



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Larbi Tébessi- Tébessa-

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : **Biologie Appliquée**



Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de MASTER

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Option : Microbiologie Appliquée

Thème :

**CORONAVIRUS ÉMERGENT SARS-CoV-2 ET
SYNDROME RESPIRATOIRE AIGÛE SEVERE :
STRATÉGIES DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE ET
PRÉVENTION**

Présenter par

MERZOUGUI Ikram et SEHAILIA Ayah

Date de soutenance :

15/06/2022

Membre de jury :

Dr.ZWAWI Nassim
Dr. MENASRIA Taha
Dr. BOUKOUCHA Mourad

MAA Univ. Tébessa
MCA Univ. Tébessa
MCA Univ. Tébessa

Président
Examinateur
Rapporteur

Année universitaire : 2021-2022

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

REMERCIEMENT

Avant tout, nous remercions ALLAH tout puissant, de nous avoir accordé la force, le courage, la réalisation de ce travail.

*Nos remerciements les plus sincères vont à
Notre maître et président de thèse*

Docteur BOUKOUCHA Mourad,

Nos vifs remerciements pour votre compétence, votre encadrement ont toujours suscité mon profond respect.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Nous adressons nos sincères remerciements à tous les enseignants de la faculté de Science naturel et de la vie –département de Biologie appliquée- qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences et leur générosité nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.

En fin, nous remercions tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, ont contribué à la réussite de ce travail et que nous n'avons pas pu tous les citer.

DEDICACE

*Je dédie humblement ce travail
du fond de mon cœur et avec l'intensité de mes émotions.
A une personne qui m'a entouré d'amour et qui fait tout pour ma
réussite*

A Toi MAMAN.

A mon PERE q'allah bénisse ton âme

A mon cher et unique frère Imad

A mes sœurs Bouthaina et Aya

qui m'ont toujours soutenu

A mon chère binome Ayah Sehaïlia pour sa gentillesse et son soutien

A mes proches amies : Meryam Lemouhi et Soulef khalfallah



DEDICACE

Je dédie ce modeste travail

A ma très chère mère :

*Aucun dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et
mon considération pour les sacrifices qu'elle m'a consenti pour mon
instruction et mon bien être*

*A mon très cher père qui m'a toujours encouragé et soutenu durant
toutes les années d'études*

A mon Cher frère Anwar, Qu'il repose en paix

*A mon chère binome **Ikam Merzougui** avec qui j'ai partagé cette
expérience*

*A mon ami docteur **Mesbahi Malak***

*A mes copines ; **Sawsan, Taima, Sundus,***

A tous ceux qui sont participé à mon réussite



Résumé :

Le syndrome respiratoire aigu sévère ,officiellement nommé COVID-19 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).L'agent causale est un virus émergent, désigné par Le Comité International de la taxonomie des virus (ICTV) comme *SARS-CoV-2*.Ce dernier est considéré le septième coronavirus humain (HCoV) responsable de la pandémie actuelle qui a eu comme point de départ la ville de Wuhan en Chine. La morbidité et la mortalité lié à cette pathologie infectieuse a suscité l'inquiétude de tout le système mondiale de la santé et à sa tête l'OMS.Pour faire face à la propagation du *SARS-CoV-2* dans la population, et assurer des soins et une prise en charge à temps des malades de très nombreuses stratégies de prévention ont été mises en places, avec des approches non spécifiques (individuelles et organisationnelle dans la population) et spécifiques essentiellement vaccinales. Pour réussir ces stratégies de préventions et de luttes contre cette pathologie infectieuse virale émergente des outils de diagnostic biologiques ont été développés et mises sur le marché : la PCR en temps réel après transcription inverse (RT-PCR) est le test de référence de dépistage du *SARS-CoV-2* et le diagnostic précoce chez les patients Suspects. À ce dernier test biologique beaucoup de techniques rapides pour le dépistage en masse des malades et des sujets contacts ont été proposés (Test antigéniques) .Enfin des méthodes immunologiques pour suivre l'évolution de la maladie et assuré une surveillance épidémiologique dans la population ont été utilisés. Les différentes stratégies de prévention et les moyens de diagnostic biologiques ont contribué au ralentissement de la propagation du *SARS-CoV-2* marqué par les chiffres bas des nouveaux cas et de mortalités, et laisse espérer à son éradication dans le futur proche.

Mots clés : COVID-19, SARS-CoV-2, stratégies de diagnostic, prévention.

Abstract

Severe acute respiratory syndrome, officially named COVID-19 by the World Health Organization (WHO). The causative agent is an emerging virus, referred to by the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) as SARS-CoV-2. The latter is considered the seventh human coronavirus (HCoV) responsible for the current pandemic which originated in the city of Wuhan in China. The morbidity and mortality linked to this infectious pathology has aroused the concern of the entire global health system, led by the WHO. To deal with the spread of SARS-CoV-2 in the population, and to ensure care and timely management of patients a large number of prevention strategies have been put in place, with non-specific approaches (individual and organizational in the population) and specific, essentially vaccination. To succeed in these prevention and control strategies against this emerging viral infectious pathology, biological diagnostic tools have been developed and marketed: real-time PCR after reverse transcription (RT-PCR) is the reference test for detecting SARS-CoV-2 and early diagnosis in suspected patients. At this last biological test, many rapid techniques for the mass screening of patients and contact subjects have been proposed (antigenic tests). Finally, immunological methods to follow the evolution of the disease and ensure epidemiological surveillance in the population have been used. The various prevention strategies and biological diagnostic means have contributed to slowing the spread of SARS-CoV-2 marked by low numbers of new cases and deaths, and gives hope for its eradication in the near future.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, diagnosis strategies, prevention.

ملخص

متلازمة الجهاز التنفسي الحادة الوخيمة ، التي سميت رسميًا بـ كوفيد-19 من قبل منظمة الصحة العالمية (WHO). العامل المسبب هو فيروس ناشئ ، يشار إليه من قبل اللجنة الدولية لتصنيف الفيروسات (ICTV) باسم سارس-كوف-2 . هذا الأخير هو يعتبر الفيروس التاجي البشري السابع (HCoV) المسؤول عن الوباء الحالي الذي نشأ في مدينة ووهان في الصين. لقد أثارت معدلات الاعتلال والوفيات المرتبطة بهذا المرض المعدي قلق النظام الصحي العالمي بأكمله ، بقيادة منظمة الصحة العالمية. للتعامل مع انتشار فيروس SARS-CoV-2 بين السكان ، ولضمان الرعاية والإدارة في الوقت المناسب للمرضى تم وضع عدد كبير من استراتيجيات الوقاية ، مع مناهج غير محددة (فردية وتنظيمية في السكان) ومحددة ، بشكل أساسي التطعيم. للنجاح في استراتيجيات الوقاية والسيطرة هذه ضد هذه الأمراض المعدية الفيروسية الناشئة ، تم تطوير أدوات التشخيص البيولوجي وتسويقها: PCR في الوقت الحقيقي بعد النسخ العكسي (RT-PCR) هو الاختبار المرجعي للكشف عن ، سارس-كوف-2 والتشخيص المبكر في المرضى المشتبه بهم. في هذا الاختبار البيولوجي الأخير ، تم اقتراح العديد من التقنيات السريعة للفحص الجماعي للمرضى والأشخاص المخالطين (اختبارات المستضدات) ، وأخيرًا ، تم استخدام طرق مناعية لمتابعة تطور المرض وضمان المراقبة الوبائية في السكان. ساهمت استراتيجيات الوقاية المختلفة ووسائل التشخيص البيولوجي في إبطاء انتشار فيروس سارس-كوف-2 الذي تميز بانخفاض عدد الحالات والوفيات الجديدة ، وهو يعطي الأمل في القضاء عليه في المستقبل القريب.

الكلمات المفتاحية: كوفيد-19 ، سارس-كوف-2 ، استراتيجيات التشخيص ، وقائية .

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
01	Les différents variants qui sont apparus depuis fin 2020	18
02	les vaccins anti COVID-19 approuvés ou utilisés dans le monde.	33- 34

Liste des figures

Figure	Titre	Page
01	Chronologie des cinq pandémies virales dès 1918	06
02	Chronologie de la pandémie Covid-19.	07
03	Classification de la famille des <i>Coronaviridae</i>	08
04	Phylogénie des différents genres des <i>Coronavirinae</i>	09
05	Structure de Spike protéine	11
06	Représentation de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule, principalement le pneumocyte de type 2, et de son cycle de réplication	12
07	Répartition mondiale des cas confirmés de Covid-19	15
08	Situation épidémiologique de COVID-19 en Algérie	15
09	Forme clinique de la COVID-19	20
10	physiopathologie de l'atteinte alvéolaire pulmonaire	21
11	Coupe sagittale des voies aériennes supérieures illustrant les modalités de réalisation d'un prélèvement rhino-pharyngé avec un écouvillon	23
12	Reverse transcription-polymerase chain reaction	24
13	Test ELISA détectant les anticorps (A) ou les antigènes (B)	26
14	Latéral flow immunoassay pour la détection des anticorps	27
15	Différents types de masques	29
16	Mesures préventives individuelles, dans la population et organisationnel.	35

Liste des abréviations

% : Pourcentage

ACE2 : Angiotensine Conversion Enzyme 2.

ADN : Acide Désoxyribonucléique .

ARN : Acide Ribonucléique.

CD : Domaine Connecteur.

CH : Hélice Central.

CSG : Coronaviridae Studay Group.

COVID -19 : Maladie à coronavirse 2019

COV : Coronavirus

nCoV : nouveau coronavirus

ELISA : Enzyme Linked Immunosobent Assay .

EPE : Euipeement de protection personnel

FP : Peptide de Fusion..

H1N1 : l'Hémagglutinine de type 1et la Neuraminidase de type 1.

H2N2 : l'Hémagglutinine de type 2et la Neuraminidase de type 2.

HR1 : Répétition Heptade 1.

H.CoV : Coronavirus Humain

ICTV : Comité International de Taxonomie des Virus .

IgM : Immuglobulines M.

IgG : Immuglobulines G.

MERS-CoV : Syndrome Respiratoire du Moyen –Orient Coronavirus.

nm : Nanomètre

NSP : Nucléocapside Spike Protéine.

NTD : N-Terminal Domaine

OMS : Organisation mondiale de la santé

RT-PCR : : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

SARS-CoV-2 : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère Coronavirus 2

TDR : Test de Diagnostic Rapide

TM : Domaine Transmembranaire.

VOI : Varints of interest.

VOC : Varints of Concern .

VUM : Varints Under Monitoring .

Table des Matières

Remerciement et dédicaces

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction

2

- Chapitre I –

Généralité sur le SARS-CoV-2 et la maladie COVID-19

1. Histoire et classification des Coronavirus	5
1.1. Histoire de Coronavirus humain	5
1.2. Classification des Coronavirus	8
2. Structure et cycle virale du SARS-CoV-2	10
2.1. Spike protéine	10
3. Epidémiologie et formes cliniques de la COVID-19	13
3.1. Epidémiologie	13
3.2. Variants du SARS-CoV-2	16
3.3. Forme cliniques de la COVID-19	19

- Chapitre II -

Stratégie de diagnostic biologique et Prévention du SARS-CoV-2

1. Diagnostic biologique de l'infection à SARS-CoV-2	23
1.1. Tests de diagnostic direct de l'infection à SARS-CoV-2	23
1.1.1. Tests d'amplification des acides nucléiques	23
1.1.2. Test rapide de détection d'antigènes	25
1.2. Tests de diagnostic indirect de l'infection à SARS-CoV-2	25
1.2.1. Test sérologiques de détection des immunoglobulines anti-SARS-CoV-2	25
2. Stratégies de la prévention de l'infection à SARS-CoV-2	28
2.1. Mesures préventives générales non spécifiques	28
2.1.1. Mesures préventives individuelles	28
2.1.2. Mesures préventives organisationnelles	29
2.2. Mesures préventives spécifiques	30
2.2.1. Immunoprévention (Vaccination)	30
Conclusion	37
Références bibliographiques	39

INTRODUCTION

Le syndrome respiratoire aigu sévère, officiellement nommé **COVID-19** par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dont l'agent causale est un virus émergent, désigné par Le Comité International de la taxonomie des virus (ICTV) comme **SARS-CoV-2**. Particule enveloppée et sphérique d'environ 120 nm de diamètre contenant un génome d'ARN simple brin de polarité positive (**Hui et al.,2020 ; Wu et al.,2020**).

Le **SARS-CoV-2** est considéré comme le septième Coronavirus humain (HCoV) ,un groupe qui comprend : deux α -CoVs (HCoV-229E, HCoV- NL63) et cinq β -CoVs (HCoV-OC43, HCoV- HKU1, SARS-CoV , MERS-CoV et SARS-CoV-2(**Abd El-Aziz et Stockand ;2020 ; Fathizadeh et al.,2020**). Après la pandémie de 1918 Grippe Espagnole (H1N1), 1957 Grippe asiatique (H2N2), 1968 Grippe de Hong Kong (H3N2) et la grippe pandémique de 2009 (H1N1) (**Viboud et al.,2016 ; Johnson et Mueller .,2020**), la COVID-19 a été qualifié de pandémie par l'OMS, qui a eu comme point de départ la ville de Wuhan en Chine. Le **SARS-CoV-2** est transmis via des gouttelettes de salive (droplets) lors du contact étroit et non protégé entre les personnes infectées et non infectées en éternuant, en toussant ou en parlant sans se couvrir la bouche et le nez. Les patients symptomatiques et asymptomatiques sont la principale source d'infection (**Gudbjartsson et al., 2020**). Le virus peut également se propager par contact indirect ou Les gouttelettes contenant des virus contaminent les mains, les gens entrent alors en contact avec les muqueuses de la bouche(**Najafi et al.,2020 ; Khodadadi et al.,2020**).

Les manifestations cliniques diffèrent avec l'âge et la présence de facteurs de comorbidité,(maladies cardiovasculaires, le diabète, les maladies respiratoires chroniques,hypertension, cancer), les patients de plus de 60 ans et la présence des facteurs de comorbidité constituent un grand risque pour développer une insuffisance respiratoire et une évolution plus longue de la maladie (**khan et al.,2019**).

Plusieurs variant sont apparues toute au long de cette pandémie (Variant sous surveillance (VUM) ; Variant préoccupants (VOC) ; Variant à suivre (VOI) (**WHO,2021**).Les modifications génétiques observés chez Ces variant affecteront les caractéristiques du virus telles que la transmissibilité, la gravité de la maladie, l'échappement immunitaire, la capacité d'échapper au diagnostic ou au traitement (**WHO,2021**).

Les différentes caractéristiques de la maladie (morbidité et mortalité chez les groupes à risque) et l'apparition des plusieurs types de variants et leur impact sur la propagation de la maladie ont suscité l'inquiétude de tout le système mondiale de la santé et à sa tête l'OMS. Pour faire face à la propagation du **SARS-CoV-2** dans la population, et assurer des soins et une

prise en charge à temps des malades de très nombreuses stratégies de prévention ont été mises en places, avec des approches non spécifiques (individuelles et organisationnelle dans la population) et spécifiques essentiellement vaccinales (**INNFO ,2022 ; CDC, 2021; WHO ,2021 ; Xia et al.,2020**). Pour réussir ces stratégies de préventions et de lutttes contre cette pathologie infectieuse virale émergente des outils de diagnostic biologiques ont été développés et mises sur le marché : la PCR en temps réel après transcription inverse (RT-PCR) est le test de référence de dépistage du *SARS-CoV-2* et le diagnostic précoce chez les patients Suspects (**Carter,2021**). À ce dernier test biologique beaucoup de techniques rapides pour le dépistage en masse des malades et des sujets contacts ont été proposés (Test antigéniques). Enfin des méthodes immunologiques pour suivre l'évolution de la maladie et assuré une surveillance épidémiologique dans la population ont été utilisés(**Carter et al.,2020**) .

Afin d'éclaircir tous les aspects de cette pathologie infectieuse virale émergente (Virus responsable ; maladie infectieuse engendrée ; stratégies de prévention et diagnostic biologique) on a proposé ce travail de fin d'étude avec ces deux grand chapitres :

- **Chapitre I** : Généralités sur le virus SARS-CoV-2 et la maladie COVID-19
- **Chapitre II** : Stratégies de diagnostic biologique et prévention

CHAPITRE I

**Généralités sur le SARS-CoV-2 et la
maladie COVID-19**

1. Histoire et Classification des Coronavirus

1.1. Histoire des Coronavirus humain

Les Premiers rapports de l'homme sur les coronavirus humains proviennent des années 1960 (**Tyrrell et Bynoe ;1965**). Les deux coronavirus humains **HCoV-229E** et **HCoV-OC43** ont été décrits et isolés en 1966 et 1967 respectivement, responsables de rhume et d'infections des voies respiratoires supérieures spontanément résolutive chez les personnes sans maladies aggravantes, peuvent être plus graves chez les nourrissons, les personnes âgées et les immunodéprimés (**McIntosh et al., 1967 ; Tyrrell et al.,1968**).

Fin 2002, une épidémie causée par une espèce de coronavirus inconnu et hautement contagieuse, le syndrome respiratoire aigu sévère (**SARS-CoV**) s'est déclaré dans le sud de la Chine. Il s'agit d'une insuffisance respiratoire aiguë sévère, caractérisée par des lésions du tissu pulmonaire. L'épidémie de **SARS-CoV** s'est propagée à 37 pays (**CDC ,2003**). En conséquence, 8 273 cas enregistrés, 775 (17 %) ont été mortelles (**Drosten et al ., 2003 ; WHO, 2004 ; Ng et al.,2006**). La fin de l'épidémie s'est produite **en juillet 2003**, lorsque l'Organisation mondiale de la santé (**OMS**) a annoncé l'éradication du virus du **SARS** (**Zeilder et Karpinski ; 2020**).

En 2012, un nouveau coronavirus responsable d'un syndrome respiratoire du Moyen-Orient (**MERS-CoV**) est apparu, qui provoque une maladie semblable au **SARS**. Le premier cas signalé le 13 juin 2012 chez un Saoudien de 60 ans, décédé 11 jours après son admission à l'hôpital (**Zaki et al ., 2012**). Le nombre de cas de la maladie a continué d'augmenter. En mai 2014, plus de 570 cas avaient été signalés par l'organisation mondiale de la santé (**OMS**), avec au moins 173 décès (**Pavli et al ., 2014**) . Le **MERS-CoV** a continué de se propager dans tous les pays, et le premier cas de virus en Corée du Sud a été signalé en 20 mai 2015. Le mois suivant, une épidémie dans le pays avec plus d'une centaine de cas confirmés (**Park et al ., 2015**). Selon l'OMS, depuis avril 2012 jusqu'au janvier 2020, 2578 cas d'infection par le **MERS-CoV** confirmés en laboratoire ont été signalés. Le taux de létalité est de 34,4 %, avec 888 décès confirmés, la majorité survenant en Arabie saoudite (2178 cas, dont 810 décès, avec un taux de létalité de 37.2% %) (**WHO, 2021**).

En décembre 2019, une autre épidémie a éclaté à Wuhan, en Chine, causée par un nouveau coronavirus. Initialement la maladie était appelée par la presse (pneumonie de Wuhan) en raison de la région et les symptômes de pneumonie. Les Résultats du séquençage

du génome entier ont montré que l'agent causal est un nouveau coronavirus, le septième membre de la famille des coronavirus infectant les humains (Wu et al., 2020). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a temporairement appelé le nouveau virus 2019 nouveau virus corona (2019- nCoV) le 12 janvier 2020, puis officiellement nommé cette maladie infectieuse coronavirus maladie 2019 (COVID-19), le 12 février 2020, l'International Le Comité sur la taxonomie des virus (ICTV) a officiellement désigné le virus comme *SARS-CoV-2* sur la base de la phylogénie et de la taxonomie (CSGICTV,2020).

Le *SARS-CoV-2* a émergé et évolué pendant quatre mois en Chine et s'est rapidement propagée à d'autres pays du monde en tant que menace mondiale. Le 11 mars 2020, l'OMS a finalement fait l'évaluation et la COVID-19 a été qualifié de pandémie, après 1918 Grippe Espagnole (H1N1), 1957 Grippe asiatique (H2N2), 1968 Grippe de Hong Kong (H3N2) et la grippe pandémique de 2009 (H1N1), qui ont causé 50 millions, 1,5 million, 1 million et 300 000 décès humains, respectivement (Viboud et al.,2016 ; Johnson et Mueller .,2020)(Fig. 01).

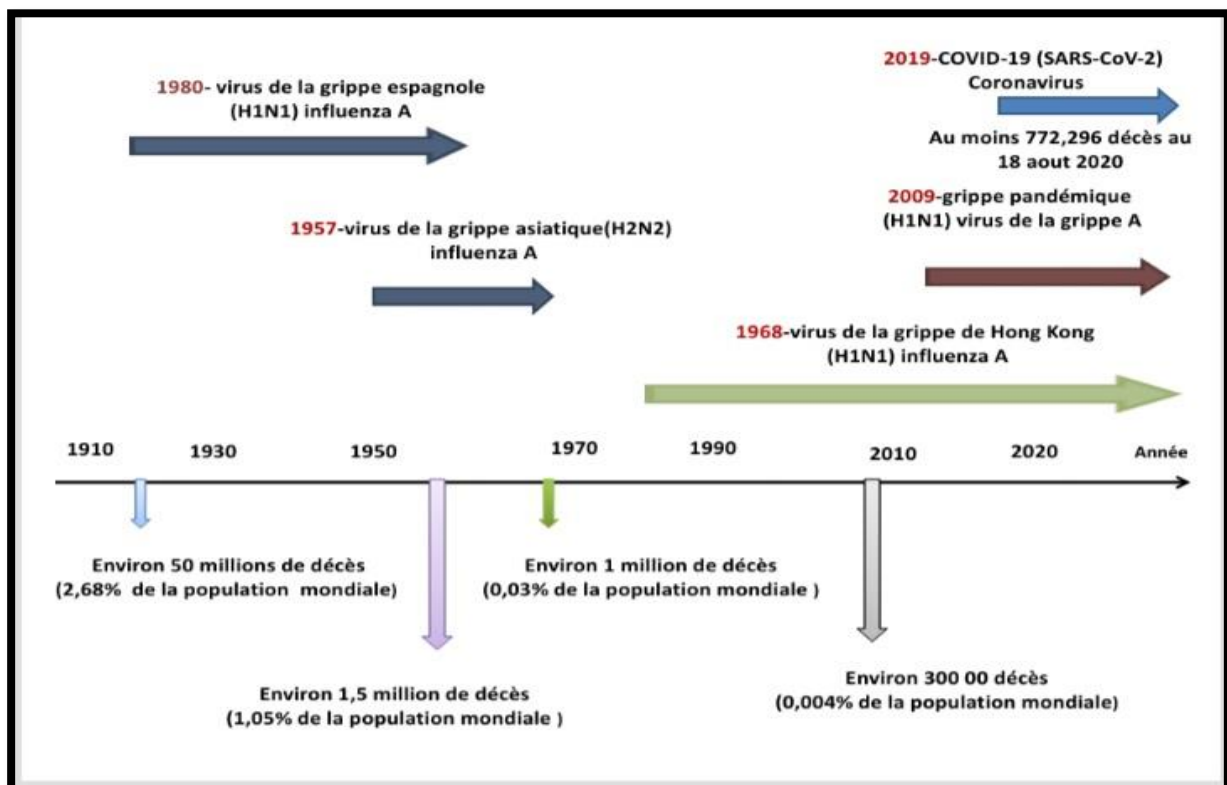


Figure 01. Chronologie des cinq pandémies virales dès 1918(Liu et al., 2020).

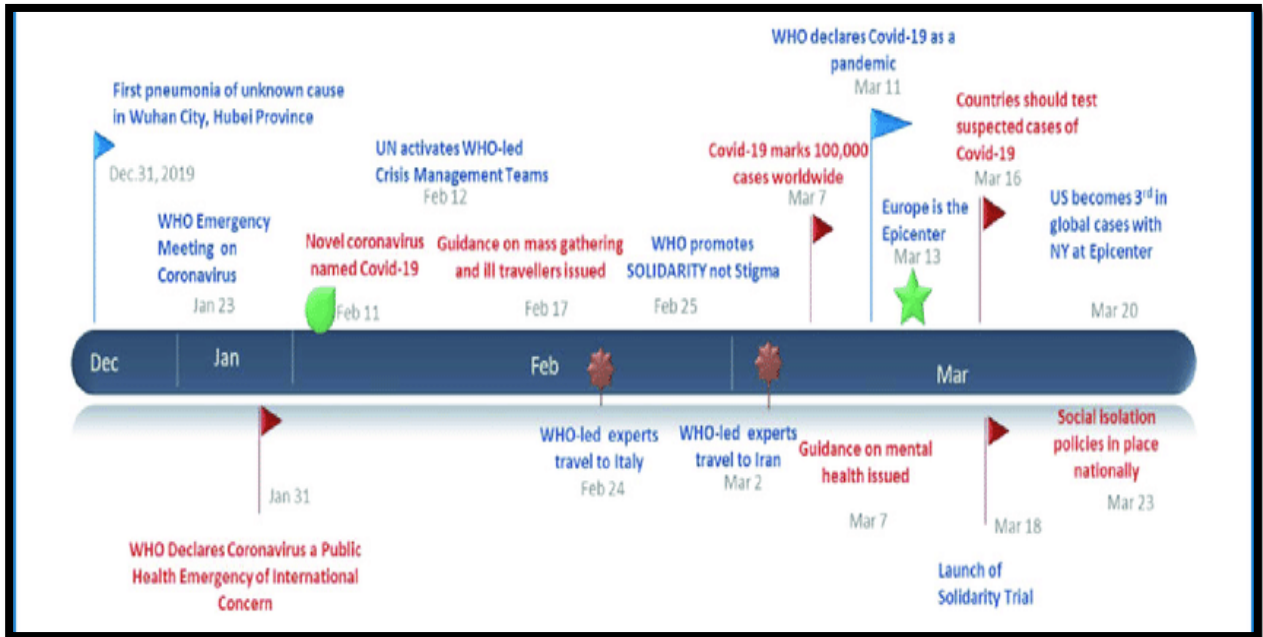


Figure 02. Chronologie de la pandémie COVID-19 (Cyrus et al.,2020).

1.2. Classification des Coronavirus

Initialement, la classification des coronavirus était largement basée sur la réactivité sérologique du Spike protéine. Actuellement basée Sur les caractérisations génotypiques des séquences correspondantes aux protéines répliquatives (3CLpro, NiRAN, RdRp, ZBD et HEL1), cinq domaines essentiels conservés dans tous les virus de l'ordre *Nidovirales*. La classification actuelle des Coronavirus reconnaît 39 espèces, 27 sous-genres, cinq genres et 02 sous-familles qui appartiennent à la famille *Coronaviridae*, sous-ordre *Cornidovirineae*, ordre *Nidovirales* (Stuart et al.,2019)(Fig.01). La classification de la famille *Coronaviridae* développée par le *Coronaviridae* Study Group (CSG), un groupe de travail du Comité international de taxonomie des virus (ICTV). La famille des *Coronaviridae* est composée de quatre genres *Alphacoronavirus* (α -CoV), *Betacoronavirus* (β -CoV), *Gammacoronavirus* (γ -CoV) et les *Deltacoronavirus* (δ -CoV). Les mammifères sont la hôte naturelle des (α -CoV) et (β -CoV), essentiellement les aviaires et quelques mammifères pour (γ -CoVs) et les (δ -CoVs) (Cui et al., 2019)(Fig. 03).

Les coronavirus humains (HCoV) pathogènes connus depuis le milieu des années 1960. A ce jour, ils sont 07 HCoV qui comprennent : deux α -CoVs (HCoV-229E, HCoV-NL63) et cinq β -CoVs (HCoV- OC43, HCoV- HKU1, SARS-CoV , MERS-CoV et SARS-CoV-2)(Chan et al.,2020)

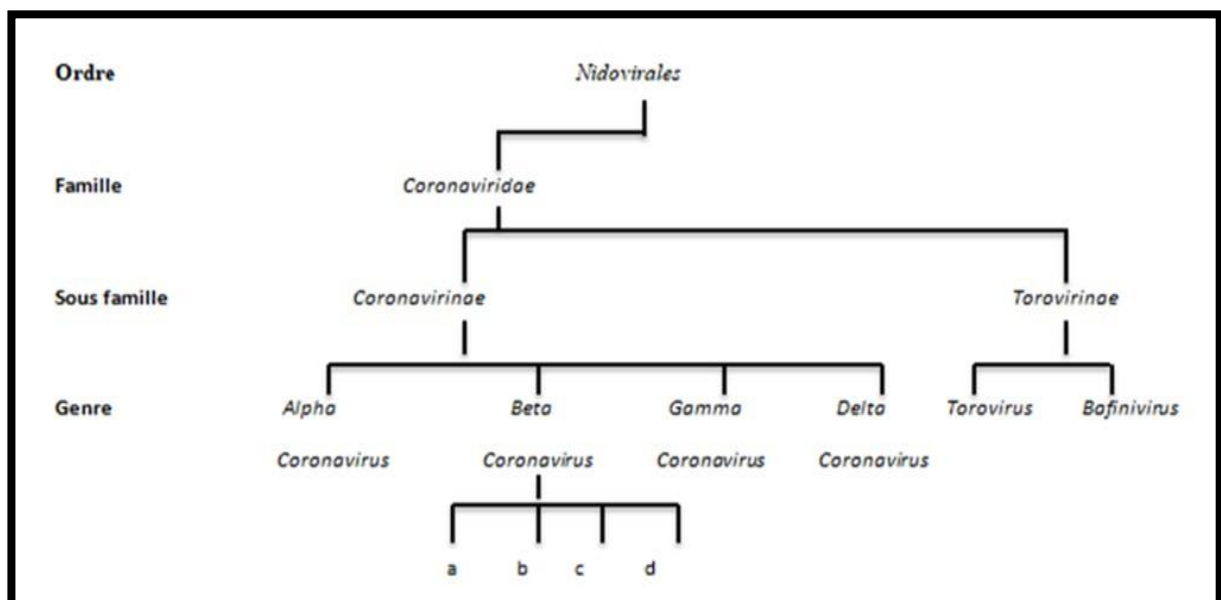


Figure 03. Classification de la famille des *Coronaviridae* (Cui et al., 2019).

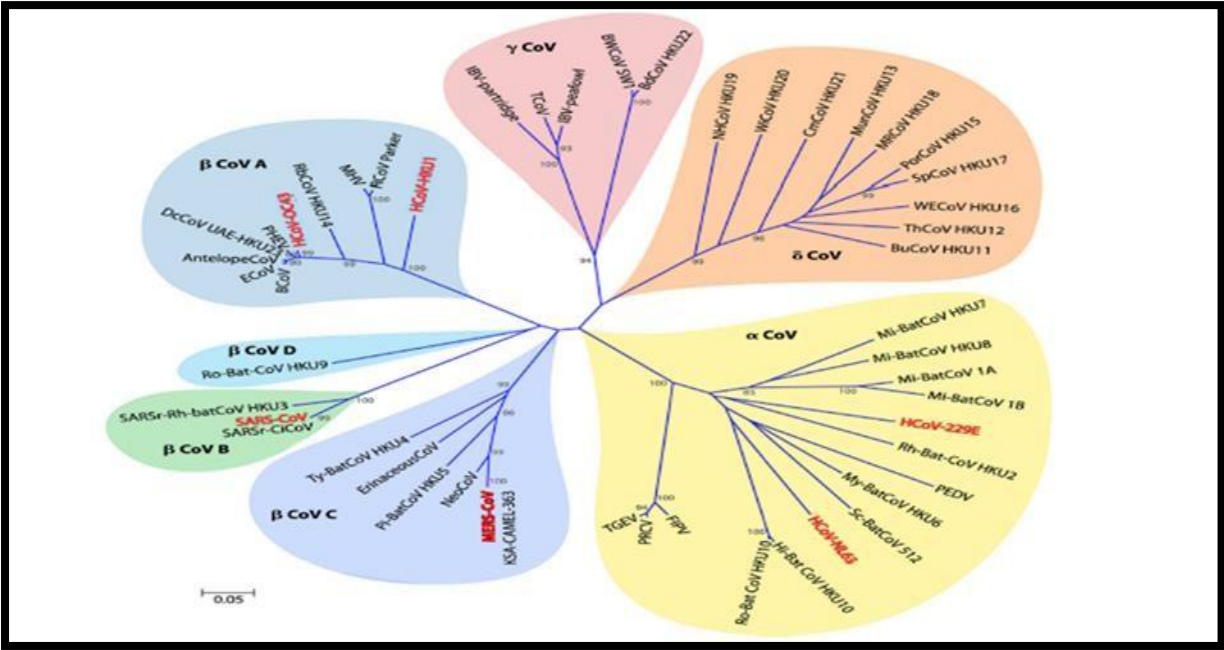


Figure 04. Phylogénie des différents genres des *Coronavirinae*, (Cui et al., 2019).

2. Structure et cycle virale du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est une particule enveloppée et sphérique d'environ 120 nm de diamètre contenant un génome d'ARN simple brin de polarité positive qui est plus gros que n'importe quel autre virus à ARN, la taille du génome du SARS-CoV-2 qui a été séquencé récemment est environ 29,9 ko(Lu et al.,2020). Codant pour quatre protéines structurales, y compris Spike protéine (S), la protéine d'enveloppe (E), protéine membranaire (M) et protéine de nucléocapside (N) et seize protéines non structurales (NSP1–16) qui intervienne dans la réplication virale (Nsp12, RNA polymérase RNA dépendante ; Nsp13 participe au processus de réplication et de transcription). Une étude montre qu'il y a des effets induits par le Nsp sur l'épissage, la traduction, et le trafic de protéines pour inhiber les défenses de l'hôte (Naqvi et al., 2020).

2.1. Spike Glycoprotéine

La pénétration des coronavirus dans les cellules hôtes est médié par une glycoprotéine de pointe **Spike glycoprotéine** (protéine S) (Li et al., 2003; Li et al., 2005; Li, 2016). Ces glycoprotéines de pointe transmembranaires apparente à la surface virale sont indispensables pour l'entrée des coronavirus. La protéine S est composée de deux sous-unités fonctionnelles, sous-unités **S1** et **S2**. La sous-unité S1 se compose de domaine N-terminal (**NTD**) et le domaine de liaison au récepteur (**RBD**). La fonction de la sous-unité S1 est de se lier au récepteur de la cellule hôte. la sous-unité S2 contient le peptide de fusion (**FP**), la répétition heptade 1 (**HR1**), hélice centrale (**CH**), domaine connecteur (**CD**), répétition heptade 2 (**HR2**), domaine transmembranaire (**TM**) et queue cytoplasmique (**CT**). La fonction de la sous-unité S2 est de fusionner les membranes de virus et de cellules hôte (Walls et al., 2020; Wrapp et al., 2020).

Différents types de coronavirus utilisent des domaines spéciaux de sous-unité S1 pour reconnaître les différents récepteurs d'entrée sur la cellule hôte. Dans le cas de SARS-CoV et SARS-CoV-2, pour entrer dans les cellules hôtes, ils reconnaissent le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) sur cellules l'hôte via le domaine de liaison au récepteur (RBD). La protéine S a deux formes structurales, l'état fermé et ouvert (**Fig. 04**). L'état ouvert est nécessaire à la fusion du SARS-CoV-2 et les membranes des cellules hôtes (Walls et al., 2020). Le changement de conformation de la protéine S après liaison au récepteur facilite la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire par la voie

endosomale. Le génome viral est ensuite libéré dans le cytoplasme et traduit en polyprotéines qui peuvent être clivés en petits produits par des protéinases virales. La polymérase transcrit une série d'ARNm par transcription discontinue. Les ARNm sont finalement traduits en protéines structurales virales. Les protéines S, E et M, et la protéine N est combinée avec l'ARN génomique à brin positif pour former une nucléoprotéine complexe. Les protéines structurales et le complexe nucléoprotéique sont assemblés avec l'enveloppe virale. Les particules virales nouvellement assemblées sont ensuite libérées de la cellule infectée(**Fig.05**)

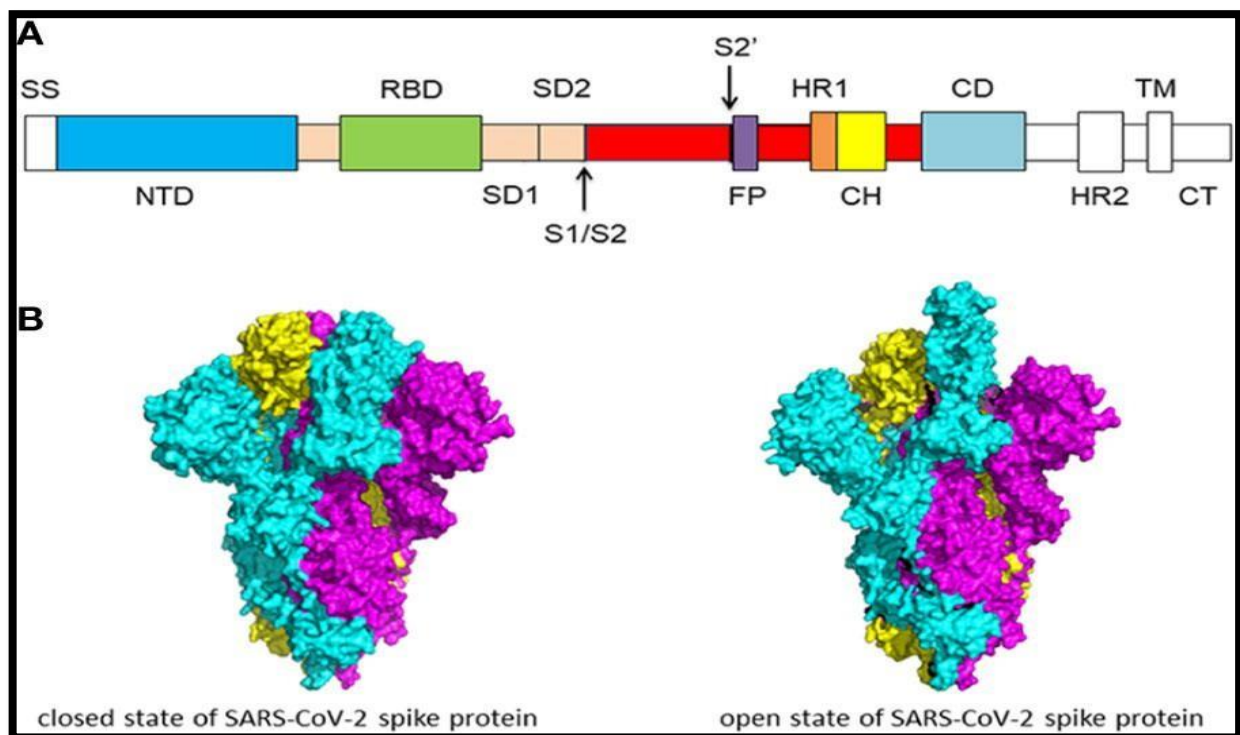


Figure.05 : Structure de Spike protéine (Wang et al., 2020).

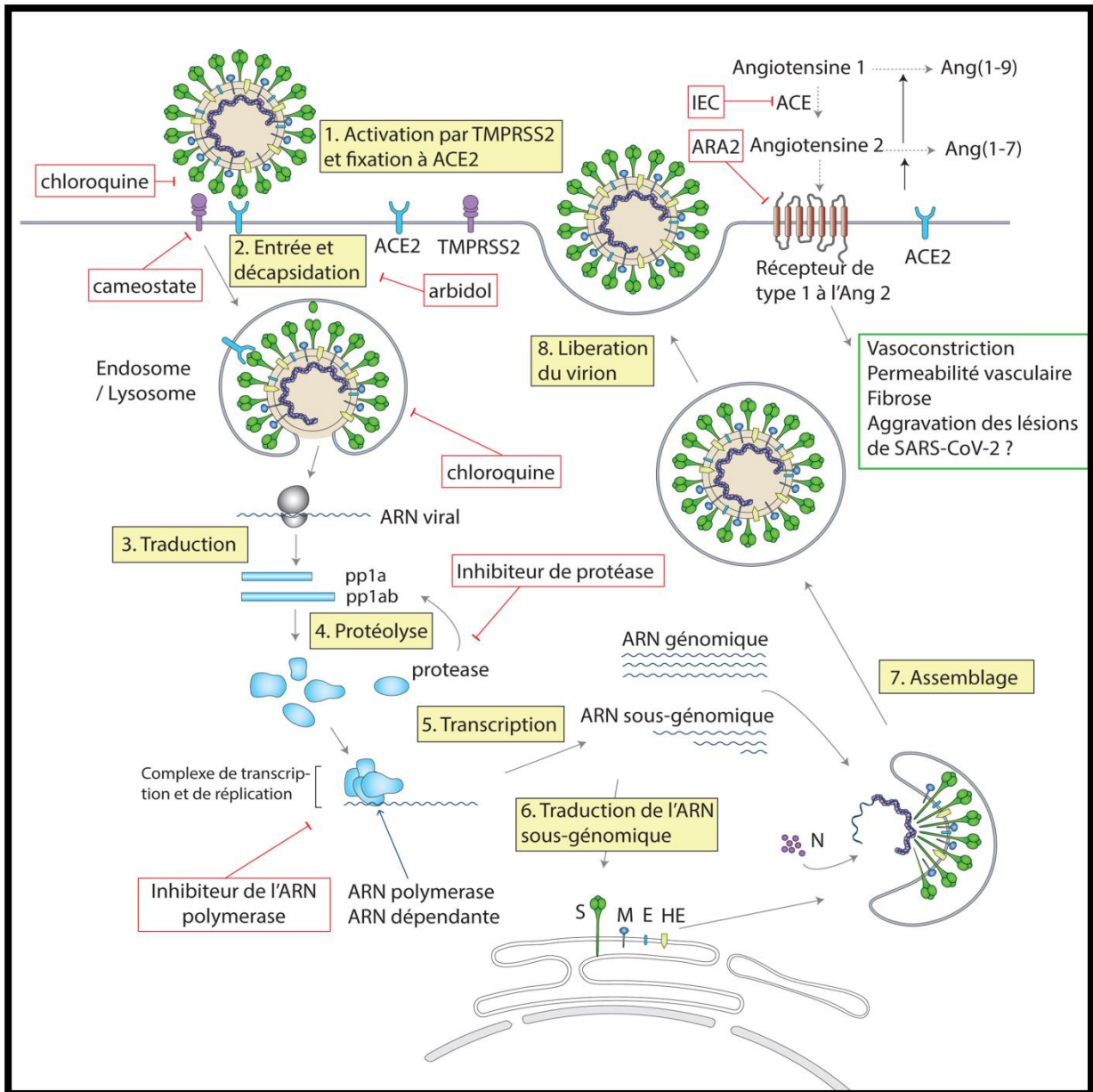


Figure06. Représentation de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule, principalement le pneumocyte de type 2, et de son cycle de réplication. Après fixation de la protéine S sur le récepteur ACE2 et activation par clivage de S par la protéase membranaire TMPRSS2 (1), le complexe viral est endocyté. La fusion membranaire libère la nucléocapside dans le cytosol (2) où le gène réplicase (orf1a et orf1b) de l'ARN viral est traduit en polyprotéines pp1a et pp1ab (3). La protéolyse de ces polyprotéines par la protéase encodée par orf1a (4) donnera les protéines formant un vaste complexe de transcription et de réplication (5). Ce complexe protéique permet de reproduire l'ARN génomique et, via la synthèse d'ARN sous-génomique, de former les protéines de structures virales (6). Les nouvelles particules virales sont assemblées à partir de l'ARN génomique, de la protéine de capsid et des glycoprotéines d'enveloppe (7) (Bonny et al.,2020).

3. Epidémiologie et formes clinique du COVID-19

3.1. Epidémiologie du COVID-19

Les chauves-souris semblent être le réservoir naturel du *SARS-CoV-2* (**Hu et al., 2020 ; Zhou et al., 2020**). Une étude indique que le *SARS-CoV-2* et le coronavirus d'un pangolin en Malaisie ont une grande similitude génétique en termes des gènes d'enveloppe (**E**), Membrane (**M**), nucléocapside (**N**) et de surface (**S**) est de 100, 98,6, 97,8 et 90,7 %, respectivement, suggérant la forte possibilité pour que les pangolins d'être l'hôte intermédiaire (**Xia et al., 2020**). Parmi les animaux en contact étroit avec les humains, les chiens, les poulets, les canards et les porcs ne sont pas permissifs à l'infection. Le *SRAS CoV-2* se réplique efficacement chez les chats (**Shi et al., 2020**). Le *SARS-CoV-2* peut également se transmettre chez le hamster doré (**Sia et al., 2020**).

Le *SARS-CoV-2* est transmis via des gouttelettes de salive (**droplets**) lors du contact étroit et non protégé entre les personnes infectées et non infectées. Les patients symptomatiques et asymptomatiques sont la principale source d'infection. Le virus se propage par les gouttelettes de salive (droplets) des personnes infectées en éternuant, en toussant ou en parlant sans se couvrir la bouche et le nez. Les gouttelettes expulsées peuvent également s'attarder, dans l'air et infecter les personnes qui entrent en contact avec dans un espace clos (**Gandhi et al., 2020 ; Meselson,2020 ; Morawska et Cao ; 2020**). Le virus peut également se propager par contact indirect ou Les gouttelettes contenant des virus contaminent les mains, les gens entrent alors en contact avec les muqueuses de la bouche, le nez et les yeux, provoquant ainsi une infection. Le coronavirus reste stable sur le plastique et l'acier inoxydable jusqu'à 72 h, plus de 4 h sur le cuivre et jusqu'à 24 h sur les cartons (**Ruben et al., 2021 ; van Doremalen et al., 2020**). La transmission du *SARS-CoV-2* peut être causée par des aérosols générés lors des actes médicaux dans les établissements de santé. Des études sur la charge virale (ARN viral) dans les aérosols dans deux hôpitaux de Wuhan ont prouvés que le *SARS-CoV-2* a le potentiel de se propager par les aérosols (**Chan et al., 2020 ; Meselson, 2020 ; Morawska et Cao ;2020**).

En plus dans certains cas d'infection pédiatrique par le *SRAS-CoV-2*, bien que les écouvillonnages nasopharyngés des enfants soient négatifs, les prélèvements rectaux sont systématiquement positifs, indiquant la possibilité d'une transmission Oro-fécale (**Xu et al ., 2020**). Après avoir étudié l'infection au COVID-19 chez la femme enceinte, le résultat suggère qu'il n'y a aucune preuve que les femmes enceintes qui ont été infectés par le *SRAS-*

CoV-2 en fin de grossesse peuvent transmettre le virus au fœtus par transmission verticale intra-utérine (**Chen et al ., 2020**). Le SRAS-CoV-2 peut également se transmettre de l'homme à l'animal. Certains animaux, comme le chien et le chat sont infectés par le virus par le biais de contact avec les personnes infectées, Cependant, il reste inconnu si les chiens infectés peuvent transmettre le virus à l'homme (**Sit et al., 2020**). Le *SARS-CoV-2* peut également se transmettre entre animaux. Les chats infectés par le SRAS CoV-2 pourraient transmettre le virus à des chats sains avec contact étroit (**Halfmann et al ., 2020**).

Selon les caractéristiques épidémiologiques observées actuellement, tout le monde est considéré comme susceptible à l'infection par Le *SRAS-CoV-2* (**Chen et al., 2020 ; Guan et al., 2020 ; Huang et al.,2020 ; Wang et al., 2020**). Les manifestations cliniques diffèrent avec l'âge. Une étude indique que Les patients de plus de 60 ans ont un plus grand risque d'insuffisance respiratoire et une évolution plus longue de la maladie. Cependant, chez les moins de 60 ans, la gravité est plus légère (**Liu et al., 2020**). Une étude sur un total de 72 314 cas confirmés dans la Chine a montré que la majorité des patients (87%) sont âgées entre 30 et 79 ans. Dans le groupe de moins de neuf ans, aucun décès n'est survenu .Cependant, dans le groupe des 70-79 ans, le taux de létalité est de 8,0%, dans le groupe des 80 ans et plus est de 14,8%. En ce qui concerne les patients présentant différentes conditions de comorbidité, (maladies cardiovasculaires, le diabète, les maladies respiratoires chroniques, hypertension, cancer), le taux de létalité est de 10,5, 7,3, 6,3, 6,0, et 5,6%, respectivement (**Wu et McGoogan ;2020**).

Dans le monde, jusqu'au 23 décembre 2021, 276436619 cas de COVID-19 confirmés, dont 5374744 décès. En Algérie, du 3 janvier 2020 au 23 décembre 2021 ,215430 cas de COVID-19 ont été confirmés avec 6205 décès, ont été signalés par l'OMS (**WHO, 2021**) (**Fig. 07 ; 08**).Le séquençage effectuées au niveau de l'Institut Pasteur d'Algérie, pour la détection et la surveillance des différents variants du virus *SARS-CoV-2*, menées sur les prélèvements reçus des différentes wilayas du pays, démontrant la distribution des variants Delta et Omicron ainsi que les sous-variants d'Omicron : BA.1 et BA.2, enregistrée durant le mois de janvier et la première semaine du mois de février 2022. Ainsi, le variant Omicron reste le variant prédominant actuellement dans notre pays, en représentant 95% des variants circulants, contre 5% pour le variant Delta.Nous notons par ailleurs que les taux de distribution des sous-variants du variant Omicron, BA.1 et BA.2, enregistrés au cours des deux dernières semaines du mois de janvier et la première semaine du mois de février, sont

passés de 52% à 44% pour le BA.1 et de 48% à 56% pour le BA.2 (IPA ,2022).

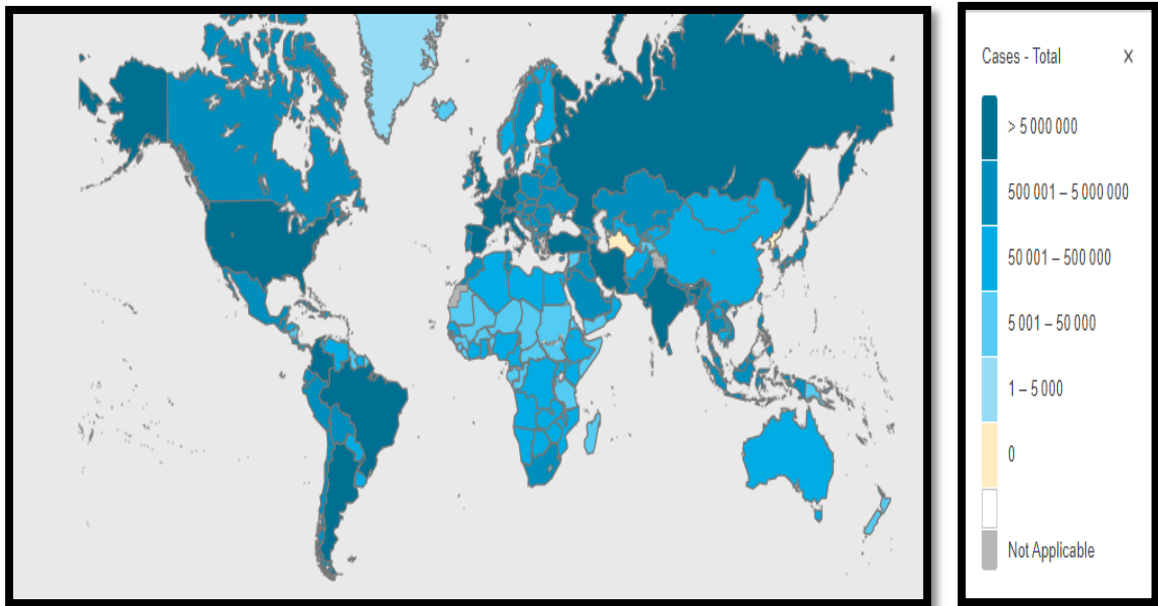


Figure 07. Répartition mondiale des cas confirmés de Covid-19 (WHO ,2021)

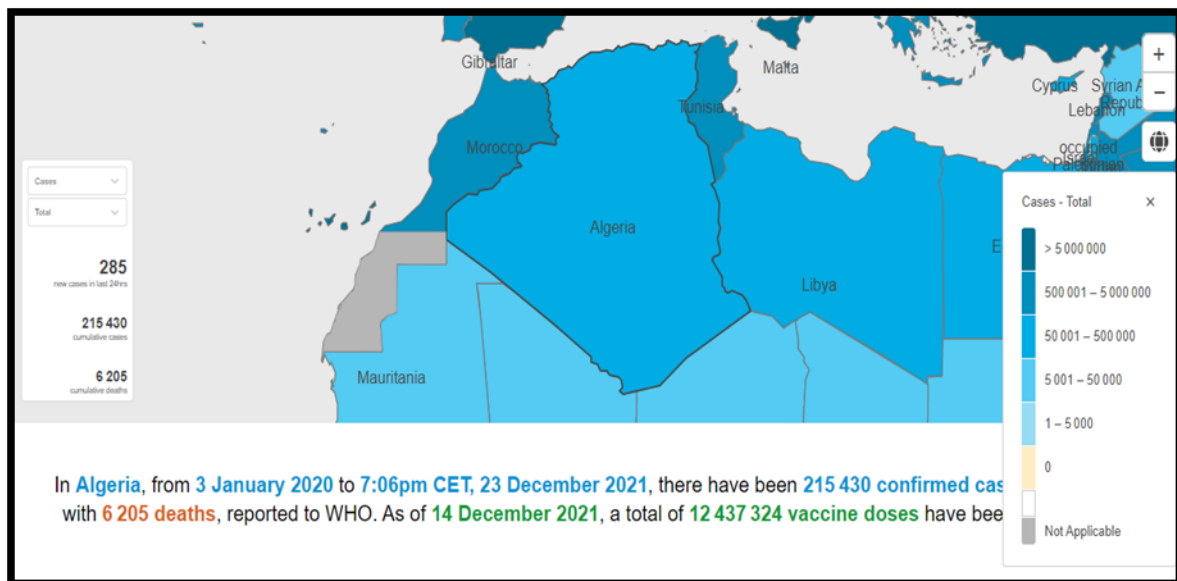


Figure 08. Situation épidémiologique de COVID-19 en Algérie (WHO ,2021)

3.2. Variants du SARS-CoV-2

Tous les virus, y compris le SARS-CoV-2, le virus responsable de la COVID-19, mutent avec le temps. Certaines mutations peuvent affecter les propriétés du virus et influencer, sur la facilité avec laquelle il se propage, la gravité de la maladie qu'il entraîne ou l'efficacité des vaccins, des médicaments, des outils de diagnostic ou des autres mesures sociales et de santé publique (WHO,2021).

L'OMS suit et évalue l'évolution du SARS-CoV-2 depuis janvier 2020, en collaboration avec ses partenaires, des réseaux d'experts, des autorités nationales, des institutions et des chercheurs. L'apparition, fin 2020, de variants qui présentaient un risque accru pour la santé publique mondiale a conduit à caractériser des variants à suivre (**Variants of interest : VOI**), des variants préoccupants (**Variants of concern : VOC**) et des Variantes sous surveillance (**Variants under monitoring : VUM**). À l'heure actuelle, ce groupe d'experts réunis par l'OMS a recommandé de nommer les variants à l'aide du nom des lettres de l'alphabet grec (alpha, bêta, gamma, delta...), plus accessible à un public non scientifique (WHO,2021).

a.Variants à suivre (VOI)

Variant du SARS-CoV-2 qui :

- * présente des modifications génétiques dont on sait qu'elles affectent ou dont on prévoit qu'elles affecteront les caractéristiques du virus telles que la transmissibilité, la gravité de la maladie, l'échappement immunitaire, la capacité d'échapper au diagnostic ou au traitement.
- * cause une transmission communautaire importante ou plusieurs foyers de COVID-19, dans plusieurs pays, entraînant une prévalence relative croissante ainsi qu'une augmentation du nombre de cas dans le temps, ou d'autres conséquences épidémiologiques observables qui font craindre un risque émergent pour la santé publique mondiale (WHO, 2021).

b. Variants préoccupants (VOC)

Un variant préoccupant du *SARS-CoV-2* est un variant qui répond à la définition du variant à suivre et dont on a montré, au moyen d'une évaluation comparative, qu'il est associé à un ou plusieurs des changements suivants, qui ont une certaine importance pour la santé publique mondiale.

- Augmentation de la transmissibilité ou évolution préjudiciable de l'épidémiologie de la COVID-19 ; ou
- Augmentation de la virulence ou modification du tableau clinique.
- Diminution de l'efficacité des mesures de santé publique et sociales ou des outils de diagnostic, des vaccins et des traitements disponibles (**WHO,2021**).

c. Variantes sous surveillance (VUM)

Une variante du *SARS-CoV-2* avec des modifications génétiques soupçonnées d'affecter les caractéristiques du virus avec certaines indications qu'il pourrait poser un risque futur, mais les preuves d'un impact phénotypique ou épidémiologique ne sont actuellement pas claires, nécessitant une surveillance renforcée et une évaluation répétée en attendant de nouvelles preuves (**WHO, 2021**).

Tableau 01 : Les differents variants qui sont apparus depuis fin 2020(WHO,2021).

	Nouvelle nomenclature selon L'OMS	Linago PANGO	Nomenclature Nxtstrain	Premier détection	Date de désignation
VOI	Lambda	C.37	21G/452Q.V1	Peru Dec-2020	14-Jen-2021
	Mu	B.1624	21H	Colombie Jen-2021	30-aout-2021
VOC	Alpha	B.1.1.7	20I/501Y.V1	Royaume-Uni Septembre 2020	18-Dec-2020
	Beta	B.1.351	20H/501Y.V2	Sud d'Afrique Mai 2020	18-Dec-2020
	Gamma	P.1	20J/501Y.V3	Brésil Novembre 2020	11-Jen-2021
	Delta	B.1.617.2	21A/478K	Inde Octobre 2020	VOI :4-Avr-2020 VOC :11-May-2021
	Omicron	B1.1.529	21K/GRA	Plusieurs pays, novembre2021	VUM :14-Nov-2021 VOC :26-Nov-2021
VUM		AZ.5	GR	Plusieurs pays Jen-2021	VUM : 02-Jen-2021
		C.1.2	GR	Sud d'Afrique Mai-2021	01. Sep-2021
		B.1.640	GH/490R	République de Congo Sep-2021	22-Nov-2021

3.3. Formes clinique du COVID-19

L'étendue de l'infection virale observée chez les patients influence l'évaluation clinique de la maladie COVID-19 qui est généralement classé comme suit (**Figure.7**) :

- **Infection asymptomatique** : absence de symptômes de la maladie
- **Infection légère** : symptômes incluant diarrhée, douleurs abdominales, Vomissements, éternuements, écoulement nasal, maux de gorge, toux, myalgie, fatigue et de la fièvre.
- **Infection modérée** : symptômes comprenant des lésions pulmonaires, fièvre, toux sèche et pneumonie
- **Infection sévère** : symptômes incluant hypoxémie, dyspnée et la diarrhée
- **Infection critique** : symptômes comprenant un dysfonctionnement de plusieurs organes, insuffisance rénale aiguë, coagulopathie, insuffisance cardiaque, encéphalopathie, choc et insuffisance respiratoire (**khan et al.,2019**).

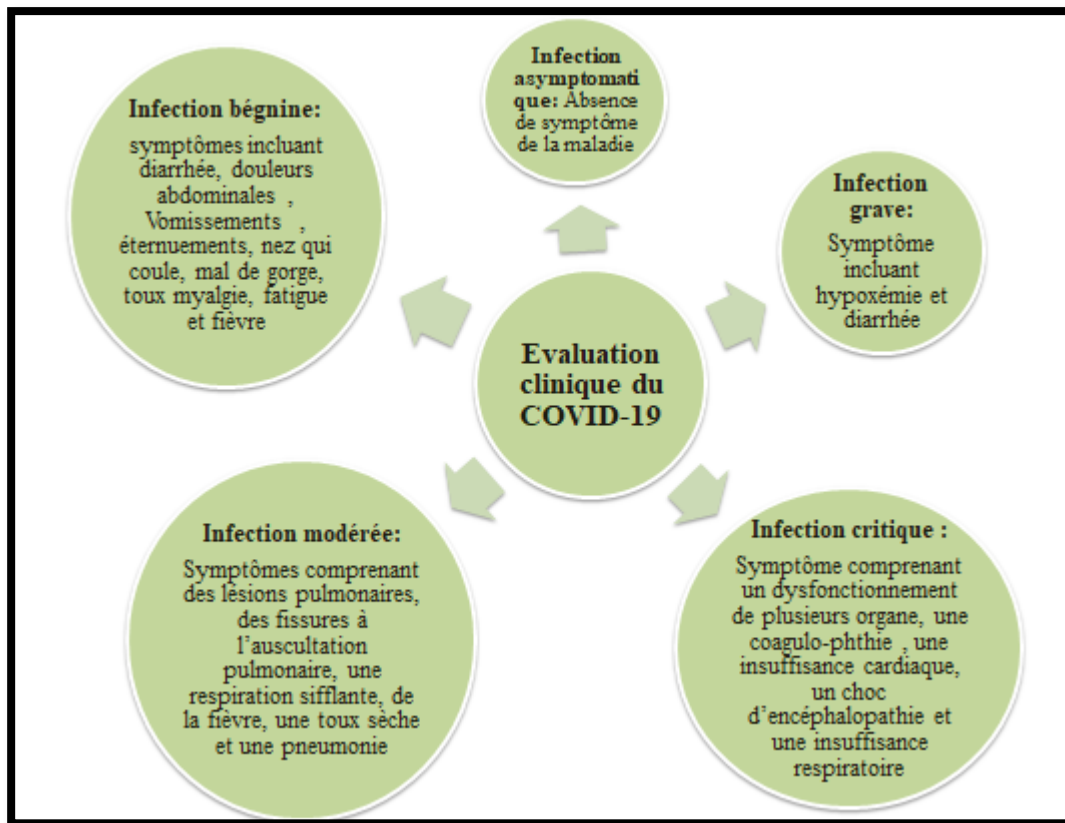


Figure 09. Formes clinique du COVID-19 (Khan et al., 2019).

a. Physiopathologie du Covid-19

En cas d'infection grave au COVID-19, le système immunitaire réagit en sécrétant des cytokines de manière incontrôlée, ce qui entraîne une augmentation marquée de la libération de cytokines, ou un syndrome de « tempête de cytokines » (Li et al; 2020 ; Hu et al., 2020). Les cytokines libérées pour envoyer des signaux pour recruter des cellules immunitaires pour combattre le virus (Moore et juin ; 2020). Des quantités de cytokines sont libérées, ce qui augmente considérablement le recrutement de leucocytes dans plusieurs organes du corps, notamment les cellules pulmonaires, conduisant au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (Hu et al., 2020). Les symptômes de la maladie sont divers et peuvent avoir des manifestations variées parmi les patients. Certains symptômes sont sévères, tandis que d'autres sont si légers que les patients semblent asymptomatiques (Guo et al., 2020). Les symptômes de COVID 19 les plus courants ont tendance à apparaître environ 2 à 14 jours après exposition au virus qui comprend de la fièvre, des douleurs musculaires, des maux de tête, de la toux, mal de gorge et perte du goût ou de l'odorat (CDC, 2020). Dans les cas sévère dus à une infection pulmonaire écrasante, des signes d'urgence surviennent notamment des difficultés respiratoires dues à la pneumonie (Chen et al., 2020; Hung et al.,

2020). L'évolution clinique des patients atteints de COVID-19 sévère est le développement du syndrome respiratoire sévère. Cette affection pulmonaire potentiellement mortelle empêche suffisamment l'oxygène de traverser les alvéoles dans le sang. Par conséquent, pour augmenter l'oxygène dans les poumons, les patients sont mis sous la ventilation mécanique. Malgré ces efforts intensifs, environ 40 % des patients atteints de SDRA ne survivent pas. Physiopathologiquement, les poumons souffrent d'une tempête de cytokines qui endommage le tissu pulmonaire, entraînant une hypoxémie. Comme son nom l'indique, le *SARS-CoV-2* affecte les poumons des patients, induisant souvent un Syndrome respiratoire aiguë (**Ranieri et al.,2012 ; Chu et al., 2020**). Cependant, les cliniciens et les chercheurs dans le monde ont signalé les effets dévastateurs de COVID-19 sur d'autres organes importants, y compris les vaisseaux sanguins, cerveau, tractus gastro-intestinal, rein, cœur et foie (**Chu et al., 2020 ; Lescure et al., 2020 ; Wang et al.,2020**).

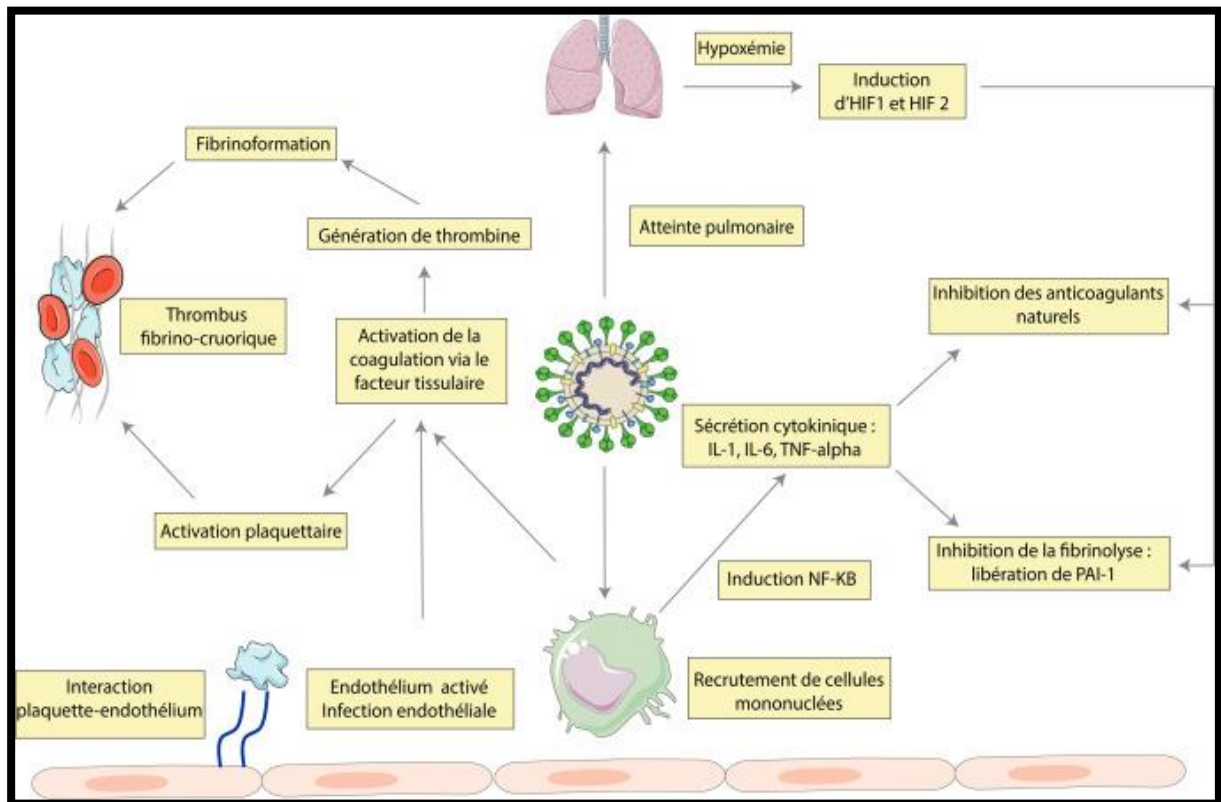


Figure 10. Mécanismes proposés de la coagulopathie de la COVID-19(**Bonny et al.,2020**).

CHAPITRE II

**Stratégies de diagnostic biologique
et prévention du *SARS-CoV-2***

1. Diagnostique biologique de l'infection à SARS-CoV-2

Pour faire face à l'émergence du SARS-CoV-2 responsable d'une pandémie mondiale, de très nombreux tests diagnostiques ont été développés et mis sur le marché dans un délai très court. Disposer de tests diagnostiques performants et en quantité suffisante a été établi comme une priorité pour les mesures de lutte contre les infections et les soins aux patients (Hantez, 2020).

1.1 Tests de diagnostic direct de l'infection à SARS-CoV-2

1.1.1. Tests d'amplification des acides nucléiques

Compte tenu de la physiopathologie de l'infection à SARS-CoV-2, la PCR en temps réel après transcription inverse (RT-PCR) est le test validé pour le diagnostic précoce chez les patients Suspectés d'infection par le Sars-CoV-2. Le test de référence de dépistage du SARS-CoV-2 repose sur la détection de l'ARN viral par RT-PCR sur prélèvements rhino-pharyngés dont les performances seraient meilleures que sur prélèvements oro-pharyngés (Xia et al., 2020) (fig.12).

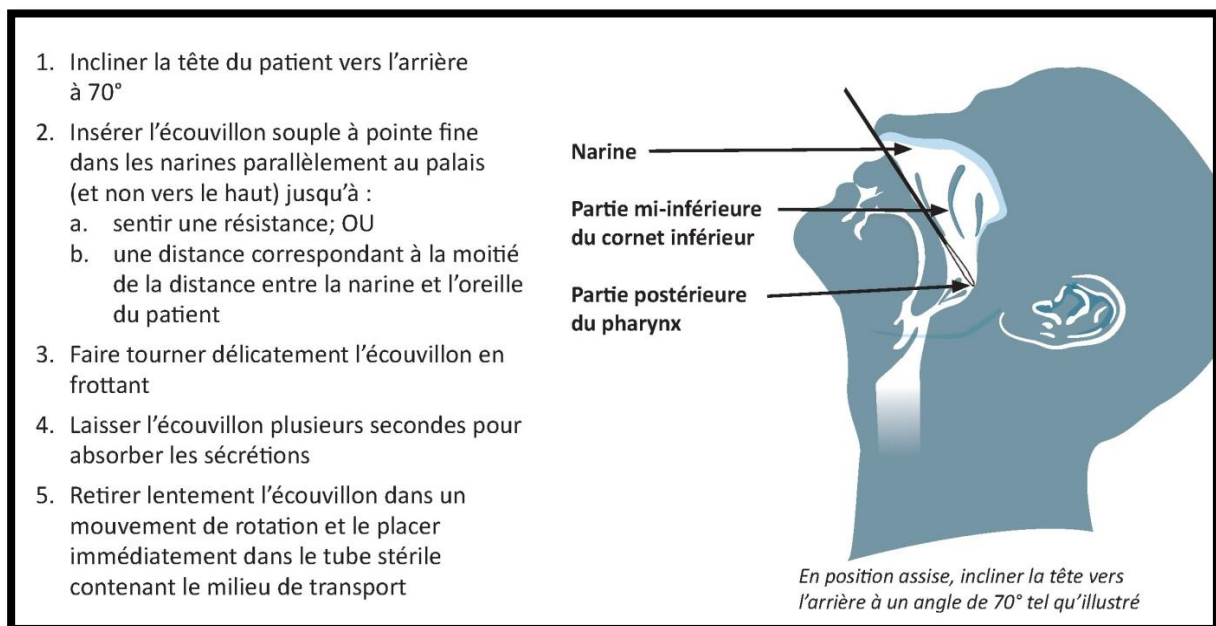


Figure 11. Coupe sagittale des voies aériennes supérieures illustrant les modalités de réalisation d'un prélèvement rhino-pharyngé avec un écouvillon (PHO , 2021).

Le prélèvement doit prendre en compte la dynamique de l'excrétion respiratoire. Elle atteint son maximum à la fin de la première semaine après la contamination, juste avant et pendant les trois premiers jours qui suivent l'apparition des symptômes. Elle diminue ensuite lorsque la réponse immunitaire (**IgM** puis **IgG**) apparaît. . Au-delà de la première semaine, on observe une meilleure détection au niveau des prélèvements profonds et des selles (**Carter et al., 2020**).

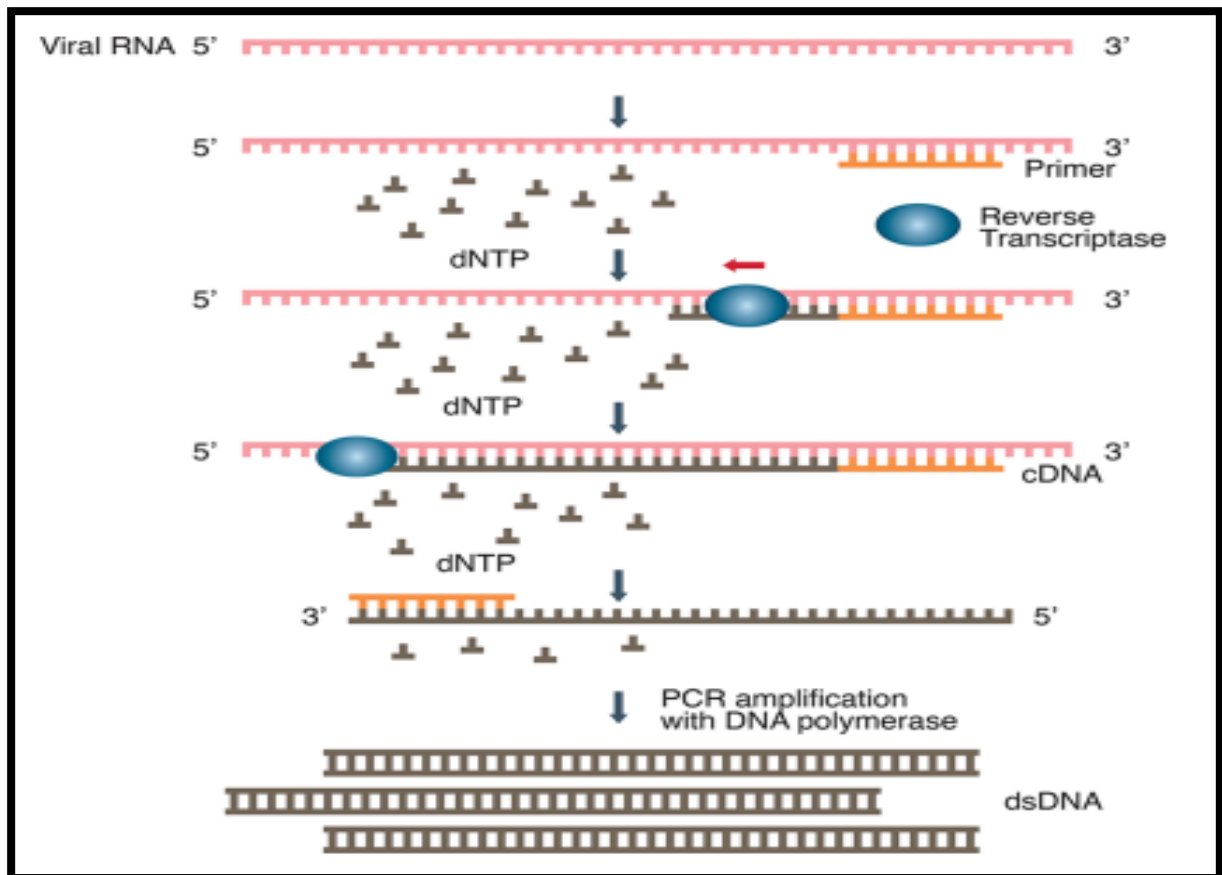


Figure 12.Reverse transcription-polymérase Chain réaction (RT-PCR)(Carter,2021)

✓ **Limites de la stratégie de diagnostic par les Tests d'amplification des acides nucléiques**

Malgré les bonnes performances des Tests d'amplification des acides nucléiques, il existe toujours un risque de résultats faussement négatifs. La plupart d'entre eux concernent le moment de la collecte des échantillons (prélèvement effectué trop tôt ou trop tard dans l'évolution de l'infection), la qualité du prélèvement (échantillon insuffisant) et enfin conditions d'acheminement de l'échantillon (récipient inapproprié, exposition à des températures, etc.). D'autres causes peuvent diminuer la performance d'un test moléculaire

comme la capacité du virus à muter (changement de séquence des régions dans lesquelles les amorces s'hybrident). D'un autre côté Environ 10 à 20 % des patients ayant été infectés et Guéris gardent une PCR positive dans les semaines et jusqu'à plusieurs mois après l'infection, il s'agit des débris d'ARN viral et les sujets sont qualifiés peut ou pas contagieux (**Schrader et al., 2012**).

1.1.2. Tests rapides de détection d'antigènes

Les tests antigéniques détectent les protéines spécifiques du *SARS-CoV-2*. Ces tests peuvent être réalisés sur des prélèvements nasopharyngés, des prélèvements des voies respiratoires basses. Comme les tests de RT-PCR, ils assurent le diagnostic précoce de la maladie dès la phase aiguë (**Lambert et al., 2020**). Le principe repose en général sur l'immuno-chromatographie. Leur principal avantage est le délai des résultats (10-15 minutes). Cependant, avec une sensibilité de moins de 70 %, les performances des tests de détection d'antigène sont inférieures à celles de la PCR. Ces tests peuvent être néanmoins envisagés dans une stratégie de dépistage des individus contagieux selon une stratégie de dépistage de première ligne (**Diao et al., 2020**).

1.2. Tests de diagnostic indirect de l'infection à SARS-CoV-2

1.2.1 Tests sérologiques de détection des immunoglobulines anti-Sars-CoV-2

la détection d'ARN viral basée sur la RT-PCR a été largement utilisée dans le diagnostic de COVID-19, elle ne peut pas être utilisée pour surveiller l'évolution de la maladie avec ces différents stades et ne peut s'appliquer à l'identification de l'infection Ancienne (**Carter et al., 2020**) Les anticorps de type **IgM** apparaissent à partir de **J7** et dure quelques semaines et les anticorps de type **IgG** à compter de **J10**. La détection de ces anticorps témoigne donc d'une exposition au *SARS-CoV-2*. Les IgM peuvent être un indicateur d'une infection à un stade précoce, et les IgG peuvent être un indicateur d'une infection actuelle ou antérieure (**JHCHS, 2020**) Les Tests sérologiques de détection des immunoglobulines Anti-*SARS-CoV-2* dans le sérum sanguin trouvent une indication dans plusieurs situations (**Loeffelholz et Tang ; 2020**).

- ✓ enquêtes séro-épidémiologiques dans le cadre de la surveillance épidémiologique.
- ✓ diagnostic initial de patients symptomatiques graves hospitalisés, si tableau clinique ou scanographique évocateur et RT-PCR négative.

- ✓ diagnostic de rattrapage de patients symptomatiques graves hospitalisés mais n'ayant pas été en mesure de réaliser un test RT-PCR avant sept jours.
- ✓ détection d'anticorps chez les professionnels soignants non symptomatiques lors de dépistage.

a.Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA).

ELISA est une technique de dosage sur micropuits et sur plaque peut être qualitatif ou quantitatif conçu pour la détection des antigènes viraux SRAS-CoV-2 ou des anticorps antiviraux dans les échantillons de patients. le complexe anticorps-protéine peut être détecté avec un anticorps traceur pour produire un colorimétrique ou à base de fluorescence(**Fig.13**). La capacité de tester plusieurs échantillons, adaptable à l'automatisation pour un débit accru. le délai d'obtention des résultats est généralement de 1 à 5 h (**Carter et al., 2020**).

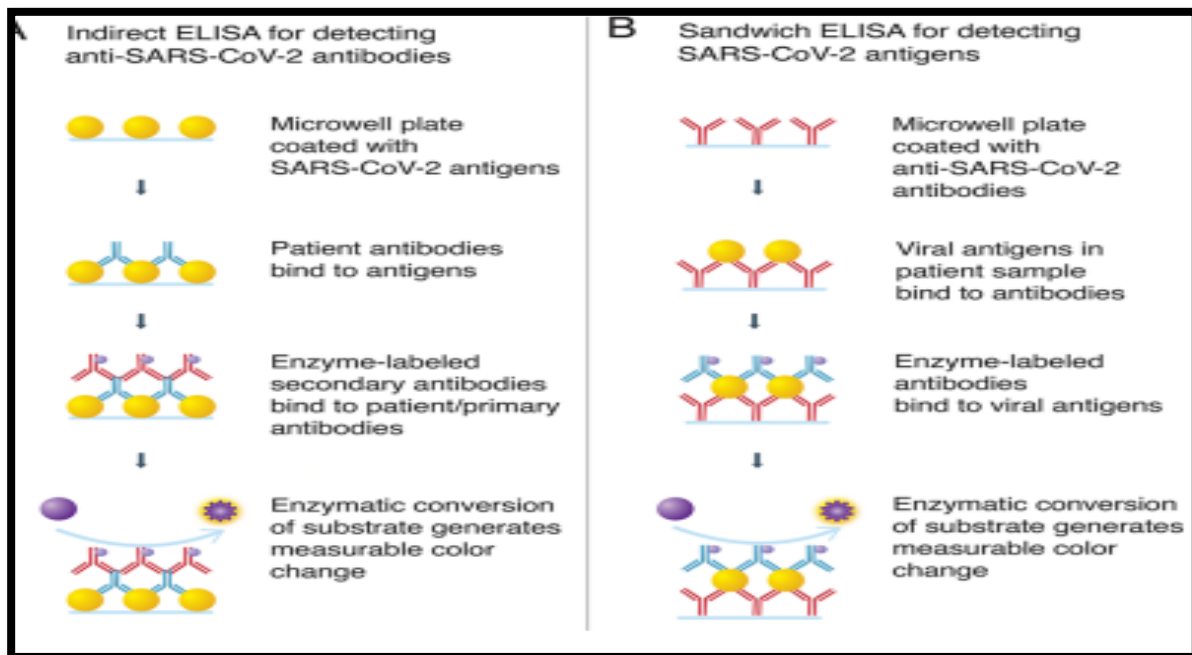


Figure 13. Test ELISA détectant les anticorps (A) ou les antigènes (B) (**Carter et al, 2020**)

b.Lateral Flow Immunoassay

Test chromatographique qualitatif. un type de test de diagnostic rapide (TDR) car le résultat peut être obtenu en 10–30 min. L'échantillon mis en contact avec la bande contenant des antigènes viraux SARS-COV-2.La réaction spécifique Antigène-anticorps est révélé grâce à une complexe anticorps-antigène visualisée sous la forme d'une bande de test colorée (**Fig.14**).

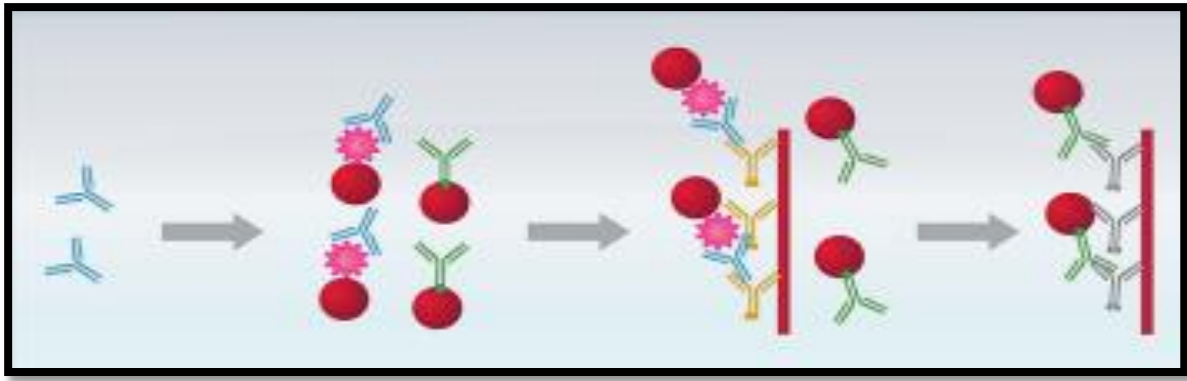


Figure 14. Latéral flow immunoassay pour la détection des anticorps (Carter et al., 2020).

c. Neutralization Assay

Détermine la capacité d'un anticorps à inhiber l'infection virale des cellules cultivées et les effets cytopathiques résultants de la réplication virale. Pour ce test, des échantillons de sang total, de sérum ou de plasma sont dilués et ajoutés à des concentrations décroissantes pour les cultures cellulaires. Si des anticorps neutralisants sont présents, leur les niveaux peuvent être mesurés en déterminant le seuil auquel ils sont capables d'empêcher la réplication virale dans la cellule infectée des cultures. Le délai d'obtention des résultats pour les tests de neutralisation est généralement 3 à 5 jours, mais les progrès récents ont réduit ce délai à quelques heures (Postnikova et al.,2019 ; Whiteman et al.,2018).

2. Stratégie de la prévention de l'infection à SARS-CoV-2

La stratégie pour prévenir l'infection à *SARS-CoV-2* classés en approche générales non spécifique et spécifiques.

2.1. Mesures préventives générales non spécifiques

Des approches non pharmaceutiques sont mises en œuvre sur au niveau de la communauté et implique des actions sous la responsabilité des individus et des organisations.

2.1.1. Mesures préventives individuelles

Pendant la pandémie de *SARS-CoV-2*, le principal objectif des autorités de santé publique était de minimiser le risque de transmission du virus et donc de le nombre de patients infectés/hospitalisés à, plusieurs interventions dirigés au niveau individuel mettent en évidence le rôle que chacun a dû jouer pendant la crise. Les interventions au niveau individuel visaient principalement à minimiser la propagation du virus au sein de la communauté et réduire la probabilité de colonisation du virus sur la membrane muqueuse. L'évolution rapide des connaissances sur les voies potentielles de transmission du virus informe sur les mesures préventives au niveau individuel (**Xia et al.,2020**):

- ❖ On pense que le virus a des origines zoonotiques, avec les premiers cas liés à un marché d'animaux vivants à Wuhan, en Chine, les individus étaient conseillés de s'abstenir de faire le commerce et de consommer animaux vivants/sauvages. De plus, les individus étaient conseillé de minimiser les contacts avec les animaux sauvages (**Xia et al.,2020**).
- ❖ le transfert communautaire à grande échelle s'est produit par transmission interhumaine les recommandations de la santé publique se concentraient sur la réduction de la probabilité de propager ou acquérir le virus par des gouttelettes respiratoires. Ces mesures comprennent : **(i)** une bonne hygiène des mains, y compris lavage fréquent des mains pendant au moins 20 secondes avec de l'eau et du savon ou des désinfectants pour les mains à base d'alcool (**Fig. 16**); **(ii)** éternuer correctement/ hygiène de la toux en éternuant ou en toussant sur le coude ; et **(iii)** la distanciation physique de 2 m en évitant les activités non essentielles. et en évitant les grands rassemblements y compris les réunions de famille où une distance physique appropriée n'est pas possible ;**(iv)** Le virus peut survivre sur les surfaces, et donc nettoyer fréquemment les surfaces domestiques est recommandée **(iiv)** Plus loin, dans la pandémie, il a été démontré que les virus existent dans les aérosols et pourraient donc voyager plus longtemps que prévu

initialement (Van Doremalen et al.,2020). Par conséquent, le port d'un masque facial dans les situations où la distanciation physique n'est pas possible a été recommandé(Fig.15).



Figure 15. Différents types de masques : a. Masque chirurgical .b- Masque en tissu . c-Masque en tissu avec boucle pour la tête. d-Masque pliable de type K95 sans respirateur avec boucle pour la tête. e- Masque pliable de type N95 avec respirateur et boucle pour la tête. f- Masque de type N95 avec respirateur et boucle pour la tête. g-Écran facial pleine longueur. (Das et al .,2021).

2.1.2. Mesures préventives organisationnelle dans la population

Deux stratégies au niveau de la population ont été entreprises pour freiner la propagation de virus ans la population et les limiter le nombre de nouveau cas dans la population.

❖ **La première stratégie** : reposait sur l'identification active des patients par des tests de masse et une recherche rigoureuse des contacts (capture et isolement)(**Gudbjartsson et al., 2020**). Alors que cette stratégie s'est avérée efficace, elle dépend de l'activité surveillance et augmentation de la capacité de test à long terme avant que la propagation communautaire ne se produise dans une nation.

❖ **La deuxième stratégie** :

Lorsqu'il existe des preuves d'une propagation communautaire généralisée plusieurs mesures seront prises :

a) des mesures de distanciation et de confinement seront misent en place, Pour réduire les contacts entre individus, la suspension des rassemblements de masse, la fermeture des lieux de travail et d'enseignement non essentiels, établissements, et transports en commun.

b) des mesures pour réduire le risque d'importation ou de réintroduction du virus dans les zones à forte transmission, telles que les limites sur les voyages nationaux et internationaux, contrôle renforcé et mise en quarantaine .

c) des mesures pour assurer la protection des agents de santé et groupes vulnérables grâce à la fourniture de équipement de protection individuelle (**Anderson et al., 2020**).

2.2. Mésures préventives spécifiques

2.2.1. Immun prévention (Vaccination)

Le développement des vaccins efficaces contre le *SARS-CoV-2* a commencé au début de la pandémie de COVID-19 avec l'espoir d'y mettre fin, et la première dose de vaccin a été administrée en décembre 2020. À ce jour, plus de trois milliards de personnes ont reçu au moins une dose des vaccins COVID-19 disponibles et environ deux milliards de personnes sont complètement vaccinées dans le monde, ce qui représente environ 27 % de la population mondiale (**CDC, 2021 ; WHO ,2021**).Le vaccin **AstraZeneca** est le plus utilisé ; dans le monde, administré dans 182 pays, suivi de **Pfizer—BioNTech**, Les vaccins **Moderna** et **Sinopharm**, administrés respectivement dans 115, 68 et 66 pays (**ININFO ,2022 ; CDC, 2021 ; WHO ,2021**).

a. Vaccins contre Covid-19

Plusieurs vaccins sont actuellement disponibles dans différents pays pour se protéger contre l'infection à *SARS-COV-2*. Ces vaccins sont disponibles sur différentes plateformes. Au

1er juin 2021, 105 vaccins COVID-19 en essais cliniques, et 184 en développement préclinique (WHO, 2021). La majorité des vaccins candidats ciblent une partie ou la totalité de la protéine de pointe de la SARS-CoV-2. La technologie utilisée pour la fabrication de ces vaccins anti-COVID est divers : **sous-unité protéique** (32 candidats), **vecteur viral** (21 candidats), **ARNm** (17 candidats), **inactivé** (16 candidats) et **ADN** (10 candidats). Seuls deux vaccins **vivant atténués** anti COVID-19 sont en essais cliniques, tous deux en phase I (Crommelin et al, 2021). 19 vaccins seulement ont une approbation dans au moins un pays. La plupart n'ont qu'une autorisation provisoire ou d'urgence, souvent sur la base des résultats intermédiaires des essais de phase III, et dans certains cas sans tout résultat d'essai clinique publié disponible.

a.1. Vaccins à virus entier

Il existe deux types des vaccins à virus entier tels que les vaccins vivants atténués et inactivés. Jusqu'au 13 août 2021. Il y a huit vaccins candidats COVID-19 qui ont été approuvés pour une utilisation d'urgence dans différents pays et 12 candidats en phase d'évaluation clinique, qui sont développés (CT, 2021). Les vaccins inactivés approuvés sont BBIBP-CorV (59 pays), Sinopharm-Wuhan (Chine), CoronaVac (39 Pays), BBV152 (9 pays), CoviVac (Russie), QazCovid-in (Kazakhstan), KCONVAC (Chine) et COVIran Barekat (Iran) (MI, 2021).

a.2. Vaccins à vecteur viral

Les vaccins à vecteurs viraux utilisent la machinerie des cellules hôtes pour produire des antigènes plutôt que d'avoir des antigènes par eux-mêmes. Les virus modifiés (vecteur) sont utilisés pour délivrer des gènes codant pour l'antigène ; dans le cas de SARS-CoV-2, le gène code pour les protéines de pointe de surface. Il en existe deux types principaux : vaccins à vecteur viral répliquatif et non répliquatif. Actuellement les vaccins à vecteurs contre le SRAS-CoV-2 sont principalement de types non répliquatifs disponibles (Gavi, 2021). Au 13 août 2021, six vaccins à vecteur viral non répliquatif Ad5-nCoV (8 pays), Gam-Covid-Vac (70 pays), Sputnik (12 pays), Ad26.COV2.S (59 pays), ChAdOx1 nCoV-19 (121 pays) et Covishield (45 pays) (MI, 2021).

a.3. Vaccins génétiques

Les vaccins à base d'acide nucléique sont fabriqués en utilisant le matériel génétique d'un virus particulier pour conférer une immunité contre les particules virales. Le vaccin à acide nucléique a deux types tels que l'ADN et les vaccins à ARN. Les vaccins à base d'ADN, l'ARN, les gènes codant pour l'antigène viral (antigène spécifique) sont d'abord incorporés dans

un plasmide bactérien puis injecté dans La cellule hôte par encapsulation de nanoparticules pour produire l'antigène viral souhait. Dans les vaccins à ARN, On utilise des ARN (ARNa) qui codent l'antigène viral en à l'aide de machines cellulaires. L'ARN (ARNm ou ARNsa) dans un vaccin à ARN peut être injecté par des nanoparticules suivant encapsulation.

Trois candidats vaccins COVID-19 ont été utilisés comme vaccin d'urgence : BNT162b2 (Pfizer/Biontech)(97 pays), ARNm-1273 65 pays) et TAK-919 Japon(Moderna), et 34 nouveaux candidats vaccins en phase clinique et préclinique étape d'évaluation développée à l'aide de la plateforme ARN (CT, 2021 ;MI,2021).

Tableau 02 : Les vaccins anti COVID-19 approuvés ou utilisés dans le monde (CT, 2021)

Vaccin	Utilisation\ Accès	Efficacité du vaccin	Population spéciale
<u>Vaccins à ARN_m :</u>			
BNT162b2 ARNm modifié par un nucléoside codant pour une protéine de point pleine longueur (stabilisé en conformation de perfusion) Autres nom, Comirnaty, Tozinameran Développeurs, Pfizer, BioNtech, Fosun pharma .	OMS EUL COVAX Approuvé dans 90 pays	Maladie symptomatique : 95% (90,3-97,6). Maladie grave : 100% (non estimable)	Adultes ≥ 65 ans efficacité 96,9% (95,9-97,0). Enfants entre 12-15 ans efficacité 100% (75,3-100). efficacité chez les personnes immunodéprimées immunogénicité similaire chez les femmes enceintes et non enceintes. Adultes ≥ 65 ans efficacité 86,4% (95% CL : 61,4-95,2%) Enfants entre 12-17 ans efficacité 100%.
ARN_m-1273 Autre noms : Spikevax, Elasmomeran, Moderna vaccin COVID-19 ; TAK-919 Développeur : Moderna	OMS EUL COVAX Approuvé dans 54 pays	Maladie symptomatique : 94,1% (89,3-96,8). Maladie grave : 100% (non estimable)	Adultes ≥ 65 ans efficacité 86,4% (95% CL : 61,4-95,2%) Enfants entre 12-17 ans efficacité 100%.
<u>Vaccins à vecteur viral :</u>			
AZD1222 Vaccin à vecteur adénoviral ChAdOx1 déficient en réplication recombinante codant pour la protéine de pointe pleine longueur Autres noms : ChAdOx1-nCoV-19, Astra Zeneca vaccin COVID-19, Vaxzevria, Covishield.	OMS EUL Approuvé dans 161 pays	Maladie symptomatique : 70,4% (54,8-80,6). Maladie symptomatique a vec une dose interval ≥ 12 semaines : 81,3% (60,3-91,2). Maladie grave : 100% (publié). Infection asymptomatique 69,7% (95% CL : 33,0-86,3). Maladie symptomatique 66,9% (59,1-73,4) à ≥ 14 jours et 66,5% (55,5-75,1) à ≥ 28 jours après une dose. Maladie grave 85,4% (54,2-96,9). Infection asymptomatique 74,2% (47,13-88,57) (non publié). Maladie symptomatique 65-69% (publié) Maladie grave 90-95% (publié)	Adultes ≥ 65 ans efficacité contre l'infection symptomatique 100% Adultes ≥ 80 ans efficacité contre l'infection symptomatique après une dose 80,4% (95% CL : 36,4-94,5). Adultes ≥ 65 ans efficacité contre infection sever modérée 68,6% (38,6-85,1%).
Ad26.COV2.S Vecteur d'adénovirus de type 26 déficient en réplication recombinant codant pour la protéine de pointe pleine longueur. Autres noms : Ad26CIVS1, JNJ7843573 Développeur : Sociétés pharmaceutique Janssen (Johnson and Johnson).	OMS EUL COVAX Approuvé dans 52 pays Approbation du groupe de travail sur la réglementation en Afrique	Maladie grave 85,4% (54,2-96,9). Infection asymptomatique 74,2% (47,13-88,57) (non publié). Maladie symptomatique 65-69% (publié) Maladie grave 90-95% (publié)	Adultes ≥ 65 ans efficacité contre infection sever modérée 68,6% (38,6-85,1%).
Ad5-nCoV Vecteur d'adénovirus de type 5 déficient en réplication codant pour la protéine de pointe pleine longueur. Nom comercial : Convidecia Developpeur : CanSinoBIO.	Approuvé dans 8 pays , utilisé dans 3 pays, objectif de production 100 millions de dose en 2021	Maladie symptomatique 91,6% (85,6-95,2%) Maladie grave : 100%	Adultes > 60 ans efficacité 91,8% (67,1-98,3)
Sputnik V Vecteur adénovirus non répliquatifs de types Set 26 (hétérologues) Autre noms: Gam-COVID-Vac, rAd26-S + rAd5-S. Développeur : Le Centre national Gamaleya	Approuvé dans 69 pays	Maladie grave : 100%	Adultes > 60 ans efficacité 91,8% (67,1-98,3)

Vaccin	Utilisation\Accès	Efficacité du vaccin	Population spécial
<p>Sputnik Light Vecteur adénovirus non répliatifs de type 26 Autre nom : :Gam-COVID-Vac Développeur : Le Centre national Gamaleya</p>	Approuvé dans 10 pays		
<u>Vaccins Inactivés :</u>			
<p>BBIBP-CorV Virus entier inactivé avec adjuvant hydroxyde d'aluminium Autre noms :SRAS-CoV-2,Vaccin(cellule Vero) développeurs : fabricants, Sinopharm, institut des produits biologiques de Pékin.</p>	OMS EUL COVAX Approuvé dans 55 pays	Maladie symptomatique 78,1% (64,8-86,3%) Maladie grave 100% (non estimable)	
<p>COVIV Virus entier inactivé avec adjuvant hydroxyde d'aluminium Autre noms : Inactivée (cellule Vero) Développeurs : Sinopharm , Institut des produits biologiques de Wuhan</p>	Approuvé dans un seul pays, utilisé dans 2 pays	Maladie symptomatique 72,8% (95% CI :58,1-82,4) Maladie grave 100% (non estimable)	
<p>CoronaVac Virus entier inactivé Devlelopeur : Sinovac Biotech</p>	OMS EUL Approuvé dans 33 pays	Maladie symptomatique Brazil :50,7% (36,0-62,0) Indunisia:65,3%(20-85,1) Turkey:83,5%(65,4-92,1)	Adultes ≥60ans efficacité contre maladie symptomatique 67,4% (64,6-69% ;efficacité contre l'hospitalisation 83,3% (80,4-85,8%).



Figure16. Mesures préventives individuelles, dans la population et organisationnelle. (Guo et al., 2020).

CONCLUSION

Le problème causé par le *SARS-CoV-2* et la maladie COVID-19 est mondial, long et mortel, avec des conséquences socio-économiques élevés.

Des mesures préventives diverses ont été adaptées tout au long de cette phase pandémique qui s'étend de 2019 jusqu'à nos jours, afin de ralentir la propagation du virus et protéger les personnes, ils étaient de deux qualités, non spécifiques tels que, les mesures de confinement, le port des masques, la distanciation et spécifiques, essentiellement vaccinal avec un ensemble des vaccins ont été proposés appartenant de technologies différents généralement ces vaccins n'ont pas le même seuil de protection.

Des techniques de diagnostic offertes par plusieurs organismes ont été plusieurs, moléculaires tels que le RT-PCR un test de références, et d'autres techniques qui sont servies pour détecter et suivre le variant et confirmer les cas positifs et de techniques rapides et sérologiques qui ont intervenu dans la révélation des cas positifs surtout asymptomatiques dans des zones géographiques plus larges.

La répartition de ces moyens préventifs et diagnostiques n'est pas équitable entre les pays, ceux qui ne sont pas développés ont des problèmes dans la prise de mesure de prévention et l'acquisition de matériels de diagnostic. Ces différents moyens ont été freinés la propagation de la maladie COVID-19, notamment la vaccination, elle est prévue comme la solution radicale de la propagation énorme dans le monde entier.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

A

- Abd El-Aziz TM, Stockand JD ;(2020). Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status. *Infection Genetics and Evolution*;83:104-327.
- Ambert PH, Ambrosino DM, Andersen SR, Baric RS, Black SB ;(2020). Consensus summary report for CEPI/BC March 12-13, 2020 meeting: Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines. *Vaccine*.;38(31):4783-4791.
- Anderson EL, Turnham P, Griffin JR, Clarke CC ;(2020). Consideration of the Aerosol Transmission for COVID-19 and Public Health. *Risk Analysis*;40(5):902-907.

B

- Baden LR, Rubin EJ ;(2020). Covid-19—the search for effective therapy.; *New England Journal of Medicine* ;382(19):1851–2.
- Beig PA, Bazaz M, Bamehr H, Fereshteh S, Amiri S et al ;(2021). The Inclusive Review on SARS-CoV-2 Biology, Epidemiology, Diagnosis, and Potential Management Options. *Current Microbiology* ;78(4):1099-1114.
- Bonny V, Maillard A, Mousseaux C , Plaçais L , Richier Q ;(2020). COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages, COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease. *La Revue de Médecine Interne* ;(41)6 : 375-389.

C

- Carter LG, Garner LV, Smoot JW, Li Y, Zhou Q, ;(2020). Assay Techniques and Test Development for COVID- 19 Diagnosis. *ACS Central Science* ; (6) :591–605.
- Carter LJ, Garner LV, Smoot JW, Li Y, Zhou Q ;(2020). Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. *ACS Central Science*;6(5):591-605.
- Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R ;(2022). Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19).*Stat Pearls Publishing*; 3215-360.

- Cavée L ,Kaltenbach G ;(2021). Épidémiologie de la COVID-19, focus sur le pôle de gériatrie des hôpitaux universitaires de Strasbourg. Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie.(21) :289-296.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC);(2003). Outbreak of severe acute respiratory syndrome - worldwide. MMWR ; 52(12):241–8.
- Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK et al; (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerging Microbes & Infections ;9 (1) :221–36.
- Chen C, Gao G, Xu Y, Pul L,Wang Qet al ;(2020).SARS-CoV-2-Positive Sputum and Feces After Conversion of Pharyngeal Samples in Patients With COVID-19. Annals Internal Medicine;172(12):832-834.
- Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S et al ;(2020). Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet;395(10242):1973-1987.
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses ;(2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature Microbiology;5(4):536-544.
- Covid-19 Tracker (CT) ;(2021).COVID 19 VACCINE TRACKER. <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/>. Consulté le 12.04.2022. <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/>.
- Crommelin DJA, Anchordoquy TJ, Volkin DB, Jiskoot W, Mastrobattista E ;(2021).Addressing the cold reality of mRNA vaccine stability. Journal of Pharmaceutical Sciences;110(3):997–1001.
- Cui J, Li F, Shi ZL ;(2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses.Nature Review
- Cyrus E, Clarke R, Hadley D, Bursac Z, Trepka MJ et al ;(2020).The Impact of COVID-19 on African American Communities in the United States. Health Equity;4(1):476-483.

- Das S, Sarkar S, Das A, Das S, Chakraborty P ;(2021). A comprehensive review of various categories of face masks resistant to Covid-19. Clin Epidemiol Glob Health;12:100-835.
- Davenne E , Giot JB , Huynen P ;(2020).Coronavirus et COVID-19 : le point sur une pandémie galopante .Revue Médicale de Liège ;75(4) :218-225.
- Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y ;(2020). Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Frontiers Immunology ;11:8-27.
- Diao B, Wen K, Zhang J, Chen J, Han C ;(2021). Accuracy of a nucleocapsid protein antigen rapid test in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Clinical Microbiology and Infection;27(2) ;289 :41-289.
- Dijkman R, Jebbink MF, Koekkoek SM, Deijs M , Jonsdohir HR et al ; (2013) Isolation and characterization of current human coronavirus strains in primary human epithelial cell cultures reveal differences in target cell tropism. Journal of Virology;87(11):6081-6090.
- Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der WS, Brodt HR, et al ;(2003). Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. New England Journal of Medicine ; 348(20) :1967–76.

E

- Ezhilan M, Suresh I, Nesakumar N ;(2021).SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2: A Diagnostic Challenge. Measurement (Lond);168:108-335.

F

- Fathizadeh H, Taghizadeh S, Safari R, Khiabani SS, Babak B ;(2020). Study presence of COVID-19 (SARS-CoV-2) in the sweat of patients infected with Covid-19 Microbial Pathogenesis.;149:104556.

G

- Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV ;(2020). Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19.the New England Journal of

Medicin;382(22):2158-2160.

- Gavi ;(2021).What are viral vector-based vaccines and how could they be used against COVID-19?.consulter le 02.03.20200. <https://www.gavi.org/vaccineswork/what-are-viral-vector-based-vaccines-and-how-could>.
- Gholizadeh P, Safari R, Marofi P, Zeinalzadeh E, Pagliano P et al ;(2020). Alteration of Liver Biomarkers in Patients with SARS-CoV-2 (COVID-19). Journal of Inflammation Research;13:285-292.
- Global COVID-19 Vaccinations [Internet] (CDC) : (2021). Consulter le 30.11.2021. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#global-vaccinations>.
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Raoul J , Drosten CH et al ;(2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus : Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature Microbiology ; 5(4):536-544.
- Guan GW, Gao L, Wang JW, Wen XJ, Mao TH et al ;(2020). [Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia] .Zhonghua Gan Zang Bing za Zhi.;28(2):100-106.
- Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P et al ;(2020). Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. New England Journal of Medicine;382(24):2302-2315.
- Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D et al ;(2020). Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clinical Infectious Diseases;71(15):778-785.
- Guo Y, Cae Q, Hong Z,Tan YY, chen_hang SD et al ;(2020).The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. Military Medical Reasearch;7(1):1_10.

H

- Hantz S ;(2020). Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultats Biological diagnosis of Sars-CoV-2 infection: strategies and interpretation of results. Revue Francophone Laboratoires;(526):48-56.
- Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y ;(2020). Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. Science China Life Sciences;63(5):706-711.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J et al ;(2019). Clinical features of patients

infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. *China Lancet*;395(10223):497–506.

- Hui DS, Azhar EI , Madani TA, Ntoumi F , Kock R et al ;(2020). The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases* ;(9) :264–266. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>
- Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW et al ;(2020). triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with covid-19: an open-label, randomised, phase 2 trial.*the lancet*;395(10238):1695-1704.

I

- INNFO ;(2022).Coronavirus : quels sont les différents vaccins administrés dans le monde .Consulté le 20.04.2022. <https://information.tv5monde.com/info/quels-sont-les-differents-vaccins-administres-dans-le-monde-390154>
- Institut pasteur d'Algérie (IPA) ;(2022). Communiqué D'information N°23. Consulter le 13/02/2022. <https://pasteur.dz/fr/dz/443-communique-d-information-n-24>.

J

- Johns Hopkins Center for Health Security(JHCHS) : (2020). Serology-based tests for COVID-19.Consulter le 02.02.2022. [www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID19/serology/Serology based-tests-for-COVID-19](http://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID19/serology/Serology%20based%20tests%20for%20COVID-19).
- Johnson NP, Mueller J ;(2020). Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bulletin of the History of Medicine*;76(1):105-15.

K

- Khan MK, Teng JZ, Khan MI, Khan MO ;(2019). Impact of globalization, economic factors and energy consumption on CO₂ emissions in Pakistan *Science of the Total Environment*.;688:424-436.
- Khan S, Nakajima R, Jain A, Jasinskas A, Jasinkas A et al ;(2020). Analysis of Serologic Cross-Reactivity Between Common Human Coronaviruses and SARS-CoV-2 Using Coronavirus Antigen Microarray. *bioRxiv* ;65-44

- Khan S, Tombuloglu H, Hassanein SE, Rehman S, Bozkurt A et al ; (2020). Coronavirus diseases 2019: Current biological situation and potential therapeutic perspective. *European Journal of Pharmacology* ; 886(5) : 173447.
- Khodadadi E, Maroufi P, Khodadadi E, Esposito I, Ganbarov K et al ; (2020). Study of combining virtual screening and antiviral treatments of the Sars-CoV-2 (Covid-19). *Microbiol Pathogenesis.*;146:104-241.

L

- Lambert A, Cayouette-remblière J, Guéraud E, Le Roux G, Bonvalet C *et al* ; (2020). « Le travail et ses aménagements : ce que la pandémie de covid-19 a changé pour les Français », *Population & Sociétés* ;7 (579) :1-4.
- Layton DS, Choudhary A, Bean AGD ; (2017). Breaking the chain of zoonoses through biosecurity in livestock. *Vaccine* ; 35 (44) :5967–73.
- Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH et al ; (2020). Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infectious Diseases*;20(6):697-706.
- Li A, Parent S, Ksmani A, Guan TH, Moor K ; (2020). Éclosion de COVID-19 dans un établissement de services personnels à Kingston, Ontario en 2020. *Éclosion* ;47(4) :1719-3109.
- Li F ; (2016). Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annual Review of Virology*;3(1):237-261.
- Li F, Li W, Farzan M ; (2005). Harrison SC. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science.*;309(5742):1864-8.
- Li G, Chen X, Xu A ; (2003). Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. *The New England Journal of Medicine*;349(5):508-9.
- Liu R, Han H, Liu F, Lv Z, Wu K et al ; (2020). Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020 *Clinica Chimica Acta.*;505:172-175.
- Liu YC, Kuo RL, Shih SR ; (2020). COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical Journal*;43(4):328-33.
- Loeffelholz MJ, Tang YW ; (2020). Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerging Microbes Infections.*;9(1):747-756.

- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B et al ; (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (London England)* ;395(10224):565-574.

M

- Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B et al ;(2020).The Natural History,Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*;15(3):359-386
- McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM ;(1967). Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* ;57(4):933-40.
- Meselson M ;(2020).Droplets and Aerosols in the Transmission of SARS-CoV-2. *The New England Journal of Medicine*;382(21):2063.
- *Microbiology* ;17(3) :181–92.
- Milken Institute (MI) : (2021). RNA-Based Vaccine. https://covid19tracker.milkeninstitute.org/#vaccine_RNA-based-vaccine.
- Milken Institute(MI) ;(2021).Non Replicating Viral Vector.Consulter le 13/7/2021.https://covid19tracker.milkeninstitute.org/#vaccine_Non-replicating-viralvector.2021b.
- Milken Institute(MI) ;(2021).NonReplicatingViralVector.Consulter le 13/7/2021.https://covid19tracker.milkeninstitute.org/#vaccine_Non-replicating-viralvector.
- Morawska L, Cao J ;(2020). Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environment International*;139:105-730.

N

- Najafi K, Maroufi P,E. Khodadadi E , Zeinalzadeh K, Ganbarov M et al ;(2020). SARS-CoV-2 receptor ACE2 and molecular pathway to enter target cells during infection, reviews in medical, *Microbiology* ;5(33) :105-113.
- Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK et al ;(2020). Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural

genomics approach. *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease*;1866(10):165-878.

- Ng WF, Wong SF, Lam A, Mak YF, Yao H et al ;(2006). The placentas of patients with severe acute respiratory syndrome : A pathophysiological evaluation. *Pathology* ;;38(3):210–8.

O

- Ozma MA, Maroufi P, Khodadadi E, Köse Ş, Esposito I et al ;(2020). Zeinalzadeh E, Kafil HS. Clinical manifestation, diagnosis, prevention and control of SARS-CoV-2 (COVID-19) during the outbreak period .*Infezioni in Medicina*;28(2):153-165.

P

- Park HY, Lee EJ, Ryu YW, Kim Y, Kim H et al;(2015). Epidemiological investigation of MERS-CoV spread in a single hospital in South Korea, May to June 2015. *Eurosurveillance*;20(25):1–6.
- Pavli A, Tsiodras S, Maltezou HC ;(2014) .Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): prevention in travelers. *Travel Medicine and Infectious Disease* ;12(6):602– 608.
- Pebody RG, Chand MA, Thomas HL, Green HK, Boddington NL et al ;(2012). The United Kingdom public health response to an imported laboratory confirmed case of a novel coronavirus in September . *EuroSurveillance* 17(40):20292.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A et al ;(2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine.*The New England Journal of Medicine* ; 383(27): 2603-2615.
- Postnikova EN, Pettitt J, Van Ryn CJ, Holbrook MR, Bollinger L et al ;(2019). Scalable, semi-automated fluorescence reduction neutralization assay for qualitative assessment of Ebola virus-neutralizing antibodies in human clinical samples. *PLoS One*;14(8):221-407.
- Postnikova EN, Pettitt J, Van Ryn CJ, Holbrook MR, Bollinger L et al ;(2019). Scalable, semi-automated fluorescence reduction neutralization assay for qualitative assessment of Ebola virus neutralizing antibodies in human clinical samples. *PLoS One*;14(8):221-407.

- Public Health Ontario (PHO) ;(2021). Instructions pour l'écouvillonnage nasopharyngé et la commande de trousse. Consulter le :30/05/2022.
<https://www.publichealthontario.ca/fr/laboratory-services/kit-test-ordering-instructions/virus-respiratory-kit>.

R

- Rahman MM, Masum MHU, Wajed S, Talukder A ;(2022). comprehensive review on COVID-19 vaccines: development, effectiveness, adverse effects, distribution and challenges. *Virusdisease*;33(1):1-22.
- Randolph HE, Barreiro LB ;(2020). Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity*;52(5):737-741.
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E et al ;(2012). Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*;307(23):2526-33.
- Reuben RC, Danladi MMA, Saleh DA, Ejembi PE ;(2021). Knowledge, Attitudes and Practices Towards COVID-19: An Epidemiological Survey in North-Central Nigeria. *Jornal Community Health*;46(3):457-470.
- Rossier BC ;(2020). SARS-CoV-2 et le transport de sodium: une stratégie diabolique [SARS-CoV-2 and sodium transport: a diabolical strategy] *Revue Médicale Suisse*;16(701):1450-1455.

S

- Sajjad H, Majeed M, Imtiaz S, Siddiqah M, Sajjad A et al ;(2021). Origin, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment Options for SARS-CoV-2. *Biologia* ;119.
- Schrader C, Schielke A, Ellerbroek L, Johne R ;(2012). PCR inhibitors - occurrence, properties and removal. *Journal of Applied Microbiology*;113(5):1014-26.
- Sharma K, Koirala A, Nicolopoulos K, Chiu C, Wood N et al ;(2021). Vaccines for COVID-19: Where do we stand in 2021? . *Paediatric Respiratory Reviews* ;39:22-31.
- Shi P, Dong Y, Yan H, Zhao C, Li X et al ;(2020). Impact of temperature on the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. *Science of the Total Environment*;728:138-890.
- Sia SF, Yan LM, Chin AWH, Fung K, Choy KT et al ;(2020). Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature*;583(7818):834-838.

- Sit THC, Brackman CJ, Ip SM, Tam KWS, Law PYT ;(2020). Infection of dogs with SARS-CoV-2. *Nature*;586(7831):776-778.
- Stuart GS, Peter JW, Elliot JL, Arcady R M, Michael JA et al ; (2019). Additional changes to taxonomy ratified in a special vote by the International Committee on Taxonomy of Viruses (October 2018). *Archives of Virology* ;164(03) :943–946.
- Tyrrell DA, Bynoe ML ;(1965). Cultivation of a novel type of common cold virus in organ cultures. *British Medical Journal* ; 1(5448) :1467–70.

T

- Tyrrell DA, Bynoe ML, Hoorn B ;(1968). Cultivation of "difficult" viruses from patients with common colds. *British Medical Journal*;1(5592):606-610.

V

- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A et al ;(2020). Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. *medRxiv* ;.2003-3217.
- Viboud C, Simonsen L, Fuentes R, Flores J, Miller MA ;(2016). Global Mortality Impact of the 1957-1959 Influenza Pandemic. *The Journal of Infectious Diseases*;213(5):738-45.

W

- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT et al;(2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* ;281(2)292-286.
- Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y ;(2020). Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging*;12(7):6049-6057
- Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP et al ;(2020).SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Frontiers in Cellular Infection Microbiology*;10:587269.
- Whiteman MC, Bogardus L, Giacone DG, Rubinstein LJ, Antonello JM ;(2018).Virus Reduction Neutralization Test: A Single-Cell Imaging High-Throughput Virus Neutralization Assay for Dengue. *American Journal of Tropical Medicine and*

Hygiene;99(6):1430-1439.

- Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwsrisakun C, Salee P, Goonna A et al ;(2020). Negative Nasopharyngeal and Oropharyngeal Swabs Do Not Rule Out COVID-19. Journal of Clinical Microbiology;58(5):297-20.
- World Health Organization (WHO) ; (2021). Middle East respiratory syndrome MERS .consultr le 01.12.2021. <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>.
- World Health Organization (WHO) ;(2021). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard.consulter le 26 /12/2021 .<https://covid19.who.int/>.
- World Health Organization (WHO) ;(2021).Coronavirus (COVID-19).Consulter en 2021. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus>.
- World Health Organization (WHO) ;(2021).Tracking SARS-CoV variants consulter le 16/12/2021.<https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
- World Health Organization(WHO) ; (2004). Summary of probable SARS cases with onset of illness from.consulter le 03.02.2022 [www.who.int/csr/sars/country table2004_04_21/en](http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en)
- Wrapp D, Wang N, Corbett K S, Goldsmith J.A, Hsieh CL, et al ;(2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science. 367(6483), 1260– 1263
- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang Wet al ;(2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature ;579 :265-9.
- Wu Z, McGoogan JM ;(2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA;323(13):1239-1242.

X

- Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D ;(2020). Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. Journal of Medical Virology;92(6):589-594.

Z

- Zaki AM, Boheemen VS, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA ;(2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *The New England Journal of Medicine*;367(19):1814-2.
- Zeidler A, Karpinski TM ;(2020). sars-cov, mers-cov, sars-cov-2 comparison of three emerging coronaviruses. *jundishapur journal of microbiology*;13(6):103-744.
- Zhang XY, Huang HJ, Zhuang DL, Nasser MI ;(2020). Biological, clinical and epidemiological features of COVID-19, SARS and MERS and AutoDock simulation of ACE2. *Infection Disease of Poverty*;9(1):99-1.
- Zhou R, To KK, Wong YC, Liu L, Zhou B et al ;(2020). Acute SARS-CoV-2 Infection Impairs Dendritic Cell and T Cell Responses. *Immunity*;53(4):864-877.