. 1993;1(1):51–68.
- [7] Ding J, Smith AD, Geisler SC, Ma X, Arnold GF, Arnold E. Crystal structure of a human rhinovirus that displays part of the HIV-1 V3 loop and induces neutralizing antibodies against HIV-1. *Structure*. 2002;10(7):999–1011.

- [8] Bartlett N, Bochkov YA. Rhinovirus structure , replication , and classification [Internet]. Rhinovirus Infections. Elsevier Inc.; 2019. 1–24 p.
- [9] Vandini S, Biagi C, Fischer M, Lanari M. Impact of rhinovirus infections in children. Viruses. 2019;11(6):1–13.
- [10] Huraux.J-M; Jean-Claude Nicolas HA. Traité De Virologie. 2003. 699 pages.
- [11] G Billaud BL. Rhinovirus : principal agent des infections des voies aériennes supérieures. 2004;271–80.
- [12] Cox DW, Le Souëf PN. Rhinovirus and the developing lung. Paediatr Respir Rev. 2014;15(3):268–74.
- [13] Cordey S, Schibler M, Kaiser L. Rhinovirus : diversité clinique et génomique. 2008;12(5):361–73.
- [14] To KKW, Yip CCY, Yuen KY. Rhinovirus – From bench to bedside. J Formos Med Assoc [Internet]. 2017;116(7):496–504.
- [15] Ronald B. Turner W-ML. Clinical Virology, third Edition Chapitre 46: Rhinovirus. 2009;1063–82.
- [16] McLean G, Girkin J, Solari R. Emerging therapeutic approaches [Internet]. Rhinovirus Infections: Rethinking the Impact on Human Health and Disease. Elsevier Inc.; 2019. 239–263 p.
- [17] Dutch RE. Virion Structure and Genome Organization. 2008;52–7.

- [18] Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. Paramyxoviruses. Fenner White's Med Virol. 2017;(M):367–82.
- [19] Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus - A comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol. 2013;45(3):331–79.
- [20] Chanock R, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA): Isolation, properties and characterization. Am J Epidemiol. 1957;66(3):281–90.
- [21] Rna G, Gao Y, Cao D, Pawnikar S, Salazar A, Miao Y, et al. Article Structure of the Human Respiratory Syncytial Virus M2-1 Protein in Complex with a Short Positive-Sense ll Article Structure of the Human Respiratory Syncytial Virus M2-1 Protein in Complex with a Short Positive-Sense Gene-End RNA. 2020;979–90.
- [22] Duhamel F, Guillois B. de I ' infection piratoire syncytial. 1999;217–24.
- [23] Payne S. Families Paramyxoviridae and Pneumoviridae. 2017;173–81.
- [24] Freymuth F. Virus syncytial respiratoire et virus para-influenza humains: Épidémiologie. EMC - Pédiatr. 2004;1(1):2–11.
- [25] Freymuth F, Brouard J, Vabret A, Petitjean J. Le virus respiratoire syncytial : importance en pathologie, méthodes diagnostiques, traitement et prévention. :23–9.

- [26] Seck N, Basse I, Keïta Y, Boiro D, Thiam L, Ndongo AA, et al. Bronchiolitis in tropical environment. *J Pediatr Pueric* [Internet]. 2018;31(5):241–6.
- [27] Robinson J. La prévention des infections par le virus respiratoire syncytial. *Paediatr Child Health*. 2011;16(8):489–90.
- [28] Caballero MT, Polack FP, Stein RT. Bronquiolite viral em neonatos jovens: novas perspectivas para manejo e tratamento. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2017;93(xx):75–83.
- [29] Aujard Y, Bedu A. Traitement des infections à virus respiratoire syncytial (VRS) de l'enfant. *Med Mal Infect*. 1992;22(SUPPL. 6):88–92.
- [30] Barbarot N, Rouxel C, Bousser J, Courte A, Débarre M, Godard A, et al. Un syndrome de détresse respiratoire aiguë secondaire à une pneumonie à VRS (virus respiratoire syncytial) chez une adulte immunocompétente : intérêt de la ribavirine par voie intraveineuse et de la corticothérapie systémique. *Anesthésie & Réanimation* [Internet]. 2016;2(1):57–61.
- [31] France Feuillet, Manuel Rosa-Calatrava GB. Le métapneumovirus humain, le point dix années après sa découverte. Caractéristiques génomiques, virologiques et avancées thérapeutiques. 2011;235–50.
- [32] Freymuth F, Vabret A, Legrand L, Dina J, Gouarin S. Métapneumovirus humain Human metapneumovirus. 2009;57:133–41.

- [33] DEGROOT R. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. 2001;719–24.
- [34] Rigal E, Bonnemaison E, Marchand S, Labarthe F, Maurage C. épidémiologie et description clinique des métapneumovirus humain chez infections a l ' enfant Epidemiological and clinical description of human. 2010;26–33.
- [35] Sanaa Uddin MT. Human Metapneumovirus. 2020.
- [36] Shafagati N, Williams J. Human metapneumovirus - what we know now [version 1; peer review: 2. 2018;
- [37] Wang F, Zhao LQ, Zhu RN, Deng J, Sun Y, Ding YX, et al. Parainfluenza virus types 1, 2, and 3 in pediatric patients with acute respiratory infections in Beijing during 2004 to 2012. Chin Med J (Engl). 2015;128(20):2726–30.
- [38] Liu WK, Chen DH, Tan WP, Qiu SY, Xu D, Zhang L, et al. Paramyxoviruses respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and human metapneumovirus infection in pediatric hospitalized patients and climate correlation in a subtropical region of southern China: a 7-year survey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(12):2355–64.
- [39] BRES C. RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUSAND PARAINFLUENZA VIRUS. English J. 2011;344(25):1917–28.
- [40] Freymuth F, Vabret A, Dina J, Cuvillon-Nimal D, Lubin C, Vaudecrane A, et al. Les virus des bronchiolites aiguës. Arch Pediatr. 2010;17(8):1192–201.

- [41] Branche AR, Falsey AR. Parainfluenza Virus Infection. 2016;1(212):538–54.
- [42] Dambo M, Aherfi S, Ninove L, Zandotti C, Scola B La. Épidémiologie des infections à coronavirus NL63 : à propos d ’ une série de 64 patients Épidémiologie des Coronavirus 229E dans les infections respiratoires Infections par le virus parainfluenza 4 : une série de 84 patients positifs S . pneumoniae chez des. 2020;50:161–2.
- [43] De FFP. Virus respiratoire syncytial et virus para-influenza humains : clinique Human Respiratory Syncytial Virus and Parainfluenza Virus : clinical aspects. 2004;1:18–27.
- [44] Welte M-A. Parainfluenza virus humains. :1–3.
- [45] Ellis JA. Bovine Parainfluenza-3 Virus. Vet Clin NA Food Anim Pract [Internet]. 2010;26(3):575–93.
- [46] Stewart-jones GBE, Chuang G, Xu K, Zhou T, Acharya P. Structure-based design of a quadrivalent fusion glycoprotein vaccine for human parainfluenza. 2018;115(48):12265–70.
- [47] Fenner’s. orthomyxoviridae. 2011;353–70.
- [48] Webster R. INFLUENZA VIRUSES (ORTHOMYXOVIRIDAE). 1999. p. 824–9.
- [49] Beby-Defaux A, Giraudeau G, Bouguermouh S, Agius G. La grippe humaine: Aspects virologiques, épidémiologie et diagnostic virologique. Med Mal Infect. 2003;33(3):134–42.

- [50] Oxford, J. S., et Hockley DJ. Chapter 15: Orthomyxoviridae. Perspectives in Medical Virology,. 1987;213–32.
- [51] Elhefnawi M, Sherif FF. Accurate classification and hemagglutinin amino acid signatures for influenza A virus host-origin association and subtyping. Virology [Internet]. 2014;449:328–38.
- [52] Alexander DJ. Orthomyxoviridae - avian influenza. Poult Dis. 2008;317–32.
- [53] Payne S. Family Orthomyxoviridae. Viruses. 2017;197–208.
- [54] Krammer, F., Smith, G. J. D., Fouchier, R. A. M., Peiris, M., Kedzierska, K., Doherty PC. Influenza. Nature Reviews Disease Primers. 2018.
- [55] Souty C, Amoros P, Falchi A, Capai L, Bonmarin I, van der Werf S, Masse S, Turbelin C, Rossignol L, Vilcu AM, Lévy-Bruhl D, Lina B, Minodier L, Dorléans Y, Guerrisi C, Hanslik T BT. Influenza epidemics observed in primary care from 1984 to 2017 in France A decrease in epidemic size over time. 2018. p. 148–57.
- [56] Vabret A, Dina J, Cuvillon-nimal D, Nguyen E, Gouarin S, Petitjean J, et al. `re La grippe saisonnie Seasonal flu. 2010;58:51–7.
- [57] Weil-Olivier C. La grippe de l ' enfant au quotidien Influenza in children on a day-to-day basis. 2005;18:414–9.
- [58] Berthélémy S. Prévention et traitement de la grippe. Actual Pharm [Internet]. 2015;54(542):36–9.

- [59] Launay O, Lina B. Influenza. 2020;3–5.
- [60] Zimmerli S, Mühlemann K, Berne C-. La prévention de la grippe aujourd ' hui. 2001;(39):2071–6.
- [61] Glezen WP. Prévention de la grippe chez les enfants. 2000;1037–8.
- [62] Amarelle L, Lecuona E, Sznajder JI. Tratamiento antigripal: fármacos actualmente utilizados y nuevos agentes en desarrollo. Arch Bronconeumol [Internet]. 2016;(xx):03–6.
- [63] Dodge MJ, Macneil KM, Tessier TM, Weinberg JB, Mymryk JS. Emerging antiviral therapeutics for human adenovirus infection : Recent developments and novel strategies. Antiviral Res [Internet]. 2021;188(December 2020):105034.
- [64] S. R. PATTYN* J. P. DELVILLE avec la collaboration technique de J. PEEL et A. GANTOIS. Contribution à l'étude des adénovirus à Elisabethville. 1959. p. 01–16.
- [65] Feghoul L, Le J. Les infections à adénovirus. RFL Rev Francoph des Lab [Internet]. 2012;2012(447):63–71.
- [66] Lion T, Lion T. Adenovirus Infections in Immunocompetent and Immunocompromised Patients. 2014;27(3).
- [67] Liebert MA, Rux JJ, Burnett RM. Adenovirus Structure. Human Gene Therapy. 2004;1176(December):1167–76.
- [68] Bakkouri M El. Structure des adénovirus. 2008;12(4):275–89.

- [69] Glavina J, Román EA, Espada R, Prat-gay G De, Chemes LB, Sánchez IE, et al. Interplay between sequence , structure and linear motifs in the adenovirus E1A hub protein. *Virology* [Internet]. 2018;525(May):117–31.
- [70] Iii JPL, Kajon AE. Adenovirus : Epidemiology , Global Spread of Novel Serotypes , and Advances in Treatment and Prevention. 2016;1(212):586–602.
- [71] Ison MG. Adenovirus infections in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2006;43(3):331–9.
- [72] Joseph P. Lynch, III, M.D., 1Michael Fishbein, M.D., 2and Marcela Echavarria PD. Adénovirus. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2011;494–511.
- [73] Chen S, Tian X. Vaccine development for human mastadenovirus. 2018;10(Suppl 19):2280–94.
- [74] Hoeben RC, Uil TG. Adenovirus DNA replication. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5(3).
- [75] Lion T. Adenovirus persistence , reactivation , and clinical management. 2019;1–12.
- [76] Cook JKA. Coronaviridae. *Poult Dis*. 2008;340–9.
- [77] Pfefferle S, Schöpf J, Kögl M, Friedel CC, Müller MA, Carbajo-Lozoya J, et al. The SARS-Coronavirus-host interactome: Identification of cyclophilins as target for pan-Coronavirus inhibitors. *PLoS Pathog*. 2011;7(10).

- [78] Enjuanes L. CORONAVIRUS REPLICATION AND REVERSE GENETICS. 2005;PREFACE.
- [79] Kahn JS, McIntosh K. History and Recent Advances in Coronavirus Discovery. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(11 SUPPL.):223–7.
- [80] Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. Coronavirus humains (HCoV) Human coronaviruses. 2009;57:149–60.
- [81] Baghchechi M, Jaipaul N, Jacob SE. International Journal of Women ' s Dermatology The rise and evolution of COVID-19. *Int J Women's Dermatology* [Internet]. 2020;6(4):248–54.
- [82] Kenneth McIntosh M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020;2019:1–27.
- [83] Ucbg I, Barranger E, Belkacemi Y, Bonnefoi H, Bidard F, Ceugnart L, et al. COVID-19 et personnes suivies pour un cancer du sein : recommandations françaises pour la pratique clinique de Nice-St Paul de Vence, en collaboration avec le Collège Nationale des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), la Société d'Imagerie de l. *Bull Cancer* [Internet]. 2020;
- [84] Jie Cui 1 FL and Z-LS 1. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2018;34.
- [85] Juckel D, Dubuisson J, Belouzard S. Les coronavirus, ennemis incertains. *Médecine/Sciences*. 2020;36(6–7):633–41.

- [86] Bonnin A, De C. Caractérisation de la protéine S du coronavirus humain To cite this version: HAL Id: tel-02275786 CARACTÉRISATION DE LA PROTÉINE S DU CORONAVIRUS HUMAIN 229E. 2019;
- [87] Lai MMC. Coronavirus: Organization, replication and expression of genome. *Annu Rev Microbiol.* 1990;44:303–33.
- [88] C.Pallier. Identification d'un nouveau coronavirus humain. 2004;323.
- [89] Hillen HS, Kokic G, Farnung L, Dienemann C, Tegunov D, Cramer P. Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase. *Nature* [Internet]. 2020;584(7819):154–6.
- [90] Peng Q, Peng R, Yuan B, Zhao J, Wang M, Wang X, et al. Structural and Biochemical Characterization of the nsp12-nsp7-nsp8 Core Polymerase Complex from SARS-CoV-2. *Cell Rep* [Internet]. 2020;31(11):107774 (02).
- [91] Liu DX, Liang JQ, Fung TS. Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1. *Ref Modul Life Sci.* 2020;43:1–13.
- [92] BERCKER C. ETUDE DES CORONAVIRUS DU FURET DOMESTIQUE (MUSTELA PUTORIUS FURO) EN FRANCE ET EN BELGIQUE : ELEMENTS D ' EPIDEMIOLOGIE ET. 2020;09.
- [93] Giuseppe Gerna,* Giulia Campanini, Francesca Rovida EP, Antonella Sarasini, Antonietta Marchi and FB. Genetic Variability of Human Coronavirus OC43-, 229E-, and NL63-Like Strains and Their Association With Lower Respiratory Tract Infections of Hospitalized Infants and Immunocompromised Patients. 2006;938–949.

- [94] Gehanno JF, Bonneterre V, Andujar P, Pairon JC, Paris C, Petit A, et al. Evidences for a possible airborne transmission of SARS-CoV-2 in the COVID-19 crisis. Arch des Mal Prof l'Environnement [Internet]. 2020;81(4):306–15.
- [95] Tahiri Joutei Hassani R, Sandali O. The novel coronavirus Covid-19: What are the ophthalmic risks? J Fr Ophtalmol. 2020;43(4):291–3.
- [96] Gagneur A, Dirson E, Audebert S, Vallet S, Quillien MCL, Baron R, et al. Vertical transmission of human coronavirus. Prospective pilot study. Pathol Biol. 2007;55(10):525–30.
- [97] Bleibtreu A, Bertine M, Bertin C, Houhou-Fidouh N, Visseaux B. Focus on Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Med Mal Infect [Internet]. 2020;50(3):243–51.
- [98] Olaf Müller, FlorianNeuhann, OR. Epidemiology and control of COVID-19. 2020;670–4.
- [99] ABDERRAHIMKERKOUCH. ANALYSE SPATIALE DE L'EPIDEMIE COVID19 : CAS DU MAROC. 2021;01.
- [100] Coronavirus Update (Live) [Internet]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- [101] Jamaï Amir I, Lebar Z, yahyaoui G, Mahmoud M. Covid-19: virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. Option/Bio. 2020;31(619–620):15–20.

- [102] Farasani A. Genetic analysis of the 2019 coronavirus pandemic with from real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction. Saudi J Biol Sci [Internet]. 2021;28(1):911–6.
- [103] Flis-Richard H, Verdonk F. Neurological complications of COVID-19. Prat en Anesth Reanim [Internet]. 2020;24(4):186–9.
- [104] Plaçais L, Richier Q. COVID-19: Clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the heart of the pandemic. Rev Med Interne. 2020;41(5):308–18.
- [105] Yu Y, Liu Y, Luo F, Tu W, Zhan D, Yu G, et al. COVID-19 Asymptomatic Infection Estimation. 2020;1–23.
- [106] Gornet J, Minh MLT, Leleu F, Hassid D. Que doivent savoir les chirurgiens à propos des troubles digestifs et des anomalies paracliniques induits par le COVID 19 ? &. J Chir (Paris) [Internet]. 2020;157(3):S52–9.
- [107] Wang Z, Fu Y, Guo Z, Li J, Li J, Cheng H, et al. Biochemical society transactions: Transmission and prevention of SARS-CoV-2. 2020;48(5):2307–61.
- [108] Organisation Mondiale de la Santé. Transmission du SARS-CoV-2 – Implications pour les précautions visant à prévenir l ’ infection. 2020;(11):1–11.

- [109] Num VX, Septembre V. Mise au point , distribution et approvisionnement des vaccins Ce que j ’ ai appris en tant que conseiller en vaccination pendant la pandémie de. 2020;XLII.
- [110] Lancet Commission on COVID-19 Vaccines and Therapeutics Task Force Members. Operation Warp Speed: implications for global vaccine security. Lancet Glob Heal [Internet]. 2021;(21):1–5.
- [111] Daniel Susilo, Teguh Dwi Putranto CJSN. Performance of Indonesian Ministry of Health in Overcoming Hoax About Vaccination Amid the COVID-19 Pandemic on Social Media. 2021;5(1):151–166.
- [112] Biesmans F, Dubois D. S ’ informer sur le coronavirus et la vaccination. 2021;20–5.
- [113] je m’informe sur le vaccin [Internet]. Available from: <https://www.liqahcorona.ma/fr/page-je-minforme-sur-le-vaccin#210>
- [114] Boubacar T, BAKANA T, Gladys, Samira N, Samira H. Mise au Point COVID-19 : THERAPEUTIC MANAGEMENT . 2020;30–8.
- [115] Felsenstein S, Herbert JA, Mcnamara PS, Hedrich CM. COVID-19 : Immunology and treatment options. Clin Immunol [Internet]. 2020;215(April):108448.
- [116] Zou L, Dai L, Xingyu Z, Zhaohui Z, Zhentao Z. Hydroxychloroquine and chloroquine: a potential and controversial treatment for COVID-19. 2020;765–72.

- [117] Ferner RE, Aronson Jeffrey K. Remdesivir in covid-19A drug with potential—don't waste time on uncontrolled observations. 2020;02.
- [118] Hospitalized P, Coronavirus W. OBSERVATIONS : BRIEF RESEARCH REPORTS Pharmacokinetics of Lopinavir and Ritonavir in Patients. 2020;2019:2019–21.
- [119] Li G, Clercq E De. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2020;19(March):19–20.
- [120] Oldenburg CE, Doan T. Azithromycin for severe COVID-19 Circulating ACE2 : a novel biomarker of cardiovascular risk. Lancet [Internet]. 2020;396(10256):936–7.
- [121] Yuan M, Xu X, Xia D, Tao Z, Yin W, Tan W. EFFECTS OF CORTICOSTEROID TREATMENT FOR NON-SEVERE COVID-19 PNEUMONIA : A PROPENSITY SCORE-BASED ANALYSIS Coronaviruses are a large family of viruses that cause illness Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) an expert consensus statemen. 2020;54(5):638–43.
- [122] Bouscambert M, Lemaitre N, Allix-Le Guen S, Merens A, Lina B, Lina G. Fiche : Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé de COVID-19 Version 5 6 avril 2020 Recommandations de la SFM à destination des laboratoires des Etablissements de Santé et des Hôpitaux militaires ainsi que des Laboratoires de. 2020;33(0):02.
- [123] Organisation Mondiale de la Santé. Tests diagnostiques pour le dépistage du SARS-CoV-2. 2020;1:1–22.

- [124] Zribi M, Kammoun J, Benamar W, Dhouib H, Hammami Z, Maatoug ETS. GESTION DES CORPS DE PATIENTS DECEDES EN MILIEU HOSPITALIER DANS LE CONTEXTE DE LA PANDEMIE COVID-19 MANAGEMENT OF PATIENTS ' BODY DIED IN HOSPITAL IN THE CONTEXT OF THE PANDEMIC COVID-19. 2020;8–12.
- [125] Fontaine G, Tremblay P. La maladie à coronavirus (COVID-19) : portrait des connaissances actuelles. 2020;1:13–9.
- [126] Pozzetto B, Delolme M, Rigail J, Bourlet T, Pillet S. Les tests de diagnostic virologique de la Covid-19. 2021;17–28.
- [127] Comparing DC-, Waller J V, Tucker A, Lin KK, Diaz MJ, Henry TS, et al. Diagnostic Tools for Coronavirus Disease (COVID-19): Comparing CT and RT-PCR Viral Nucleic Acid Testing. 2020;(October):834–8.
- [128] Lamia T, Salma M, Habiba N, Mohamed J, Naila H, Lamia F, et al. Diagnostic virologique de l ' infection par le SARS-CoV-2 SARS-CoV-2 infection virological diagnosis. 2020;98(04):304–8.
- [129] Abdelmalek R. Covid-19, chroniques d'une pandémie annoncée. Tunis Med. 2020;98(4):295–8.
- [130] Organisation Mondiale de la Santé. Détection des antigènes à l ' aide de tests immunologiques rapides pour le diagnostic de l ' infection à SARS-CoV-2. 2020;1–11.
- [131] Santé O mondiale de la. Critères pour lever l ' isolement des patients atteints de. Who. 2020;5:17–21.

- [132] Disease C, Mondiale O, Covid- L, Disease C. Coronavirus et COVID-19 : le point sur une pandémie galopante. 2019;(1):218–25.
- [133] Des T, Biologiques M. Intérêt et limites de la sérologie covid-19 chez l’homme. 2020;1–3.
- [134] Mhalla S, Naija H, Hannachi N, Karray-hakim H. Mise au point Diagnostic virologique de l’infection par le SARS-CoV-2 SARS-CoV-2 infection virological diagnosis. 2020;(April):304–8.
- [135] Torres I, Poujois S, Albert E, Colomina J, Navarro D. Evaluation of a rapid antigen test (PanbioTM COVID-19 Ag rapid test device) for SARS-CoV-2 detection in asymptomatic close contacts of COVID-19 patients. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2021;27(4):636.e1-636.e4.
- [136] Klinger Soares Faíco-Filho, Francisco Estivallet Finamor Júnior, Luiz Vinícius Leão Moreira, Paulo Ricardo Gessolo Lins, Alberto Fernando Oliveira Justo NB. Evaluation of the PanbioTM COVID-19 Ag Rapid Test at an Emergency Room in a Hospital in São Paulo, Brazil. Angew Chemie Int Ed 6(11), 951–952. 2021;1–13.
- [137] Merino-amador P, Muñoz-gallego I, González- P. Multicenter evaluation of the PanbioTM COVID-19 Rapid Antigen-Detection Test for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. 2020;1–19.



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 وشرعي 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: 380

سنة : 2021

الأداء التحليلي للاختبار التشخيصي السريع بانبيو في الكشف عن الإصابة بفيروس كورونا (دراسة رجعية في مختبر علم الفيروسات في المستشفى العسكري بالرباط)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرفه

السيدة ريم الشرقاوي المكناسي

المزادة يوم 10 غشت 1993 بسلا

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الفرز؛ الأداء؛ التقييم؛ كوفيد؛ فيروس

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيد رشيد عابي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة