

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

*République Algérienne Démocratique et Populaire*

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*

جامعة 8 ماي 1945 قالمة

*Université 8 Mai 1945 Guelma*

*Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre de l'Univers*



## *Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master*

*Domaine : Sciences de la Nature et de Vie*

*Filière : Sciences biologiques*

*Spécialité / Option : Immunologie appliquée*

*Département : Biologie*

---

## *Thème*

*Infection au COVID-19 : Perspectives sur les réponses immunitaires*

---

*Présenté par :*

- *M<sup>elle</sup> SEBTI Maroua*
- *M<sup>elle</sup> DJIBIHA Marwa*
- *M<sup>elle</sup> KHIROUNI Lina*

*Devant le jury composé de :*

<i>Dr. BENDJEDDOU D.</i>	<i>(Pr.)</i>	<i>Président</i>	<i>Université de Guelma</i>
<i>Dr. MAIRIF S.</i>	<i>(MCB)</i>	<i>Examinatrice</i>	<i>Université de Guelma</i>
<i>Dr. OUMEDDOUR A.</i>	<i>(MCA)</i>	<i>Encadreur</i>	<i>Université de Guelma</i>



## *Remerciement*

*Au terme de ce travail du mémoire de master, les mots justes sont difficiles à trouver pour exprimer nos remerciements à "Allah", le tout puissant, qui nous a accordé le courage afin de nous permettre d'élaborer ce modeste travail.*

*Nos remerciements aux membres de jury :*

*A madame **BEN DJADDOU DALILA** d'avoir accepté de présider le jury.*

*A madame **MAIRIF SAMEH** d'avoir accepté d'examiner ce mémoire.*

*A notre encadreur monsieur **OUMEDDOUR Abdelkader***

*Nous sommes très honoré de vous avoir comme promoteur de notre thèse.*

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction.*

*C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.*

*Votre entière disponibilité, vos qualités humaines, votre rigueur scientifique et votre dévouement à la cause du travail bien fait font de vous un maître exemplaire.*

**QUE DIEU VOUS ACCORDE SA GRACE...**

*Nous n'oublions pas de remercier, toutes les personnes ayant participé de près ou de loin pour l'accomplissement de ce modeste travail.*



## *Merci*





## *Dédicaces*

### *A ma source de bienveillance Maman*

Si Dieu a mis le paradis sous les pieds des mères, ce n'est pas pour rien. Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serais demain, ma réussite est la tienne.

### *A Mon cher papa*

Permettez-moi de vous exprimer mon grand amour, Mon attachement et ma plus haute considération pour Votre personne. Je suis très fière d'être votre fille veuillez trouver, dans ce modeste travail, le fruit de Vos sacrifices Que Dieu vous protège et vous garde

*A mes chers frères* HAITHEME ; NOUH ; TASNIME ; et mon fiancé AYOUB source de joie et de bonheur

### *À mes trinômes* LINA et MARWA

Pour leur soutien moral, leur patience et leur compréhension tout au long de ce projet et surtout pour nos amitiés, merci

**Enfin**, je t'en à remercier tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment, et à tous qui ont attendu l'achèvement de ce mémoire et qui ont prié « **Dieu** » pour plus de réussite.



*MARWA*



## *Dédicace*

*Je m'incline devant Dieu tout puissant qui M'a ouvert la porte du savoir et M'a aidé la  
Franchir.*

*Avec un cœur plein d'amour et de fierté je dédie ce travail :*

*À l'étoile de mon ciel qui a su mettre la lumière dans mon univers, qui m'a toujours entourée  
d'amour, pour me soutenir et m'encouragée durant toute ma vie et donné l'espoir de  
poursuivre ce chemin jusqu'au bout «**MA MERE HOURIA** ». Que dieu la protège.*

*À l'homme le plus généreux du monde, à celui qui a été toujours présent, qui m'a appris les  
valeurs de la vie, qui m'a soutenu en toutes circonstances et à celui qui m'a tout donné sans  
cesse, «**MONPERE KADDOUR** ». Que dieu le garde.*

*A ma sœur **SAFA**, que Dieu la protège.*

*À mes frères **KHAIR EDIN, SAIF EDIN, ILYAS, MOHAMED EL AMINE**, que Dieu les  
protèges.*

*À mon fiancé **YAHIA** qui m'a soutenu et m'a encouragé et, m'a donné les efforts je dédie ce  
travail et je lui souhaite une longue belle vie.*

*A mes chères amies et mes collègues d'étude : **MARWA** et **LINA** et mes amies **AFAF** et  
**SAWSEN** et **DALAL** et **Imane** et Mes tentes surtout **FATIHA***

*À toute Mes deux familles : **DJEBIHA** et **REKIK***

*À tous ceux qui ont participé à la réalisation de ce travail de près ou de loin.*

*À toutes mes amies.*

*À tous ceux qui me connaissent.*

*Et à toute la promotion Immunologie appliquée 2020/2021.*

**MARWA**



## *Dédicace*

*Je dédie ce mémoire à :*

*Aux deux être les plus chers, Mes parents*

*A ma mère **LEILA**, la lumière de mes jours ,la source de mes efforts ,la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, maman que je l'adore*

*A L'homme de ma vie **MOURAD**, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, que dieu le garde dans son vaste Paradis ,à toi mon père*

*A mes sœurs : **ROUFAIDA ET AICHA** je souhaite simplement que dieu nous accorde une longue vie et une bonne santé pour que nous puissions cheminer ensemble sur la route du destin avec amour*

*Mon petit frère : **SOUHAIBE***

*Et grand-mère : **HAMAMA***

*Et grande merci tante : **HAYATTE***

*A toute la famille : **KHIROUNI ET SIARI***

*A mes chère amie et mes collègues d'étude : **MARAW S ET MARWA D***

*A mes chères sœurs :**HASSIBA , NOUSSAIBA ,SAMER , MOUNIRA ,NOUR , SIHEM ,SALMA ,ZAHRA , CHAHRA ,AHLEM , IMY***

*A toutes la promotion d'immunologie appliquée 2021*

*A tous ceux qui sont proches de mon cœur et dont je n'ai pas cité les noms au risque d'oublier quelqu'un.*

*Je dédie ce travail.*

*Lina*

*Remerciements*

*Dédicace*

*Résumé*

*Abstract*

*المخلص*

*Liste d'abréviations*

*Liste des Figures*

*Liste des Tableaux*

*Introduction..... 2*

*Chapitre I : Les coronavirus*

*1. Définition..... 4*

*1.1. Définition de Coronavirus.. 4*

*1.2. Définition de la COVID-19..... 4*

*2. Infection au Covid 19..... 4*

*.2.1 Historique..... 4*

*3. Structure et variabilité..... 5*

*3.1. Les variants du COVID-19..... 8*

*4. Classification..... 9*

*5. Caractéristiques génétique de covid 19..... 11*

*6. Cycle de réplication virale..... 11*

*7. Mode de transmission..... 13*

*7.1. La transmission par aérosols..... 13*

*7.2. La transmission indirecte..... 13*

*7.3. La transmission par les selles et autres liquides biologiques..... 14*

*7.4. La transmission de la mère à l'enfant..... 14*

---

---

<i>7.5. La transmission zoonotique.....</i>	<i>14</i>
<i>8. Les causes.....</i>	<i>14</i>
<i>9. Les symptômes.....</i>	<i>15</i>
<i>10. Démarche diagnostique.....</i>	<i>15</i>
<i>10.1. Anamnèse.....</i>	<i>16</i>
<i>10.2. Biologie.....</i>	<i>16</i>
<i>10.3. Réponse sérologique.....</i>	<i>16</i>
<i>10.4. La charge virale.....</i>	<i>16</i>
<i>11. Le traitement.....</i>	<i>16</i>
<i>11.1. Intubation.....</i>	<i>17</i>
<i>11.2. Ventilation.....</i>	<i>17</i>
<i>11.3. Protection.....</i>	<i>17</i>
<i>11.4. Soignant.....</i>	<i>17</i>
<i>11.5. En ambulatoire.....</i>	<i>17</i>
<i>12. Vaccins contre la COVID-19.....</i>	<i>17</i>
<i>12.1. Les différents types de vaccins contre la COVID-19.....</i>	<i>18</i>
<i>12.1.1. La méthode du microbe en entier.....</i>	<i>19</i>
<i>12.1.1. Vaccin inactivé.....</i>	<i>19</i>
<i>12.1.1. Vaccin vivant atténué.....</i>	<i>20</i>
<i>12.1.1. Vaccin à vecteur viral.....</i>	<i>20</i>
<i>12.1.2. La méthode des sous-unités.....</i>	<i>20</i>

<i>1. Reconnaissance de système immunitaire.....</i>	<i>24</i>
<i>3. Les réponses immunitaires anti-coronavirus.....</i>	<i>25</i>
<i>2.1. La première ligne de défense: les barrières physiques et chimiques.....</i>	<i>25</i>
<i>2.2. La deuxième ligne de défense: l'immunité innée.....</i>	<i>26</i>
<i>2.3. Troisième ligne de défences : l'immunité adaptative.....</i>	<i>29</i>
<i>2.3.1 L'immunité humorale.....</i>	<i>29</i>
<i>2.3.2 Immunité cellulaire T.....</i>	<i>31</i>
<i>3. Mémoire immunitaire contre le covid19.....</i>	<i>34</i>
<i>.4 Résultantes de l'infection par SARS-COV-2.....</i>	<i>35</i>
<i>4.1. SARS-CoV-2 et Inflammation.....</i>	<i>35</i>
<i>4.2. SARS-CoV-2 en pneumologie.....</i>	<i>36</i>
<i>4.3. SARS-CoV-2 dans les maladies intestinales.....</i>	<i>36</i>

---

Les coronavirus sont des virus sphériques enveloppés, de 60 à 220 nm de diamètre, dont la structure comporterait une nucléocapside hélicoïdale à l'intérieur d'une capsid de structure icosaédrique, elle-même entourée d'une enveloppe membranaire. Ils ont été nommés d'après leur aspect en couronne en microscopie électronique. En cas d'infection par le Sars-CoV-2, le système immunitaire active d'abord une première ligne de défense, l'immunité innée qui s'appuie notamment sur des cellules immunitaires capables de détruire les virus de manière non spécifique puis sur l'immunité adaptative qui se met en place dans un second temps .

L'immunité innée repose sur la reconnaissance de signaux moléculaires portés par le virus. Ces signaux moléculaires perçus par des récepteurs déclenchent des voies de signalisation qui convergent vers la production de cytokines pro-inflammatoires et d'interféron (INF) de types 1 et 3 par les cellules immunitaires (cellules dendritiques) et tissulaires (alvéolaires). En se fixant sur leurs cellules cibles, les cytokines et les INF expriment plusieurs fonctions dans la réponse antivirale (induction d'un état antiviral, renforcement des propriétés des barrières épithéliales, induction de la mort par apoptose des cellules infectées, recrutement des leucocytes circulants).

La réponse immunitaire humorale repose sur la production des anticorps qui apparaissent rapidement après l'infection par le Sars-CoV-2, ces anticorps neutralisants empêchant l'infection de nouvelles cellules par le virus quand la réponse immune est adaptée. L'infection par le Sars-CoV-2 entraîne également une réponse lymphocytaire T (TCD4 et TCD8). Cette réponse cellulaire, en association avec la production d'anticorps spécifiques, participe à la guérison des patients infectés.

Mots clés : Sars-CoV-2, réponse humorale, immunité innée, cytokines pro-inflammatoires.

---

Coronaviruses are enveloped spherical viruses, 60 to 220 nm in diameter, their structure consists of a helical nucleocapsid inside an icosahedral-structured capsid, itself surrounded by a membrane envelope. They were named after their crown appearance under electron microscopy. In the event of infection with Sars-CoV-2, the immune system first activates a first line of defense, the innate immunity that relies in particular on immune cells capable of destroying viruses in a non-specific manner, then on adaptive immunity that is set up in a second step.

Innate immunity relies on the recognition of molecular signals carried by the virus. These molecular signals received by receptors trigger signaling pathways that converge to the production of pro-inflammatory cytokines and interferon (INF) types 1 and 3 by immune cells (dendritic cells) and tissue cells (alveolar). By binding to their target cells, cytokines and INFs express several functions in the antiviral response (induction of an antiviral state, strengthening of the properties of epithelial barriers, induction of death by apoptosis of infected cells, recruitment of circulating leukocytes).

The humoral immune response relies on the production of antibodies that appear quickly after infection with Sars-CoV-2, these neutralizing antibodies that prevent new cells from being infected with the virus when the immune response is adapted. Sars-CoV-2 infection also results in a T cell response (TCD4 and TCD8). This cellular response, in association with the production of specific antibodies, helps cure infected patients.

Keywords: Sars-CoV-2, humoral response, innate immunity, pro-inflammatory cytokines.

---

فيروسات كورونا هي عبارة عن فيروسات كروية مغلقة، يتراوح قطرها ما بين 60 إلى 200 نانومتر، ويتكون هيكلها من نوكليوكابسيد حلزوني داخل قفيصة ذات هيكل ذي عشرووجه، محاطة بغلاف غشائي. تم تسميتهم بعد ظهورهم تحت المجهر الإلكتروني. في حالة الإصابة بفيروس سارس-CoV-2، يقوم الجهاز المناعي أولاً بتنشيط خط الدفاع الأول، المناعة الفطرية التي تعتمد بشكل خاص على الخلايا المناعية القادرة على تدمير الفيروسات بطريقة غير محددة، ثم على المناعة التكيفية التي تم ضبطها في الخطوة الثانية.

تعتمد المناعة الفطرية على التعرف على الإشارات الجزيئية التي يحملها الفيروس. تؤدي هذه الإشارات الجزيئية التي تتلقاها المستقبلات إلى مسارات إشارات تتلاقى مع إنتاج السيتوكينات المؤيدة للالتهابات والإنترفيرون (INF) من النوع 1 و3 بواسطة الخلايا المناعية وخلايا الأنسجة. من خلال الارتباط بالخلايا المستهدفة، تعبر السيتوكينات INFs عن عدة وظائف في الاستجابة المضادة للفيروسات (تحريض حالة مضادة للفيروسات، تقوية خصائص الحواجز الظاهرية، تحريض الموت عن طريق موت الخلايا المبرمج للخلايا المصابة، تجنيد الكريات البيضاء المنتشرة).

تعتمد الاستجابة المناعية الخلطية على إنتاج الأجسام المضادة التي تظهر بسرعة بعد الإصابة Sars-CoV-2، وهي الأجسام المضادة المعادلة التي تمنع الخلايا الجديدة من الإصابة بالفيروس عندما يتم تكيف الاستجابة المناعية. تؤدي عدوى سارس-CoV-2 أيضاً إلى استجابة الخلايا التائية (TCD4 وTCD8) تساعد هذه الاستجابة الخلوية، جنباً إلى جنب مع إنتاج أجسام مضادة محددة، على علاج المرضى المصابين.

**ACE2** : Enzyme de conversion de l'angiotensine-2

**ACT**: *Acceptance and commitment therapy*

**ADN**: d'acide désoxyribo nucléique

**AINS** : anti-inflammatoires non stéroïdiens

**ARA** : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

**ARDS** : acute respiratory distress syndrome

**ARN** : l'Acide Ribonucléique

**APN** : Acide peptidique nucléique

**ASC**: *Antibody-Secreting cells*

**BAVU** : Ballon Autoremplisseur à Valve Unidirectionnelle

**BCoV** : Coronavirus Bovin

**CD** : cellules dendritiques

**CEPI**: candidat à l'exercice de la profession infirmière

**CMH**: Complexe majeur d'histocompatibilité

**CoV** : Corona Virus

**COVID-19** : Corona Virus 2019

**CPA** : cellule présentatrice d'antigène

**ELIS**: Enzyme-Linked Immuno sorbent Assay

**GM-CSF** : facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages

**GSK** : GlaxoSmithKline

**HBPM** : héparines de bas poids moléculaires

**HCoV** : Coronavirus Humaine

**HCoV-NL63** : Coronavirus Humain NL63

**HE**: Hémagglutinine-Estérase

**HKU1** : Coronavirus de Chauve-Souris

**HKU4** : Coronavirus de Chauve-Souris

**HP** : l'hypertension pulmonaire

**HTA**: 'Hypertension Artérielle

**H1N1** : Virus de la grippe A

**IBV** : Bronchite Infectieuse Aviaire

**IEC** : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

**IFN** : interférons

**IgG** : Immunoglobuline G

**IgM** : Immunoglobuline M

**INSPQ** : Institut National de Santé Publique du Québec

**LBA** : lavage broncho alvéolaire

**LDA** : Latent Dirichlet Allocation

**LPA** : Les lésions pulmonaires aiguës

**LPS** : lipopolysaccharides

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

**MHV** : Coronavirus de l'hépatite de la Souris

**NETs** : Neutrophiles Extracellulaire Traps

**NK** : Natural Killer

**NLR** : *Nod-like Receptors*

**Nsp** : Non-Structural Proteins

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ORF**: Open Reading Frame

**PBMC**: *peripheral blood mononuclear cells*

**PCR : Polymérase Chaîne Réaction**  
**PdCV : Delta corona virus Porcine**  
**PEDV : Porcine epidemic diarrhea virus**  
**PEP : pression expiratoire positive**  
**pp1a : Polyprotéines 1a**  
**PRCV : le coronavirus respiratoire porcin**  
**protéine N : Nucléocapside**  
**PRR : *Pattern Recognition Receptors***  
**RBD: *Receptor-Binding domain***  
**RT-PCR : Reverse Transcriptase-Polymérase Chaîne Réaction**  
**SARS-CoV : Coronavirus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère**  
**SARS-CoV-2 : Coronavirus 2 du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère**  
**SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigüe**  
**SM: *Small Membrane***  
**SRDA : Senior Resource Development Agency**  
**SRMO : Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient**  
**Surface S : Spike**  
**TdL : Transport Distribution Logistique**  
**TGEV : Coronavirus de la Gastro-Entérite Transmissible**  
**Th1 : lymphocytes T Auxiliaires**  
**TNF : facteurs de nécrose tumorale**  
**TRS :Trancription Regulatory Sequence**  
**VNI : La ventilation non invasive**

---

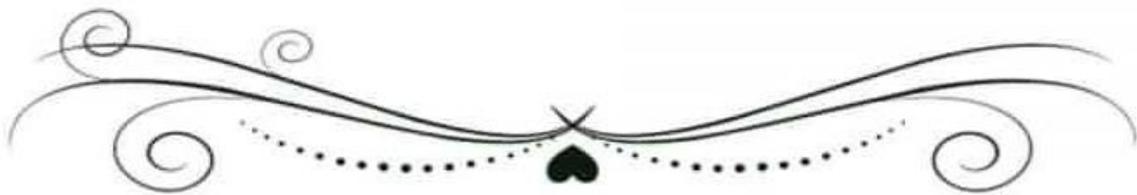
<i>Figures</i>	<i>Titre</i>	<i>page</i>
Figure 01	Structure des coronavirus.	5
Figure 02	La localisation des gènes dans le génome du coronavirus.	6
Figure 03	Rôle des protéines de structure de SARS-CoV-2.	6
Figure 04	Représentation schématique de la taxonomie des Coronaviridae	7
Figure 05	Nouveau schéma de classification pour les membres des Coronaviridae.	8
Figure 06	Les différents types des vaccins	18
Figure 07	La méthode de sous-unité de vaccin	19
Figure 08	L'approche génétique (vaccin à base d'acides nucléiques)	20
Figure 09	La transcription de l'ADN à ARNm (vaccin à base nucléique)	20
Figure 10	Covid-processus-immunisation	25
Figure 11	Les étapes du cycle viral du SARS-COVID-2 et thérapeutiques.	27
Figure 12	Première ligne de défense : barrières physiques et chimiques	28
Figure 13	La deuxième ligne de défense : l'immunité innée.	31
Figure 14	Troisième ligne de défences : l'immunité adaptative	33
Figure 15	Multiplicité des cibles thérapeutiques potentielles	38
Figure 16	Mémoire immunitaire contre COVID-19	40

---

<i>Tableau</i>	<i>Titre</i>	<i>page</i>
Tableau 01	Les différentes variants du COVID-19	10



# ***Introduction***



Depuis sa mise en évidence en décembre 2019 dans la ville de Wuhan en Chine, le virus SARS-CoV-2 responsable de la maladie à Coronavirus (*Coronavirus Disease 2019 - COVID-19*) a contaminé plus de 4 millions d'individus à travers le monde, causé la mort de presque 300000 personnes et affecté notre quotidien de manière inédite [1].

Ce virus à acide ribonucléique (ARN) fait partie du genre  $\beta$ -Coronavirus de la famille Coronaviridae, tout comme le virus Sévère Acute Respiratory Syndrome (SARS)-CoV responsable de l'épidémie de SARS en 2003 et le Middle Eastern Respiratory Syndrome (MERS)-CoV à l'origine du MERS et peut se transmettre de façon interhumaine. Similairement au SARS-CoV, le SARS-CoV-2 est capable de se lier via sa protéine Spike (S) à l'Angiotensine Conversion Enzyme 2 (ACE2) fortement exprimée par les cellules épithéliales respiratoires, depuis la muqueuse nasale jusqu'au niveau bronchique et alvéolaire, ou ACE2 est surtout exprimé par la pneumocystose de type 2 et les cellules endothéliales ainsi que les macrophages [1].

Bien que la majorité des patients développent une forme légère ou modérée du COVID-19, caractérisée par de la fièvre, des myalgies, de la toux, de la fatigue et une atteinte respiratoire modérée, une minorité développera une forme plus sévère ou critique, se traduisant par une pneumopathie bilatérale, voire un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). D'importantes anomalies de l'hémogramme ainsi que la production de cytokines inflammatoires reflètent l'impact du virus sur le système immunitaire des patients. Nous proposons une revue de la littérature des modifications immunitaires liées au COVID-19. En plus de nous permettre de mieux comprendre la maladie, certaines de ces modifications constituent des pistes thérapeutiques [1].

L'objectif de ce mémoire est de faire la mise à jour des connaissances sur cette pandémie de COVID-19 avec tous ses inconvénients et comment le système immunitaire traite ce virus en employant des réponses immunitaires, y compris les cellules et les organes concernés afin d'établir une bonne prévention de cette épidémie qui a balayé le monde entier.

Ce travail comporte deux chapitres, le premier s'intéresse à l'étude de la structure des coronavirus et leur classification, le deuxième explique les aspects immunologiques et les réponses immunitaires innée et adaptative.



***Chapitre 01***

***Les coronavirus***



## 1. Définition de la COVID-19

### 1.1. Coronavirus

Une vaste famille de virus qui peuvent être pathogènes chez l'animal ou l'homme. Chez l'être humain, plusieurs coronavirus peuvent entraîner des infections respiratoires allant du simple rhume à des maladies plus graves comme le *syndrome respiratoire aigu sévère* (SRAS) causé par le SARS-COV1 et le *syndrome respiratoire du moyen orient* (MERS). Le dernier coronavirus SARS-COV2 qui a été découvert, est responsable de la maladie à coronavirus 19 : La covid-19 (de l'anglais *coronavirus disease*) [2].

### 1.2. COVID-19

Maladie infectieuse causée par le dernier coronavirus découvert (SARS-COV 2). Ce nouveau virus et cette maladie étaient inconnus avant l'apparition de la flambée de WUHAN (Chine) en décembre 2019 [2].

## 2. Infection au Covid 19

Beaucoup de questions concernant la progression de la Covid-19 depuis l'émergence du virus SARS-CoV-2 restent sans réponse. L'histoire récente ne doit pas être négligée : les connaissances acquises lors de l'épidémie de SARS de 2003-2004 et la biologie des coronavirus communs pouvaient laisser prévoir certains aspects cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques du SARS-CoV-2: le SARS-CoV avait commencé sa course en novembre 2003 et l'épidémie avait été déclarée terminée fin juin 2004 (avec quelques rares cas bénins retrouvés jusqu'en janvier 2004) [3].

Il semble que les hypothèses explicatives actuellement avancées ne s'y réfèrent pas assez : le rôle de l'immunité croisée avec les autres coronavirus (virus des rhumes banals) a été évoqué en 2004 à la suite de l'épidémie de SARS-CoV-1 de 2003 [3].

En 2020 avec le SARSCoV-2, ce phénomène a été également retrouvé. Les données épidémiologiques de la Covid-19 à la fin du printemps 2020 peuvent faire douter de la stabilité du virus concernant sa pathogénicité. Comme toujours en biologie la théorie de l'évolution peut nous éclairer [3].

### 2.1. Historique

Mise à jour sur l'épidémie : depuis le dernier bulletin d'information (7 juillet 2020), 1419 904 nouveaux cas confirmés de coronavirus 2019 (COVID-19) et 34 326 nouveaux décès ont été signalés dans le monde. À ce jour, un total de 12 786 051 cas de COVID-19 et 566 904 (TdL : 4%) décès ont été signalés dans 215 pays et territoires. Aucun nouveau pays ou territoire ne signale de cas ou de décès pour la première fois cette semaine [4].

La répartition des cas cumulés (proportion des cas mondiaux) des régions déclarantes de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (hors Afrique) est la suivante : Région de la Méditerranée orientale 1 167 859 (9%), Région européenne 2 925 686 (23%), Région de la Amériques 6 669 879 (52%), région de l'Asie du Sud-est 1 163 556 (9%) et région du Pacifique occidental 244 960 (2%). Pour des informations plus détaillées sur les cas et les décès signalés en dehors de l'Afrique [4].

En date du 14 juillet 2020, à 9 heures (heure de l'Afrique de l'Est), 610 807 cas de COVID-19 et 13 456 (TdL : 2%) décès avaient été signalés dans 54 pays africains. Cela représente 5% de tous les cas signalés dans le monde. Depuis le dernier bulletin (2020), 118183 nouveaux cas de COVID-19 ont été signalés, soit une augmentation de 24% par rapport au rapport du 7 juillet 2020. La proportion de nouveaux cas de COVID-19 déclarés par région est la suivante : région Sud 72% (84 628), région Nord 11% (12 646), région Ouest 10% (12 038), région Est 6% (6 246) et région Centre 2 % (2 625), et en l'Algérie (3%) et aussi il y'a Neuf pays qui signalent des taux de létalité comparables ou supérieurs au taux mondial de létalité de 4%.Permis ces pays l'Algérie (5%) [4].

### 3. La structure et variabilité

Les coronavirus (CoV) sont des virus enveloppé grossièrement sphériques avec un diamètre allant de 80 à 200 nm leur enveloppe porte à sa surface de hautes projections formées de la protéines de surface S (Spike) et disposées en couronne, d'où le préfixe corona. La protéine S est une protéine de fusion de type 1 organisée en trimères. La partie globulaire, ou si, permet la liaison du virus à son récepteur cellulaire, porte les épitopes neutralisants et présente une grande diversité génétique ; la partie « tige », ou 52, assure la fusion des membranes virales et cellulaires lors de l'entrée du virus dans la cellule [5].

Dans le modèle massique, la nucléocapside (protéine N) a une structure tubulaire à symétrie hélicoïdale, fait exceptionnel chez les virus à ARN de polarité positive. Un 2nd modèle est proposé, comportant une capsid interne tubulaire à symétrie hélicoïdale et une capsid externe icosaédrique à symétrie cubique constituée essentiellement de la protéine M de matrice (ou de membrane) [5].

Parmi les protéines structurales, la protéine E (anciennement appelée protéine SM pour *Small Membrane*) a été découverte plus tardivement ; elle joue un rôle important dans la phase d'assemblage de la particule virale et porterait des facteurs de virulence. Ainsi, il a été montré que l'infection expérimentale de la souris par des SARS-CoV délétés du gène codant la protéine E est atténuée [5].

Enfin, les Bétacoronavirus de clade A (dont HCOV-0043 et HCOV-HKU1) portent une 2<sup>de</sup> protéine de surface qui est une hémagglutinine-estérase (HE). Cette protéine présente une homologie de 30 % avec la protéine HEF (*hemagglutinin-esterase fusion*) du virus influenza C. Elle aurait été acquise par l'ancêtre commun des Coronaviridae et des Torovirinae. Elle n'est pas nécessaire à l'entrée du virus dans la cellule, et sa persistance chez les Bétacoronavirus de clade A serait liée à un avantage sélectif de l'infection *in vivo* par ces virus qui utilisent des acides sialiques modifiés comme récepteurs. Ainsi, son activité acétylsterase améliore le relargage des particules virales à partir des cellules infectées, favorisant ainsi la diffusion de l'infection [5].

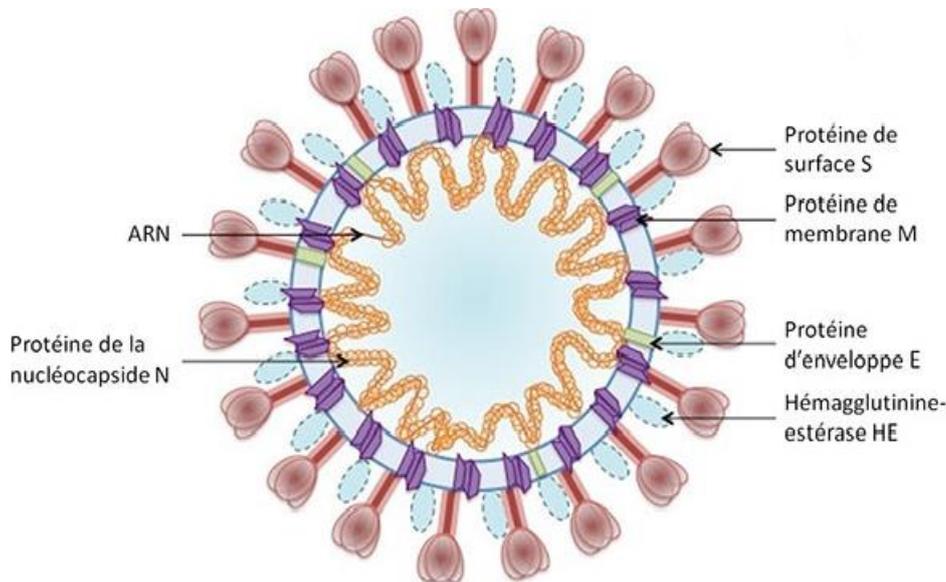


Figure1: Structure des coronavirus [6].

Le génome des CoV est une molécule d'ARN monocaténaire linéaire non segmentée de polarité positive. Sa taille d'environ 30 kb en fait le plus grand des génomes des virus à ARN infectant l'humain. Si le nombre de séquences partielles et/ ou complètes des HCOV a augmenté de façon drastique depuis la pandémie de SARS-CoV en 2003 [5].

La très grande majorité de la diversité des séquences disponibles dans les banques de données internationales concernent les CoV animaux, notamment les CoV infectant les oiseaux, les mammifères d'élevage et de compagnie et les chiroptères. L'organisation générale du génome comprend 2 régions non codantes en 5' (séquence leader) et en 3' (queue polyA) et une partie codante divisée en 6 ou 7 ORF selon les espèces [5].

Les ORF, ORF1a et ORF1b, sont chevauchantes et correspondent aux 2/3 du génome, soit environ 20 kb. Elles codent 2 polyprotéines appelées PPLA et PPLAB qui sont

rapidement clivées en 16 protéines non structurales (NSP 1 à NSP 16, NSP pour non structural protéine) entrant dans le complexe de réplication/ transcription. Dans ce complexe, NSP12 correspond à l'ARN polymérase ARN dépendante chargée de la réplication du génome. Elle est étroitement liée à NSP7 et à NSP8 [5].

La très grande taille du génome et son maintien dans la nature sont rendus possibles notamment par la protéine NSP14 qui a une activité 3' et 5' exo nucléase (ExoN) et qui permet de réduire le nombre d'erreurs introduites à chaque copie du génome, évitant ainsi l'accumulation de mutations délétères (notion de « seuil catastrophe ») [5].



Figure 2 : La localisation des gènes dans le génome du coronavirus [7].

Les CoV sont les seuls virus à ARN pour lesquels ce système de correction des erreurs (*proofreading*) a été décrit. Ainsi, le taux de mutations introduites lors de la réplication du génome des CoV est estimé à 10<sup>-4</sup> substitution/ base/ cycle contre 10<sup>-10</sup>-10<sup>-11</sup> pour les virus à génome ARN de plus petite taille. Le tiers restant du génome, situé en 3', comporte les gènes codant les protéines de structure HE, S, E, M, N dans un ordre constant, et des ORF putatives codant des protéines non structurales en nombre et en position variables selon les espèces de Cov [5].

Ces ORF sont localisées le plus souvent dans les régions situées entre les gènes 5 et E d'une part, et entre les gènes M et N d'autre part ; certaines chevauchent les gènes codant les protéines de structure. La fonction d'un grand nombre de protéines non structurales est encore mal connue. Les différents gènes du génome des CoV sont précédés d'une séquence inter génique appelée TRS (*transcription regulatory sequence*) homologue d'une partie de la séquence leader située en 5'. Ces TRS jouent un rôle central dans la transcription [5].

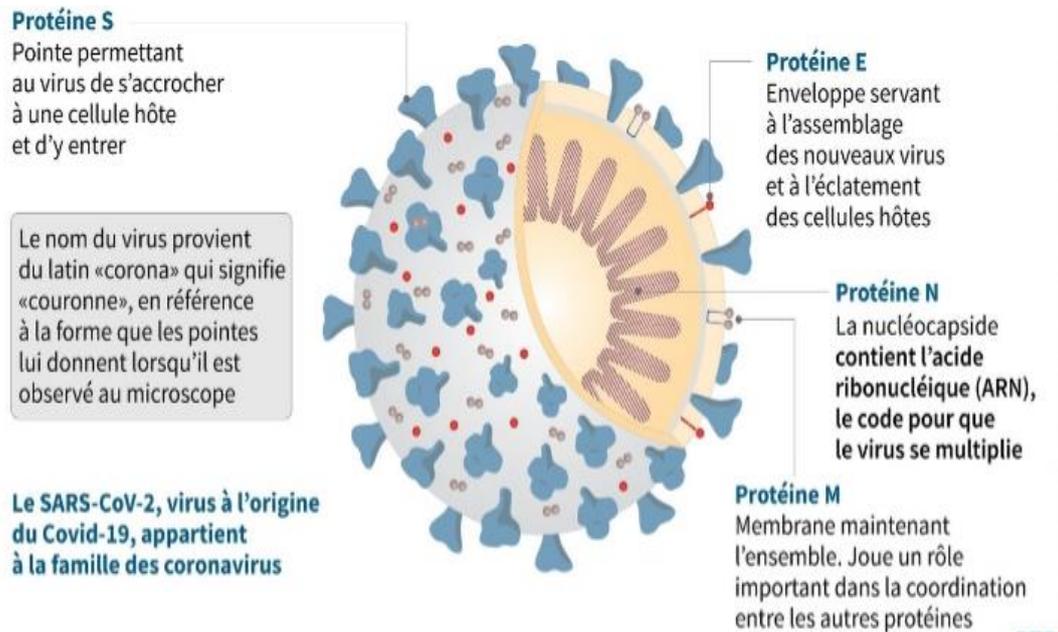


Figure 3: Rôle des protéines de structure de SARS-CoV-2[8].

### 3.1. Les variants du COVID-19

Tableau 01 : Les différentes variants du Covid 19 [9].

Nom	symptômes
Variant Alpha anglais20I/501.Y.V1(B.1.1.7)	<p>Transmissibilité : +43-90%.</p> <p>Taux d'attaque secondaire : +11%.</p> <p>Augmentation probable du risque d'hospitalisation : +40-64%.</p> <p>Augmentation probable du risque de décès : +30-70%.</p> <p>Pas d'impact significatif sur l'échappement immunitaire post-infection ou post-vaccinal.</p> <p>Éléments préliminaires en faveur d'une charge virale plus élevée et d'une détection prolongée dans les voies respiratoires supérieures.</p>
Variant Beta Sud-Africain 20H/501.V2(B.1.351)	<p>Transmissibilité : +50%.</p> <p>Augmentation probable de la mortalité hospitalière : +20%.</p> <p>Impact significatif sur l'échappement immunitaire post-infection ou post-vaccinal.</p> <p>Possible augmentation de la charge virale.</p>
Variant Gamma brésilien	<p>Augmentation probable du risque d'hospitalisation.</p>

20J/501Y.V3(P.1)	<p>impact sur l'échappement immunitaire post-infection ou post-vaccinal.</p> <p>Éléments préliminaires en faveur d'une augmentation de la transmissibilité : +40-120%</p>
<p>Variant Delta indien 20A/484Q(B.1.617)</p>	<p>Plus transmissible que le variant Alpha.</p> <p>Données préliminaires en faveur d'un impact sur l'échappement immunitaire post-vaccinal. supérieur à celui du variant Alpha surtout ses vaccinations incomplètes (1 seule des 2 doses).</p>

#### 4. Classification et taxonomie

Selon le Comité international de taxonomie des virus, les CoV sont classés dans l'ordre des Nidovirales, une famille de Coronaviridae et une sous-famille de Coronavirinae. Sur la base de preuves sérologiques antérieures et génomiques récentes, la famille des Coronaviridae comprend deux sous-familles : la sous-famille Orthocoronavirinae et la sous-famille Torovirinae (Figure 4) [10].

La sous-famille des Orthocoronavirinae comprend quatre genres : Alphacoronavirus, Beta coronavirus, Gamma coronavirus et Delta coronavirus. Les alphas et bêta coronavirus infectent les mammifères, les gammacoronavirus infectent les espèces aviaires et les deltacoronavirus infectent à la fois les espèces mammifères et aviaires. Les alphacoronavirus représentatifs comprennent le *coronavirus humain NL63* (HCoV-NL63) ; le *coronavirus de la gastro-entérite transmissible porcine* (TGEV), le PEDV et le *coronavirus respiratoire porcine* (PRCV) [10].

Les bêta coronavirus représentatifs comprennent le SRAS-CoV, le MERS-CoV, le *coronavirus de chauve-souris HKU4*, le *coronavirus de l'hépatite de la souris* (MHV), le *coronavirus bovin* (BCoV) et le coronavirus humain OC43. Les gamma et deltacoronavirus représentatifs comprennent respectivement le coronavirus de la *bronchite infectieuse aviaire* (IBV) et le *deltacoronavirus porcine* (PdCV) [10].

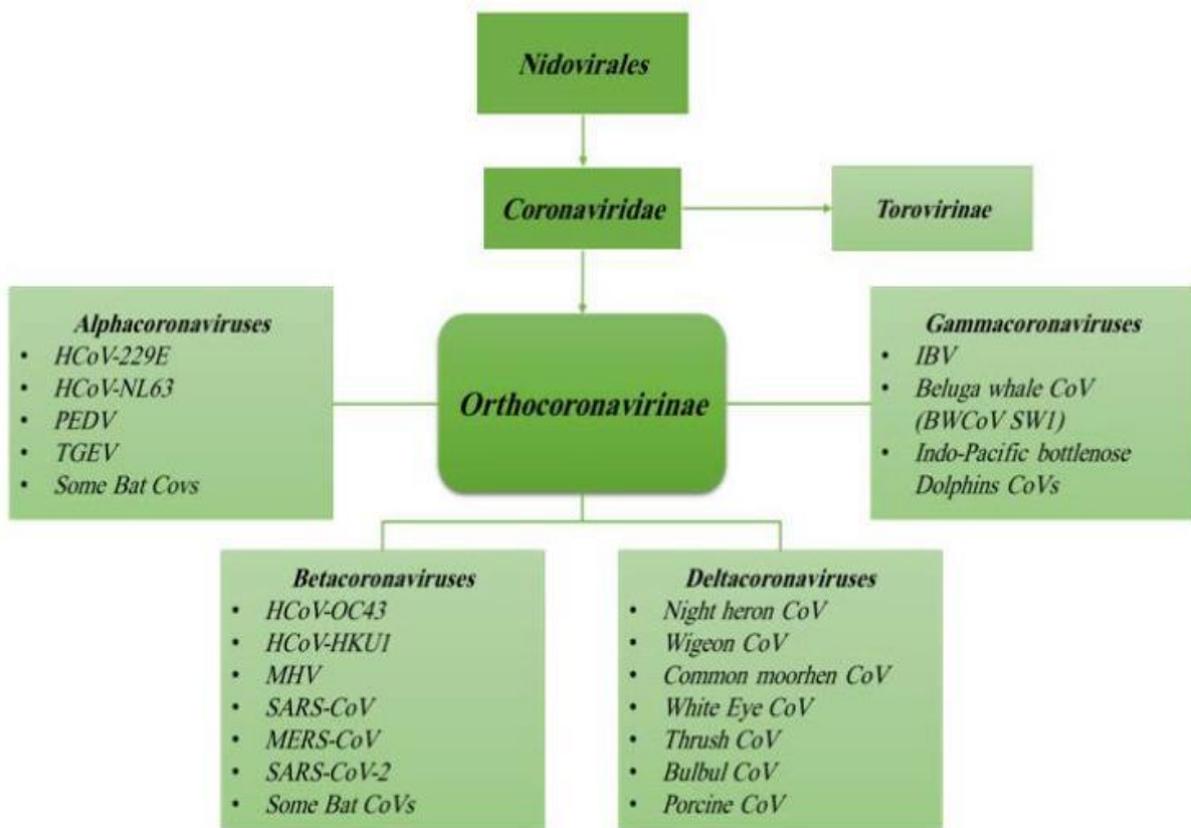


Figure 4: Représentation schématique de la taxonomie des Coronaviridae [10]

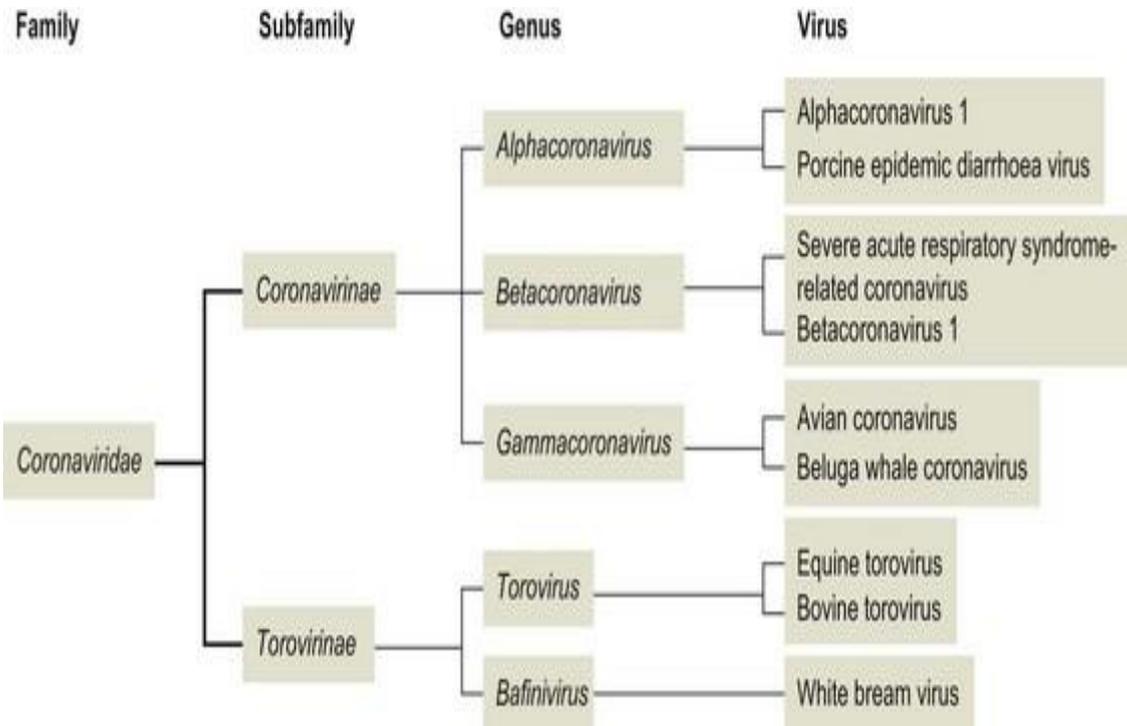


Figure 5: Nouveau schéma de classification pour les membres des Coronaviridae [11].

## 5. Caractérisation génétique du SRAS-CoV-2

Grâce à l'analyse phylogénétique (évolutionnaire), il a été établi que le SRAS-CoV-2 a fait son apparition chez l'humain en novembre 2019. Depuis, l'observation continue de son génome a révélé de légères mutations permettant de suivre son évolution. Le taux de mutation constaté pour le SRAS CoV-2 est significativement inférieur à celui de l'influenza, ce qui suggère une évolution plus lente en réponse à la pression sélective [12].

D'autres études seront nécessaires pour qu'on puisse déterminer l'incidence des mutations sur le fonctionnement du virus. Au début de la pandémie, une variante du SRAS-CoV-2 (D614) était prédominante dans la population. En février 2020, une nouvelle variante, G614, est apparue en Europe, variante qui a depuis remplacé D614 comme forme prédominante [12].

L'infection par la variante G614 mène potentiellement à des charges virales plus élevées, ce qui pourrait influencer sur la transmissibilité, une hypothèse qui reste à confirmer. La variante G614 ne semble toutefois pas causer une aggravation de la maladie. Il sera important de poursuivre les études sur le génome et les effets des mutations génétiques sur la santé, ainsi que sur les données épidémiologiques afin d'évaluer l'incidence potentielle de l'évolution du virus sur les mesures de santé publique et la mise au point de vaccins et de traitements [12]

## 6. Cycle de réplication virale

Le SARS-CoV-2 est un virus ARN de grande taille. Son génome atteint 30 000 bases. Il code d'une part pour grand transcrit qui sera traduit en 16 protéines coupées par des protéases. Ces protéines serviront à la réplication du virus et à la formation de nouveaux brins d'ARN. À côté de ce grand transcrit, une partie du génome porte quatre gènes indépendants codant pour des protéines dont la protéine (spike) qui associées en trimère, donnent les images de couronne (coronavirus) à la surface du virus. C'est cette même protéine qui se lie au récepteur dans le tissu pulmonaire. Les autres protéines correspondent aux protéines d'enveloppe (M, E et N). Le SRAS-CoV-2 commence son cycle lorsque sa protéine se lie au récepteur cellulaire (figure 2). Ce récepteur correspond à *l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2* (ACE2) que l'on trouve à la surface de pneumocytes, de cellules endothéliales mais également de cellules de l'endocarde, du foie et de façon importante dans l'intestin (entérocytes, colonocytes et cholangiocytes) [14].

Le SARS-CoV-2 peut ainsi se lier à plusieurs tissus chez un même individu. Son récepteur est assez inattendu car cet enzyme, ACE2, participe au clivage et à la dégradation d'un pro-enzyme l'angiotensine, qui régule la tension artérielle, Plusieurs études sont en cours pour comprendre les liens entre la gravité de la maladie COVID-19, l'hypertension artérielle

(HTA) et les traitements de type *inhibiteur de l'enzyme de conversion* de l'angiotensine (IEC) ou *antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2* (ARA 2) [14].

Après la liaison au récepteur, le changement de conformation de la protéine S facilite la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire par la voie endosomale. SARS CoV-2 libère son ARN dans la cellule hôte. L'ARN de son génome est ensuite traduit en protéines qui sont secondairement clivées pour former les protéines structurales et de multiplication virale. Les protéines virales et l'ARN du génome sont ensuite assemblées en virions dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi puis bourgeonnent dans la lumière du RE (2) Le SRAS-CoV-2 commence son cycle lorsque sa protéine S se lie au récepteur cellulaire. Ce récepteur correspond à l'enzyme de conversion de l'angiotensine [14].

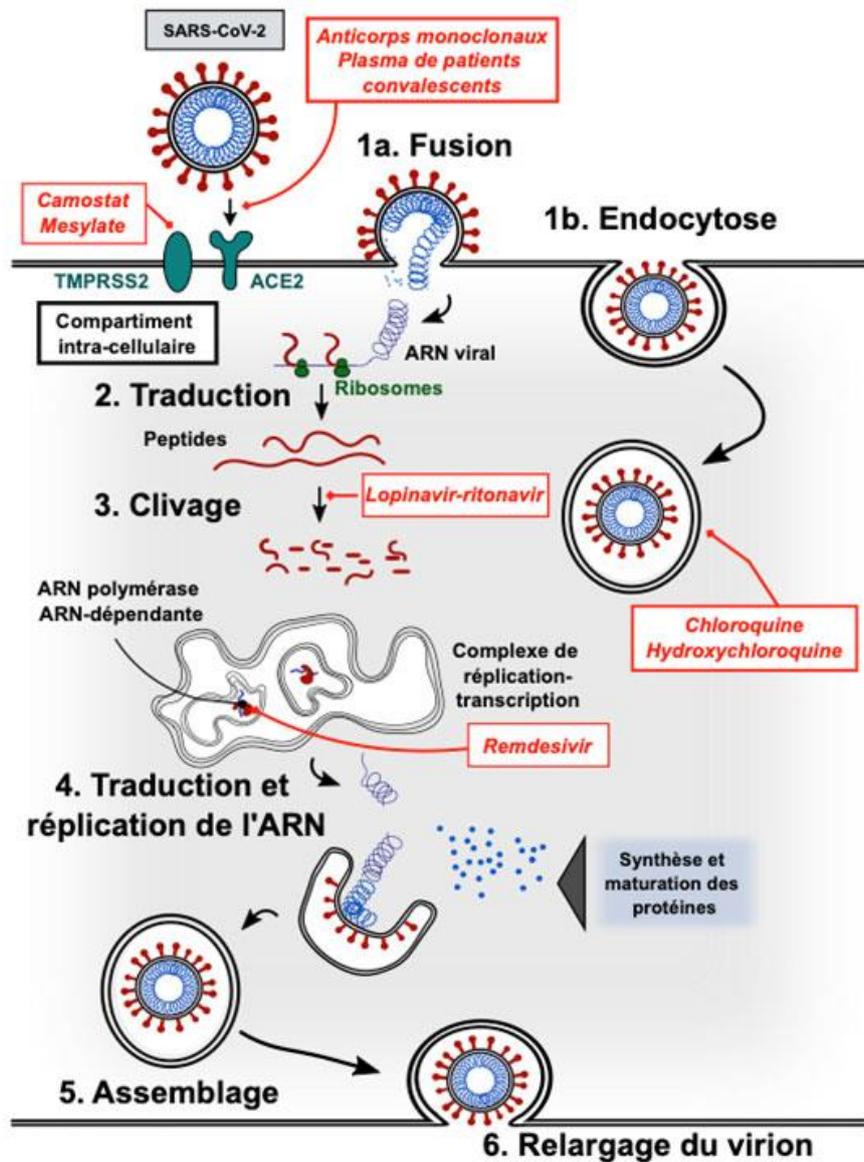


Figure 6: les étapes du cycle viral du SARS-COVID-2 et thérapieutiques [14].

## **7. Mode de transmission**

La COVID-19 est transmise par des personnes porteuses du virus (symptomatique ou non) par le biais (en inhalant) de gouttelettes respiratoires expulsées par le nez ou par la bouche lorsqu'une personne tousse, éternue ou parle. Ces gouttelettes sont relativement lourdes et ne parcourent pas de grandes distances, et tombent rapidement au sol (c'est pourquoi il est important de respecter une distance d'au moins un mètre) [15].

Ces gouttelettes peuvent se trouver sur des objets ou des surfaces autour de la personne malade, on peut alors contracter la COVID-9 en touchant ces objets ou les surfaces, et si on se touche ensuite les yeux, le nez ou la bouche (c'est pour cela qu'il faut se laver régulièrement les mains) [15].

### **7.1. La transmission par aérosols**

Le virus SRAS-CoV-2 est excrété par les voies respiratoires et peut se retrouver dans des aérosols de proximité expulsés par la personne infectée. Selon leur taille, ces particules pourront se déposer dans le nez, la gorge, les bronches ou se rendre jusqu'aux alvéoles pulmonaires [15].

Elles peuvent également se déposer sur les conjonctives. Ces aérosols de proximité sont émis en quantité variable quand la personne respire, parle, chante, tousse, éternue, etc. La distance sur laquelle pourront se déplacer les aérosols de différentes tailles (moins de 100  $\mu\text{m}$ ) varie en fonction de leur diamètre aérodynamique [15].

Les données expérimentales et épidémiologiques disponibles soutiennent une transmission par aérosols à proximité, c'est-à-dire à moins de deux mètres, mais il n'est pas exclu que, dans certains contextes, les aérosols puissent se déplacer à distance. La distance maximale demeure imprécise, mais il est peu probable que ce soit au-delà de quelques mètres [15].

### **7.2. La transmission indirecte**

Les gouttes et aérosols de plus gros diamètre projetés par une personne infectée peuvent se déposer sur les surfaces environnantes [16-17]. La viabilité du SRAS-CoV-2 sur les différentes surfaces varie selon les facteurs environnementaux (température, humidité relative et rayonnement) et le type de surface [18]. Il est possible que le SRAS-CoV-2 puisse survivre jusqu'à quelques jours sur les surfaces [18].

Bien que la preuve appuyant la transmission par les comités ne soit pas très robuste, elle reste plausible à proximité des personnes qui sont contagieuses, le risque pouvant être

influencé par les pratiques de désinfection, l'hygiène, le respect des mesures sanitaires et la présentation clinique de la personne infectée.

### **7.3. La transmission par les selles et autres liquides biologiques**

La transmission par voie fécale-orale n'est pas établie, bien que de l'Acide ribonucléique (ARN) du SRAS-CoV-2 ainsi que des virus vivants aient été isolés dans les selles [10]. Également, la transmission par l'urine, le plasma ou le sérum n'a pas été documentée, même si l'ARN du virus a été identifié dans ces liquides biologiques [20].

### **7.4. La transmission de la mère à l'enfant**

Plusieurs études soulèvent la possibilité d'une transmission verticale du SRAS-CoV-2 [16,20, 21-22].

En effet, l'ARN viral a été détecté dans des prélèvements nasopharyngés chez 7 % de nouveau-nés dont la mère était positive au SRAS-CoV-2 [23]. Le virus a été détecté en de rares occasions dans le placenta de mères atteintes par la COVID-19. Toutefois, aucun cas n'a été confirmé par la détection du SRAS-CoV-2 dans le tissu ou le sang du cordon ombilical. A ce jour, aucune évidence scientifique n'indique une transmission de la COVID-19 par l'allaitement [16, 24-25]. Toutefois, deux études de cas ont rapporté la détection par réaction de polymérisation en chaîne avec transcriptase inverse (RT-PCR) de fragments du virus non viables dans le lait maternel de deux femmes.

### **7.5. La transmission zoonotique**

Le réservoir principal de ce virus semble être la chauve-souris fer à cheval, mais plusieurs questions se posent toujours sur la façon dont il a pu être transmis à l'humain [26,27]. La transmission du vison vers l'humain a été confirmée dans le contexte des fermes d'élevage de visons infectés par un variant spécifique. Les implications des changements identifiés dans ce variant ne sont pas encore bien comprises [28,29]. Des cas de transmission de l'humain à l'animal ont été rapportés pour différentes espèces incluant le chat, le chien, le furet, le vison, le hamster et le singe [20,28, 30].

## **8. Les causes**

Le virus à l'origine de la COVID-19 est officiellement connu sous le nom de coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2). Il appartient à une famille plus large de virus appelée coronavirus. Bien que les coronavirus puissent affecter à la fois les animaux et les humains, seuls les coronavirus humains sont connus pour provoquer des infections respiratoires. Ces infections peuvent être des maladies bénignes comme le rhume mais aussi

des maladies graves comme le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) et le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)[23].

La propagation de la COVID-19 n'est pas complètement claire, mais les enquêtes ont permis de découvrir que l'épidémie aurait débuté au sein d'un marché animal. La COVID-19 peut se propager de personne à personne par le biais de gouttelettes respiratoires. Il est également possible d'entrer en contact avec le virus par le biais d'aérosols (des gouttelettes assez petites pour flotter dans l'air) si une personne infectée tousse ou éternue à proximité de vous. Ces aérosols subsistent dans l'air pendant de longues périodes. Vous pouvez également attraper le virus en touchant des surfaces infectées, puis en vous touchant les yeux, le nez ou la bouche, les personnes suivantes un risque d'exposition élevé :

- Les personnes qui vivent dans des zones de forte transmission de COVID-19.
- Le personnel de santé qui s'occupe de patients atteints de COVID-19.
- Les personnes en contact étroit avec les personnes atteintes de COVID-19.
- Les personnes qui ne suivent pas les mesures de santé publique (par exemple, porter un masque, se laver les mains)[23].

## **9. Les symptômes**

Les personnes infectées par la COVID-19 peuvent présenter des symptômes très légers ou inexistantes ou au contraire une affection grave ou la mort. La plupart des infections sont généralement légères et leurs symptômes apparaissent progressivement 2 à 14 jours après exposition à la COVID-19. On retrouve parmi les symptômes les plus courants : une toux sèche, de la fièvre, de la fatigue, et parmi les autres symptômes existants :

Des douleurs, la diarrhée, le mal de tête, la congestion nasale, le nez qui coule et le mal de gorge. Cependant, certaines personnes développent suite à l'infection de graves problèmes respiratoires, des troubles du rythme cardiaque, des lésions cardiaques et un état de choc. Le risque de mourir de la COVID-19 est plus élevé pour certaines populations, notamment les adultes âgés de 65 ans et plus (le risque augmente avec l'âge), les personnes souffrant de maladies chroniques sous-jacentes (notamment les maladies cardiaques, le diabète et les maladies pulmonaires) et les personnes dont le système immunitaire est affaibli [23]

## **10. Démarche diagnostique**

Le dépistage est l'un des piliers de la stratégie Tester Alerter Protéger mise en place pour freiner l'épidémie de COVID-19. Jusqu'alors il reposait principalement sur la réalisation de tests virologiques RT-PCR et de tests antigéniques qui permettent de savoir si un individu est malade au moment du prélèvement ou s'il a déjà été infecté. Actuellement, il existe trois types de tests : les tests virologiques, antigéniques et sérologiques [8].

### 10.1. Anamnèse

La période d'incubation s'étend sur les 14 jours suivant l'exposition. La médiane se situerait entre 4 et 5 jours après le comptage. 97,5 % des patients développeraient des symptômes dans les 11,5 jours et 2,5 % dans les 2,2 jours. Initialement, le retour d'une zone d'endémie comme la Chine ou l'Italie du nord, puis le séjour à proximité d'un cluster, dans les 14 jours, rendaient possible la contamination par le virus. Au stade de pandémie, le tableau clinique rend à lui seul probable l'infestation [8].

La contamination intra-hospitalière aurait atteint 41 % des patients de Wuhan. 29 % du personnel soignant de Wuhan aurait été contaminé. En Italie, 8 % des cas concernent des soignants. La durée moyenne d'hospitalisation des patients se situe entre 17 et 25 jours après le début de la maladie. Le virus est retrouvé jusqu'à 4 semaines après le début des symptômes chez un tiers des patients. Recherche de facteurs de risque (en particulier obésité), antécédents et traitement en cours (diabète, pathologie cardio-vasculaire, notamment HTA) [8].

### 10.2. Biologie

Leucopénie, thrombopénie, transaminases augmentée [8].

### 10.3. Réponse sérologique

- IgM puis IgG [8].

Les tests immunologiques permettent de mesurer des anticorps (IgM et IgG circulants) de patients atteints de COVID. On distingue les tests dit tests ELISA et les tests immun chromatographiques. Ces derniers incluent les tests rapides de détection d'anticorps et les tests rapides de détection d'antigène [8].

### 10.4. la charge virale

La méthode standard de diagnostic consiste à effectuer une réaction en chaîne par polymérase à transcription inverse (rRT-PCR) à partir d'un écouvillon nasopharyngés [8].

## 11. Traitements

Paracétamol à la dose de 60 mg/kg/jour sans dépasser de 3 g/jour, Les AINS doivent être proscrits ; risque d'aggravation chez les patients COVID +, Le traitement antibiotique des surinfections se discute au cas par cas, Oxygénothérapie par lunettes jusqu'à 6L/min avec masque chirurgical par-dessus ; au-delà masque à haute concentration et L'objectif est d'obtenir une saturation  $\geq 94$  %, HBPM en préventif chez les malades hospitalisés si pas de contre-indication [8].

### 11.1. Intubation

Pré-oxygénation prudente au BAVU avec filtre entre le masque et le ballon Sous vidéo laryngoscope de préférence, Etomidate 0,3 mg/kg ou kétamine 1 mg/kg et Célocurine 1 mg/kg et La curarisation doit être envisagée dès l'intubation [8].

### 11.2. Ventilation

La VNI n'est pas recommandée chez le patient COVID, Ventilation assistée contrôlée et le Volume courant (Vt) 6 ml/kg calculé sur le poids idéal théorique et FR minimale QSP pH  $\geq$  7,30 (FR 16–35/min) et le Rapport I/E : 1/2 – Plateau inspiratoire 20–30 %.Débit inspiratoire entre 50 et 70 l/min et le Réglage initial : FiO<sub>2</sub> 1,PEP 10 cmH<sub>2</sub>O, Puis baisser la FiO<sub>2</sub> pour une PaO<sub>2</sub> [55–80] mm Hg ou SpO<sub>2</sub> [88–95 %] et Adapter la PEP selon niveau de FiO<sub>2</sub> nécessaire [8].

### 11.3. Protection

Patient présentant des signes évoquant un COVID 19 et les patients confirmés COVID 19 :

Masque de soins bien adapté au visage dès l'admission dans l'établissement. En cas d'hospitalisation, chambre individuelle porte fermée [8].

### 11.4. Soignant

Précautions gouttelettes (masque chirurgical) appliquées devant un cas possible ou confirmé, avec à la place un appareil de protection FFP2 seulement lors de soins et investigations invasifs (bronchoscopies, intubations-extubations, aspirations trachéales de trachéotomisés, drainage bronchique par kinésithérapeute) [8].

### 11.5. En ambulatoire

Traitement essentiellement symptomatique : repos, hydratation, antalgique antipyrétique type paracétamol, désobstruction nasopharyngés au sérum physiologique par contre le protocole de surveillance doit être mis en place car risque d'aggravation entre le 7e et le 10e jour. Pour ce faire il existe des plateformes numériques (type Covidom APHP) qui facilite la surveillance en établissant un lien entre le patient et les acteurs de santé [8].

## 12. Vaccins contre la COVID-19

La pandémie de COVID-19 qui a frappé le monde bat aujourd'hui son plein. Parallèlement aux actions menées par l'OMS et ses partenaires pour riposter à cette pandémie (suivi de la pandémie, conseils sur les interventions essentielles, distribution de fournitures médicales vitales à ceux qui en ont besoin), une course aux vaccins a été engagée[33].

Les vaccins sauvent des millions de vies chaque année. Leur mode d'action consiste à entraîner et à préparer le système immunitaire (défenses naturelles de l'organisme) à

reconnaître et à combattre les virus et les bactéries qu'ils ciblent. Ainsi, si l'organisme se trouve par la suite exposé à ces mêmes agents pathogènes, il est immédiatement prêt à les détruire, ce qui permet de prévenir la maladie [33].

Au 18 février 2021, au moins sept vaccins différents avaient été mis à disposition dans les pays par l'intermédiaire de trois plateformes. La vaccination doit viser en priorité les populations vulnérables dans tous les pays. Parallèlement, plus de 200 vaccins candidats sont en cours de mise au point, dont plus d'une soixantaine sont en phase de développement clinique. Le mécanisme COVAX fait partie de l'Accélérateur ACT, que l'OMS a créé avec des partenaires en 2020. Le COVAX est l'axe de travail vaccins de l'Accélérateur ACT. Dirigé par la CEPI, l'Alliance Gavi et l'OMS, il vise à mettre un terme à la phase aiguë de la pandémie de COVID-19 de la façon suivante :

- en accélérant la mise au point de vaccins sûrs et efficaces contre la COVID-19.
- en contribuant au développement des moyens de production.
- en collaborant avec les gouvernements et les fabricants pour garantir une répartition juste et équitable des vaccins entre tous les pays, seule initiative mondiale visant cet objectif [33].

Les vaccins sont une nouvelle arme essentielle dans la lutte contre la COVID-19 et il est extrêmement encourageant de constater que beaucoup d'entre eux s'avèrent efficaces et passent en phase de mise au point. Travaillant le plus vite possible, des scientifiques du monde entier collaborent et innovent pour fournir des tests de dépistage, des traitements et des vaccins qui, ensemble, permettront de sauver des vies et de mettre fin à la pandémie [21].

Des vaccins sûrs et efficaces changeront la donne. Mais pour le moment, il faut continuer à porter un masque, à respecter les distances physiques et à éviter les lieux bondés. Le fait d'être vacciné ne signifie pas qu'il faut renoncer à toute prudence, prendre des risques et en faire prendre aux autres, notamment parce qu'on ignore encore dans quelle mesure les vaccins protègent non seulement contre la maladie, mais aussi contre l'infection et la transmission [33].

### **12.1. Les différents types de vaccins contre la COVID-19**

Cet article fait partie d'une série d'explications à propos de la mise au point et de la distribution des vaccins. Apprenez-en plus à propos des vaccins, depuis leur fonctionnement et leur fabrication jusqu'à la garantie de leur innocuité et d'un accès équitable, dans la série de l'OMS « Les vaccins expliqués » [33].

En décembre 2020, plus de 200 vaccins candidats contre la COVID-19 étaient en cours de développement. Sur ceux-ci, au moins 52 vaccins candidats sont au stade des essais

sur l'homme. Plusieurs autres vaccins candidats sont actuellement en phase I/II, et entreront dans la phase III au cours des prochains mois (pour plus d'informations sur les différentes phases d'essais cliniques [33]).

En général, de nombreux vaccins candidats feront l'objet d'une évaluation avant d'être considérés comme sûrs et efficaces. Par exemple, sur l'ensemble des vaccins qui sont étudiés chez les animaux de laboratoire et en laboratoire, environ sept sur 100 seront considérés comme suffisamment efficaces pour passer au stade des essais cliniques chez l'homme. Sur les vaccins qui parviennent à l'étape des essais cliniques, seul un sur cinq aboutit à un succès. Le fait d'avoir plusieurs vaccins différents en cours de développement augmente les chances de trouver un ou plusieurs vaccins efficaces et sûrs pour les populations prioritaires visées [33].

Il existe trois méthodes principales de fabrication d'un vaccin. Leurs différences résident dans la question de savoir s'ils utilisent un virus ou une bactérie en entier ; uniquement les parties du germe qui déclenche le système immunitaire ; ou uniquement le matériel génétique qui fournit les instructions pour la fabrication de protéines spécifiques et non pas le virus en entier [33].

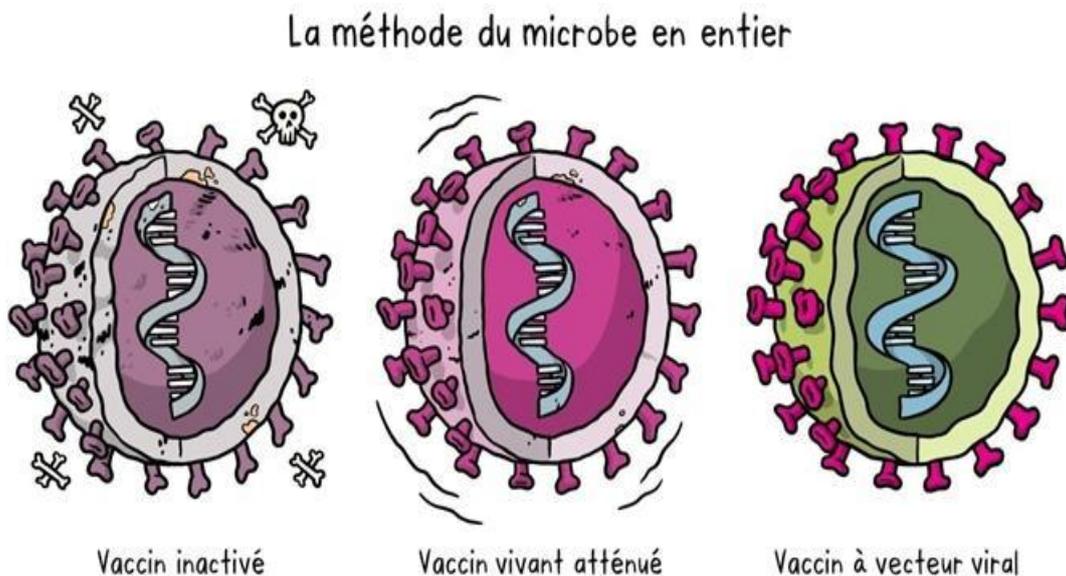


Figure 7: Les différents types des vaccins [33].

### **12.1.1. La méthode du microbe en entier**

#### ***12.1.1.1. Vaccin inactivé***

La première façon de fabriquer un vaccin est de prendre le virus ou la bactérie porteuse de la maladie, ou un très semblable à celui-ci, et de l'inactiver ou de le tuer à l'aide de produits chimiques, de chaleur ou de rayonnements. Cette méthode utilise une technologie qui a fait ses preuves chez l'homme en effet, c'est ainsi que sont fabriqués les vaccins contre la grippe et la poliomyélite et les vaccins peuvent être fabriqués à une échelle raisonnable [33].

Toutefois, cette méthode nécessite des installations de laboratoire spéciales pour cultiver le virus ou la bactérie en toute sécurité, elle peut aussi avoir un temps de production relativement long, et le vaccin qui en sera issu sera probablement administré en deux ou trois doses [33].

#### **12.1.1.2. Vaccin vivant atténué**

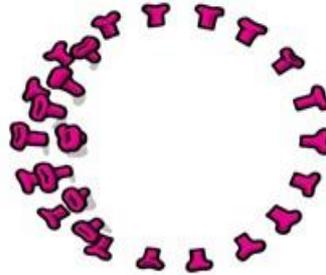
Un vaccin vivant atténué utilise une version vivante mais affaiblie du virus ou une version très similaire. Le vaccin antirougeoleux-antiourlien-antirubéoleux (ROR) et le vaccin contre la varicelle et le zona sont des exemples de ce type de vaccin. Cette méthode utilise une technologie similaire au vaccin inactivé et peut être fabriquée à grande échelle. Cependant, ce type de vaccins ne convient pas aux personnes dont le système immunitaire est affaibli [33].

#### **12.1.1.3. Vaccin à vecteur viral**

Ce type de vaccin utilise un virus sûr pour fournir des sous-parties spécifiques appelées protéines du germe voulu afin qu'il puisse déclencher une réponse immunitaire sans provoquer de maladie. Pour ce faire, les instructions pour la fabrication de ces fragments particuliers de l'agent pathogène voulu sont injectées dans un virus sûr. Le virus sûr sert alors de plateforme ou de vecteur pour relâcher la protéine dans l'organisme. La protéine déclenche la réponse immunitaire. Le vaccin contre Ebola est un vaccin à vecteur viral et ce type de vaccin peut être développé rapidement [33].

### 12.1.2. La méthode des sous-unités

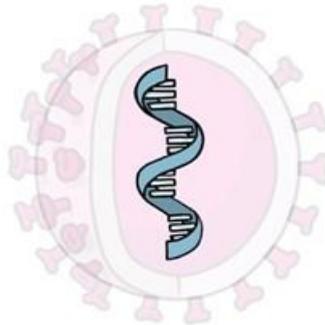
#### La méthode de sous-unité



Un vaccin sous-unité n'utilise que les parties très spécifiques (les sous-unités) d'un virus ou d'une bactérie que le système immunitaire doit reconnaître.

Figure 8: La méthode de sous-unité de vaccin [33].

Un vaccin sous-unité n'utilise que les parties très spécifiques (les sous-unités) d'un virus ou d'une bactérie que le système immunitaire doit reconnaître. Il ne contient pas le microbe en entier et n'utilise pas un virus sûr comme vecteur. Les sous-unités peuvent être des protéines ou des sucres. La plupart des vaccins figurant sur le calendrier d'administration pendant l'enfance sont des vaccins sous-unité, protégeant les individus contre des maladies telles que la coqueluche, le tétanos, la diphtérie et la méningite à méningocoque [33].



Utilise le matériel génétique pour des protéines spécifiques - L'ADN ou l'ARN

Figure 9: L'approche génétique (vaccin à base d'acides nucléiques) [33].

Contrairement aux méthodes qui utilisent un microbe en entier affaibli ou mort ou des parties d'un microbe, un vaccin à base d'acides nucléiques utilise simplement un fragment de matériel génétique qui fournit les instructions pour des protéines spécifiques, et non pas le microbe en entier. L'ADN et l'ARN sont les instructions que nos cellules utilisent pour

fabriquer des protéines. Dans nos cellules, l'ADN est d'abord transformé en ARN messenger, qui est ensuite utilisé comme modèle pour fabriquer des protéines spécifiques [33].

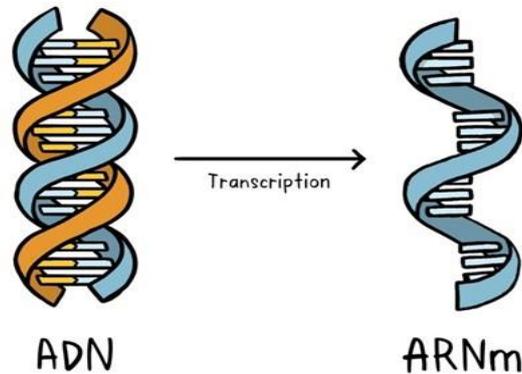


Figure 10: La transcription de l'ADN a ARNm (vaccin a base nucléique) [33].

Un vaccin à base d'acides nucléiques fournit un ensemble spécifique d'instructions à nos cellules, que ce soit sous forme d'ADN ou d'ARNm, pour que celles-ci fabriquent la protéine spécifique que nous souhaitons que notre système immunitaire puisse reconnaître et combattre [33].

La technique à base d'acides nucléiques est une nouvelle façon de développer des vaccins. Avant la pandémie de COVID-19, aucun vaccin de ce type n'avait encore été soumis au processus complet d'approbation pour une utilisation chez l'homme, bien que certains vaccins à ADN, y compris contre certains cancers, faisaient l'objet d'essais sur l'homme. En raison de la pandémie, la recherche dans ce domaine a progressé très rapidement et certains vaccins à ARNm contre la COVID-19 obtiennent une autorisation d'utilisation d'urgence, ce qui signifie qu'ils peuvent désormais être administrés à des personnes, au-delà d'une utilisation uniquement dans le cadre d'essais cliniques [33].



***Chapitre 02***

***Aspects immunologiques***



Le système immunitaire joue, à l'évidence, un rôle essentiel dans la défense contre les Coronavirus dont, en particulier, le SARS-CoV2 (COVID-19). Celle-ci met en jeu à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative. Un enjeu essentiel est de comprendre la place respective de l'immunité innée et de l'immunité adaptative dans le développement soit d'une réponse adéquatement contrôlée et efficace, pour à la fois éliminer le virus et générer une immunité protectrice vis-à-vis du pathogène, soit d'une réponse incontrôlée où l'activation dérégulée des populations lymphocytaires et la libération massive de cytokines aboutit à la lésion irréversible de l'organe cible, le poumon, avec les conséquences vitales que l'on connaît [6].

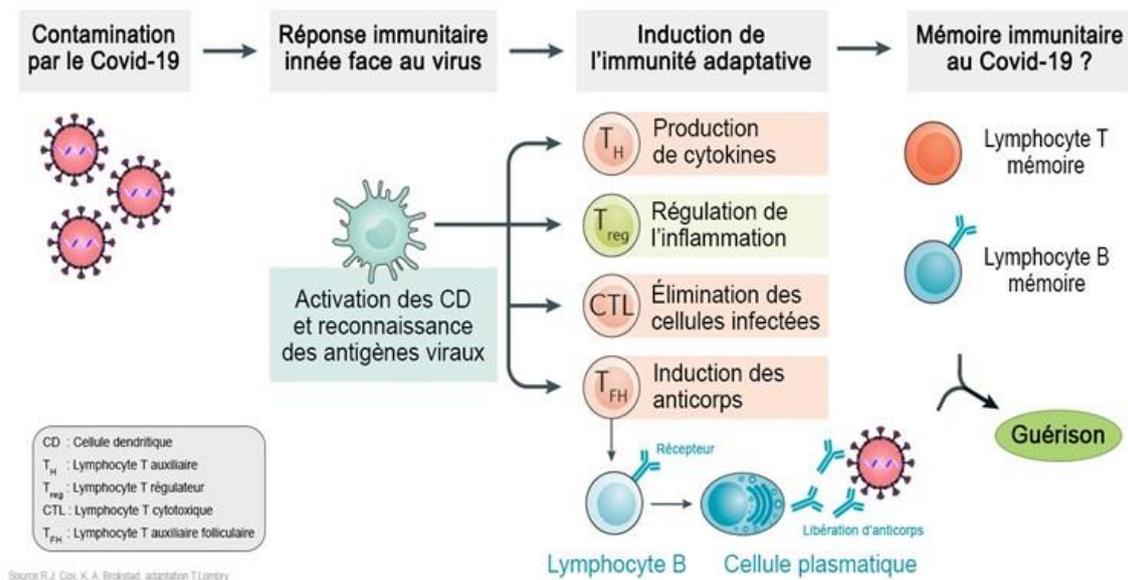


Figure 11

Figure 11: Covid-processus-immunisation [32].

### 13. Reconnaissance de système immunitaire

Nos connaissances actuelles des interactions entre le SARS-CoV-2 et le système immunitaire sont limitées. Néanmoins, il utilise probablement certains mécanismes d'évasion communs à la famille des Coronavirus afin de se répliquer plus efficacement. Les virus à ARN peuvent être reconnus via des *patterns recognition receptors* (PRR) qui détectent leur ARN simple ou double brin et déclenchent les défenses antivirales en induisant la sécrétion d'*interférons* (IFN) de type I/III, de *Tissue Necrosis Factor* (TNF)- $\alpha$ , ou d'*interleukine* (IL)-18. Les Coronavirus sont capables de retarder l'activation de ces mécanismes de défense en empêchant leur identification par les PRR et en inhibant leur signalisation ou celle de l'interféron [24].

Les formes fatales du SARS présentent des niveaux d'IFN-I élevés et les cellules infectées par le virus sécrètent cette cytokine de façon retardée laissant présager un rôle dans le développement de la maladie. L'interaction entre Coronavirus et récepteur de l'IFN a été étudiée sur des souris mutées pour le récepteur de l'IFN-I (IFN $\alpha\beta$ R) instillées avec une variante du SARS. Il n'est cependant pas encore clair dans quelle mesure ces résultats pourraient s'appliquer au CoV-2 [24].

Les données actuelles suggèrent un défaut de sécrétion d'IFN-I chez les patients sévères mais des études complémentaires sont nécessaires afin d'établir son rôle [24].

#### **14. Les réponses immunitaires anti-coronavirus**

Les coronavirus qui infectent l'Homme sont des virus à tropisme respiratoire principal. Les études physiopathologiques des infections virales respiratoires révèlent que les virus respiratoires, malgré des structures et des récepteurs différents, sont à l'origine de tableaux clinique et biologique assez identiques. Quand on évoque la réponse immunitaire contre ces virus deux points importants sont à retenir :

- 1) l'importance de la réponse immunitaire muqueuse, souvent négligée du fait du problème d'accessibilité aux prélèvements [13].
- 2) le rôle possiblement délétère de la réponse immunitaire qui joue un rôle prépondérant dans le tableau clinique par rapport à la réplication virale per se [13].

##### **14.1. La première ligne de défense : les barrières physiques et chimiques**

Aucun virus ne peut se multiplier par lui-même. Pour y parvenir, il doit d'abord se greffer à une cellule, y insérer son génome et la forcer à fabriquer des copies de lui-même. Cette prise de contrôle ne réussit pas chaque fois. Car le virus qui entre dans les voies respiratoires ou digestives rencontre une première ligne de défense formée des muqueuses et des cellules épithéliales qui tapissent l'intérieur de la bouche et du nez (barrières physiques), ainsi que des sécrétions comme le mucus, la salive, les larmes et le suc gastrique (barrières chimiques). Les cellules épithéliales des voies respiratoires sont munies de petits poils qui ont pour fonction de repousser les corps étrangers vers la sortie [33].

La réponse à cette question n'est pas simple, parce que le système immunitaire met en cause une grande variété de mécanismes qu'on peut séparer, en gros, en 3 lignes de défense. Or, ce qui rend le coronavirus de la Covid si contagieux, c'est qu'il est doté de protéines de surface qui s'arriment spécifiquement aux récepteurs ACE2, présents sur la membrane de ces cellules épithéliales censées nous protéger. Si le nombre de virus introduits par la respiration est suffisamment grand, quelques-uns réussiront, malgré la première ligne de défense, à

s'attacher à cette membrane des cellules et à y insérer leur ARN. Dès lors, l'infection commence [33].

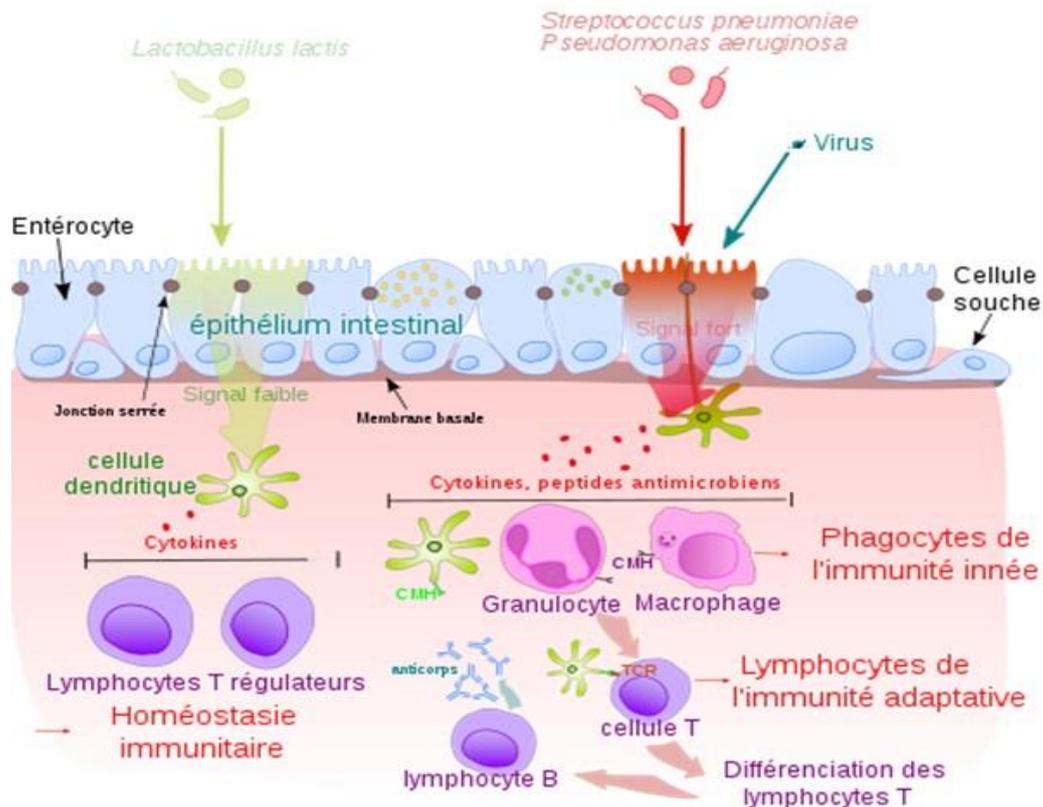


Figure 12: Première ligne de défense : barrières physiques et chimiques [11].

## 14.2. La deuxième ligne de défense : l'immunité innée

Les premiers cas de pneumonie chez des patients infectés par une nouvelle souche de coronavirus, le SARS-CoV-2 (*Severe Acute respiratory Syndrome- Associated Coronavirus-2*), sont apparus entre décembre 2019 et janvier 2020 à Wuhan, une ville de 11 millions d'habitants et capitale de la province du Hubei, en République Populaire de Chine. L'infection causée par ce nouveau virus a été baptisée COVID-19. Jusqu'à présent, plus de 26 millions de personnes ont été diagnostiquées pour une infection par le SARS-CoV-2 et plus de 860 000 décès ont été recensés<sup>1</sup>. Parmi les cas signalés, environ 80 % présentent des affections bénignes, 13 % des affections graves (requérant une hospitalisation) et environ 6 % développent des formes sévères de COVID-19 qui nécessitent des soins intensifs et qui sont associées à un taux de mortalité de 2 à 8 % des personnes infectées selon les régions [33].

Les infections à coronavirus sont caractérisées notamment par l'apparition d'une inflammation excessive déclenchée par le virus qui est la traduction physiologique d'un « orage » de cytokines, commençant au site de l'infection et se propageant dans tout l'organisme via la circulation sanguine. Ce « orage » est souvent associé à une septicémie

virale, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (ou SARS), une insuffisance respiratoire, un choc, une défaillance d'organe et la mort. Plus précisément, cette réponse est caractérisée par une libération exacerbée de cytokines pro-inflammatoires et par une faible production d'interférons de type I (IFN-I). Il paraît donc raisonnable de supposer que la réponse inflammatoire, évaluée à la fois au niveau cellulaire et moléculaire, représenterait une signature pronostique de la maladie et de sa gravité [33].

L'implication dans la gravité de la maladie de plusieurs populations de cellules immunitaires de la réponse innée a été soulignée. Des données cliniques de plus en plus nombreuses indiquent que le rapport entre le nombre de neutrophiles et le nombre de lymphocytes (NLR) est un indicateur prédictif et pronostique puissant de la COVID-19 grave. En effet, la neutrophilie, la lymphopénie et un NLR élevé sont associés à une infection virale plus grave. Les cellules présentatrices de l'antigène (CPA), comme les sous-populations de cellules dendritiques (CD) et les monocytes, contribuent à la reconnaissance et à l'élimination des agents pathogènes. Elles sont bien évidemment en première ligne dans les défenses immunitaires contre le SARS-CoV-2 [33].

En particulier, les CD plasmacytoïdes sont des cellules hautement spécialisées dans l'immunité antivirale grâce à leur production de grandes quantités de tous les IFN de type I. Il a ainsi été montré que leur nombre dans la circulation sanguine était diminué lors de la COVID-19 contribuant à la gravité de la maladie. Cette observation est associée à la détection de faibles taux d'IFN-I dans les cas les plus sévères [33].

Chez les patients au stade précoce de guérison, le profil transcriptionnel des cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) a été réalisé par séquençage de l'ARN de cellule unique. Il a ainsi été constaté que les nombres de lymphocytes CD4+ et CD8+ diminuaient de manière significative alors que celui des monocytes augmentait. En particulier, le nombre de monocytes CD14+, dits classiques, reste élevé aux stades précoces après guérison, avec une expression élevée des gènes impliqués dans la cascade inflammatoire, notamment le gène codant l'IL (*interleukine*)-1b ; un retour à un taux normal est toutefois observé après quelque temps [33].

Au-delà du site d'infection primaire qu'est le poumon, le SARS-CoV-2 infecte aussi les organes lymphoïdes secondaires, pouvant entraîner une atrophie de la pulpe blanche de la rate, ce qui expliquerait la lymphopénie associée aux formes graves de COVID-19. Une modélisation mathématique de l'infection a conduit à l'idée que l'effet du virus sur la relation entre l'immunité innée et l'immunité adaptative lors de la COVID-19 jouait un rôle important dans le développement de la maladie [33].

Le rôle de la réponse innée étant en effet déterminant dans l'établissement et la régulation de la réponse adaptative : le dysfonctionnement et/ou le déséquilibre des populations des cellules de l'immunité innée engendrée par l'infection par le SARS-CoV-2 pourrait affecter la qualité et la durabilité de la réponse adaptative [33].

L'interaction entre les réponses immunitaires innée et adaptative de l'hôte s'est en effet avérée être une cause potentielle de la gravité et de la mortalité plus élevées chez les patients atteints de COVID-19. Plus précisément, le décalage temporel entre les deux types de réponses immunitaires a un impact majeur sur la progression de la maladie. Selon cette modélisation, une immunité adaptative plus forte chez les patients atteints de COVID-19 pourrait potentiellement entraîner un temps de récupération plus long et des complications secondaires plus graves [33].

Cependant, ces hypothèses ont été formulées à partir des connaissances acquises lors d'infections grippales et en l'absence de données sur l'immunité chez les patients atteints de COVID-19. L'étude de la réponse immunitaire adaptative au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 pourrait donc nous éclairer davantage sur sa qualité, sa persistance et son rôle potentiel dans la protection [33].

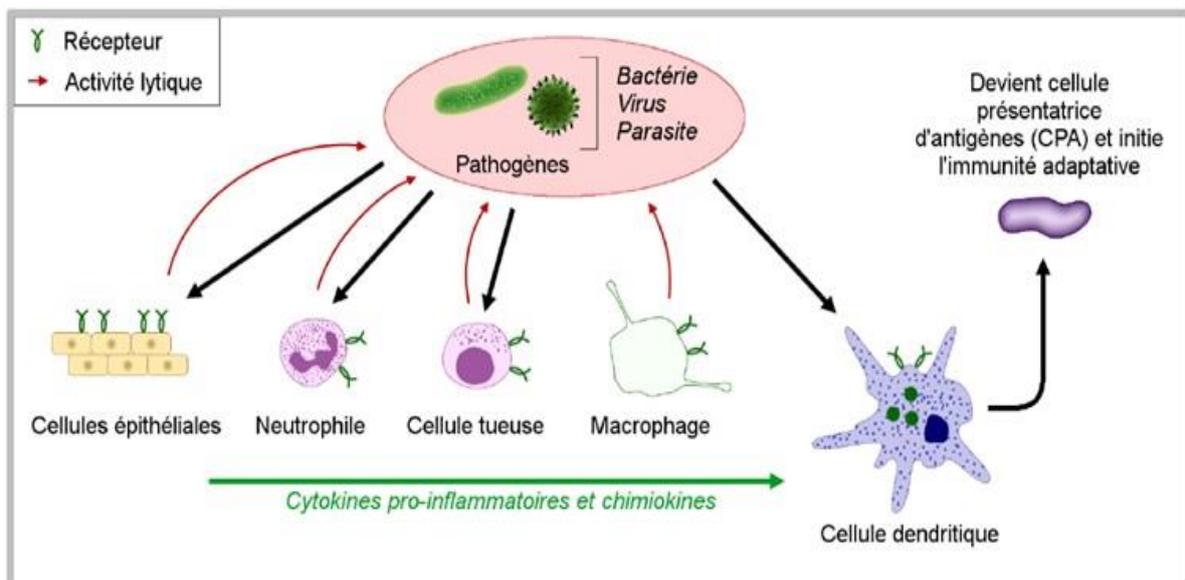


Figure 13: La deuxième ligne de défense : l'immunité innée [40]

### 14.3. La réponse immunitaire adaptative contre le SARS-CoV-2

#### 14.3.1. L'immunité humorale

En République Populaire de Chine, à proximité de l'épicentre de l'épidémie, les premiers résultats d'analyse des immunoglobulines (Ig) produites contre le SARS-CoV-2 (IgG et IgM) après infection ont été rapportés pour 285 patients âgés de 34 à 56 ans. Au cours la

troisième semaine suivant l'apparition des premiers symptômes, 100 % des patients ont développé une réponse humorale avec une production d'IgG spécifiques de la protéine Spike. Quatre-vingt-quatre pour cent ont également produit des IgM spécifiques du virus, indiquant que les séroconversions pour les IgG et pour les IgM sont détectables de façon concomitante. Quelques cas ont été décrits pour lesquels la détection d'IgG a précédé la détection d'IgM spécifiques du virus. Si cette première étude informe sur la cinétique d'apparition des Ig et la séroconversion, elle n'apporte cependant pas d'information sur les potentialités fonctionnelles de ces Ig, comme leurs capacités de neutralisation [33].

Une analyse réalisée par des chercheurs. A néanmoins montré que les sérums de patients infectés pouvaient inhiber l'entrée du virus dans les cellules et ceci, dès trois jours après les premiers symptômes. Ont observé que tous les patients convalescents présentaient des IgG dirigées contre le virus. Chez les patients convalescents présentant une amélioration du score de tomographie thoracique et des tests de détection virale négatifs de façon consécutive, les titres sanguins d'IgM et d'IgG décroissent au cours du temps, le titre d'IgG restant supérieur à celui des IgM [33].

Ces travaux suggèrent donc que la détection des anticorps neutralisants pourrait servir d'indicateur de guérison après la COVID-19. Cependant, les taux d'anticorps ne se maintiennent pas toujours à un niveau élevé chez les patients convalescents. Dans l'étude qui porte sur 38 patients en phase aiguë d'infection et testés positifs pour la présence du SARS-CoV-2, aucune IgM et IgG sériques n'a été détectée chez 31 (81,6 %) d'entre eux. L'absence de détection d'anticorps chez ces patients suggère qu'ils se trouvaient dans les premiers jours de l'infection. Des tests sérologiques plus tardifs réalisés chez ces mêmes patients sont donc nécessaires pour déterminer la persistance d'anticorps spécifiques du virus après l'infection et évaluer leur titre [33].

Une autre étude sérologique, réalisée sur les 349 premiers patients symptomatiques infectés dans le monde, a montré que tous présentent dans les six mois suivant l'apparition de la maladie des anticorps neutralisants. Chez les patients guéris, une production d'anticorps spécifiques du domaine RBD (*receptor-bindingdomain*) de la protéine de surface du virus, Spike (S-RBD), est détectée et l'activité de neutralisation du virus de ces anticorps a été corrélée à la fréquence de lymphocytes B producteurs (*antibody-secretingcells*, ASC) d'IgG anti-S-RBD mais pas au taux d'ASC sécrétant des IgG spécifiques de la protéine de nucléocapside virale, la protéine N. Ces résultats ont suggéré que les anticorps anti-RBD pourraient être un indicateur d'une immunité protectrice. Dans l'ensemble, ces données

indiquent l'existence d'une immunité durable chez les patients guéris d'une infection symptomatique par le SARS-CoV-2 [33].

Outre les réponses anticorps de type IgG et IgM, les réponses humorales initiales, spécifiques du SARS-CoV-2, sont généralement dominées par des anticorps d'isotype IgA, associées à une expansion périphérique des plasmablastes IgA. Remarquablement, l'augmentation du taux d'IgA précède les taux d'IgG sérique. Bien qu'aucune hypothèse n'ait été avancée sur ces mécanismes IgM ou IgA précédant les IgG, il serait intéressant d'évaluer la réactivité croisée des IgA avec les différents coronavirus. Ces IgA auraient un potentiel de fixation sur les muqueuses peu après l'apparition des symptômes. Leur taux serait à son maximum au cours de la troisième semaine de la maladie. Alors que la réponse anticorps spécifique est constituée d'IgG d'IgM et d'IgA, il semble que ces dernières contribuent plus fortement à la neutralisation du virus, comparées aux IgG. Toutefois, les taux sériques d'IgA spécifiques diminuent sensiblement après un mois d'évolution de la maladie [33].

Une analyse a été réalisée en France sur 160 membres du personnel hospitalier ayant déclaré une infection par le SARS-CoV-2 (sans nécessité d'une hospitalisation). Chez ces personnes, des anticorps spécifiques du virus ont été détectés dès 13 jours après l'apparition des premiers symptômes et des anticorps neutralisants ont été observés dans 79 %, 92 % et 98 % des échantillons collectés respectivement de 13 à 20, de 21 à 27 et de 28 à 41 jours après l'apparition des symptômes [33].

Le test de dépistage des anticorps pourrait donc jouer un rôle essentiel pour les patients cliniquement diagnostiqués mais dont l'infection n'a pas été confirmée par un test moléculaire par RT-PCR, (*reverse transcription-polymerase chain reaction*). Dans ce cas, la séropositivité anti-SARS-CoV-2 renforce fortement l'établissement du diagnostic de COVID-19 ; pour un contact proche sain qui est en quarantaine. Il sera considéré comme un porteur probable si des anticorps spécifiques du virus sont détectés ; pour le patient confirmé infecté : la séropositivité indique alors qu'une réponse humorale spécifique est effectivement enclenchée [33].

La combinaison des détections d'ARN viral (RT-PCR) et d'anticorps pourrait considérablement améliorer la sensibilité du diagnostic pour la COVID-19. L'infection par le SARS-Cov-2 déclenche une immunité humorale de manière séquentielle ou simultanée, avec une variabilité importante dans les niveaux de détection par les tests utilisés. Alors que des fonctions de neutralisation de l'infection ont été démontrées pour les IgG et les IgA après guérison, leur durabilité ainsi que leur génération et leur rôle dans la protection après vaccination restent des questions primordiales en attente de réponses [33].

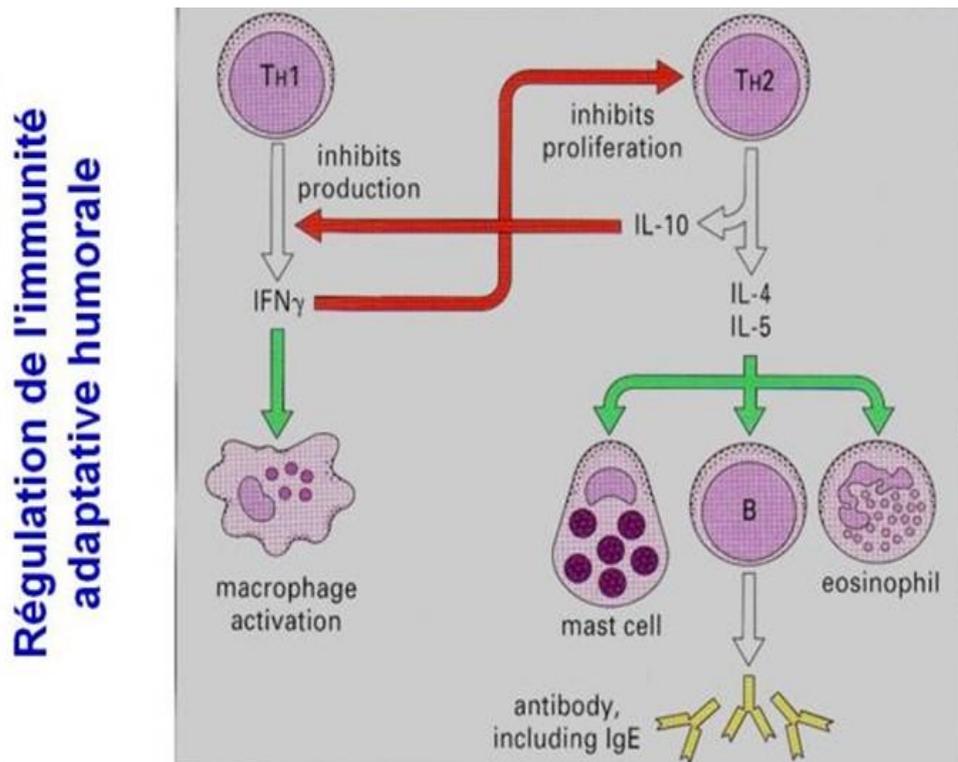


Figure 14: Troisième ligne de descendance : l'immunité adaptative [31].

#### 14.3.2. Immunité cellulaire T

Le génome du virus code la protéine de la nucléocapside (N) et la protéine de l'enveloppe membranaire (M), la protéine de l'enveloppe (E) et la protéine de surface Spike (S). La protéine S complète, ou sa sous-unité S1 (qui contient le domaine de liaison au récepteur, RBD), ont été fréquemment utilisées comme antigènes vaccinaux pour le développement de vaccins contre le SRAS et le MERS, en raison de leur capacité à induire des anticorps neutralisants qui empêchent l'entrée du virus dans les cellules hôtes et leur infection. La réponse immédiate des chercheurs à la pandémie de COVID-19 a donc été de développer des vaccins ciblant la protéine S du SARS-CoV-2 [33].

Les stratégies privilégiées visent à obtenir une protection en induisant des anticorps neutralisants contre la protéine S (en utilisant pour vacciner des virus entiers atténués ou inactivés, des vecteurs viraux génétiquement modifiés, des sous-unités vaccinales obtenues par recombinaison génétique, des acides nucléiques, ADN et ARN messagers). Cependant, il semble de plus en plus évident que les deux types de réponse immunitaire, humorale et à médiation cellulaire, sont importantes pour la protection contre le virus [33].

Les titres d'anticorps spécifiques comme seuls corrélats de protection apparaissent en effet insuffisants chez certains malades. Lors de la première étude comparant l'immunité contre le SARS-CoV-2 avec celle développée contre des virus de la même famille, de

nouveaux épitopes, cibles des lymphocytes T et B, ont été identifiés. En raison des similitudes de séquence entre les génomes du SARS-CoV et du SARS-CoV-2, des régions immuno-dominantes établies avec le SARS-CoV ont été identifiées comme ayant une forte probabilité d'être immuno-dominantes – à la fois pour les réponses cellulaires et les réponses humorales – également dans le cas du SARS CoV-2, même si les séquences protéiques entre les deux virus sont assez différents. Cependant, aucune réactivité croisée n'a été détectée entre SARS-CoV et SARS-CoV-2 en ce qui concerne la réponse ciblant le domaine RBD des protéines S respectives. La prédiction d'épitopes in silico semble donc pas suffisante et nécessite d'être validée par d'autres études in vitro [33].

Les études de l'immunité cellulaire réalisée dans le cadre de l'infection par le SARS-CoV-2 sont peu nombreuses et présentent des lacunes quant à la standardisation des mesures, rendant difficile leur comparaison. Le séquençage de cellules uniques, réalisé sur des cellules sanguines, a montré que les lymphocytes T CD4+ et CD8+, isolés de patients infectés, présentent, malgré l'existence d'une lymphopénie, un degré élevé d'expansion clonale et de conversion en divers phénotypes mémoires. Au cours de cette analyse, l'expansion des lymphocytes T effecteurs CD4+, exprimant des marqueurs de prolifération cellulaire, ainsi que celle de lymphocytes T CD8+, exprimant le granzyme B et la perforine, ont été détectées dans le sang des patients infectés. Deux semaines après les premiers symptômes de la COVID-19, les lymphocytes T de patients sont capables de sécréter de l'IFN-g en réponse à une stimulation ex vivo par les protéines du SARS-CoV-2, comme S-RBD. Le domaine S-RBD qui induit la production d'anticorps déclenche donc également une réponse cellulaire ; il représente de ce fait une cible prometteuse pour le développement d'un vaccin [33].

Afin d'optimiser la détection des réponses cellulaires T spécifiques des protéines du SARS-CoV-2, les chercheurs ont entrepris deux approches complémentaires : l'identification par modélisation et analyse bioinformatique des épitopes cibles de la réponse adaptative et la mesure de la réponse adaptative contre ces épitopes chez les patients. Après stimulation par des « mégapools » de peptides restreints aux *complexes majeurs d'histocompatibilité* (MHC) de classe I et II, des lymphocytes T circulants CD4+ et CD8+ spécifiques du SARS-CoV-2 ont été identifiés chez respectivement 100 % et environ 70 % des patients convalescents de la COVID-19. Les protéines M, S et N représentaient chacune entre 11 et 27 % des cibles de la réponse CD4+ totale ; des réponses additionnelles ciblant généralement des protéines accessoires du virus (NSP3, NSP4, ORF3a et ORF8) ont été observées. Chez les patients convalescents, les réponses des lymphocytes T CD4+ spécifiques de la protéine S sont corrélées à l'ampleur des titres d'IgG et d'IgA anti-SARS-CoV-2. Ces lymphocytes T CD4+

expriment les marqueurs de régulation OX40 et CD137+, produisent de l'IL-2 et/ou de l'IFN-g mais peu ou pas d'IL-4, IL-5, IL-13 ou d'IL-17 $\alpha$ [38].

Des lymphocytes T CD4+ spécifiques de SARS-CoV-2 ont également été détectés chez environ 40 à 60 % des personnes non exposées, ce qui suggère une reconnaissance antigénique croisée par les lymphocytes T entre coronavirus saisonniers et SARS-CoV-2. Il existe ainsi de nombreuses cibles potentielles des lymphocytes T CD4+ à prendre en compte pour élaborer des stratégies de développement vaccinal. Notamment, la protéine structurale nsp3 est très conservée chez les 15 coronavirus infectant l'homme et les animaux ; sa séquence comprend des épitopes restreints aux CMH de classe I et II, ainsi que des épitopes linéaires reconnus par les lymphocytes B, localisés à la surface du virus[33].

Certaines approches de vaccins candidats contre la COVID-19, induisant des réponses immunitaires de type Th2 ont pu être à l'origine d'inquiétudes quant à leur potentiel effet sur l'aggravation de la maladie. Mais chez les patients guéris de la COVID-19, les réponses de type Th1 sont largement prédominantes. Bien que d'autres études soient nécessaires afin d'évaluer les réponses Th1 et Th2 durant la phase précoce de la maladie et en fonction de sa gravité, l'induction d'une réponse de type Th1 apparaît protectrice [33].

Concernant les réponses lymphocytaires T CD8+ spécifiques, la stimulation par un pool de peptides (15 acides aminés) restreints aux molécules du CMH I active ces cellules chez la majorité des patients infectés. Bien que les protéines S et M soient les antigènes principalement reconnus, la protéine N induit également une réponse cellulaire T, qui peut être détectée chez les patients guéris dont la majorité développe une réponse cellulaire effectrice CD8+ contre le virus. La plupart de ces cellules produisent de l'IFN-g et exprime le granzyme B, mais une fraction sécrète également du TNF- $\alpha$  (*tumornecrosis factor alpha*), mais pas d'IL-10. Une corrélation positive est observée entre la réponse des lymphocytes T CD8+ et la stimulation des lymphocytes CD4+ spécifiques de la protéine S [33].

Les réponses cellulaires T spécifiques de SARS-CoV-2 sont également dirigées contre certaines des protéines des autres coronavirus. Il est donc tentant de proposer qu'une réactivité croisée des lymphocytes CD4+ et CD8+ vis-à-vis de ces protéines conservées pourraient être bénéfique pour contrôler la maladie. Lors de la pandémie de grippe H1N1 de 2009, il avait été montré que des lymphocytes T ciblant majoritairement les protéines virales les plus conservées préexistaient dans la population adulte ; la présence de ces lymphocytes T à réactivité croisée avait été associée à une maladie moins sévère. La présence chez les patients de lymphocytes T mémoires dirigés contre des protéines conservées chez les autres coronavirus, et activés lors d'infections saisonnières antérieures, pourrait donc être un des

facteurs contribuant à la moindre gravité des infections, en particulier par le SARS-CoV-2 [33].

## **15. Mémoire immunitaire contre le covid 19**

Une protection au moins cinq - huit mois pour 95 des personnes mais pour la grande majorité de la population, soit 95% des anciens malades étudiés, «les données montrent qu'au moins trois composants de la mémoire immunitaire sont mesurés de cinq à huit mois après apparition des symptômes». Ces gens-là ont donc, a priori, développé une réelle protection anti-Covid sur la durée [12].

Les lymphocytes B à mémoire, notamment, «sont plus abondants à six mois qu'à un mois après l'apparition des symptômes.» Ces cellules sont les gardiennes de la mémoire de l'infection. Au départ simples globules blancs un peu génériques patrouillant dans le sang et la lymphe, ils ont réagi au contact d'un agent pathogène et se sont spécialisés pour savoir retenir et reconnaître les caractéristiques de l'ennemi. Ils ont une longue durée de vie et une belle réactivité : si le même agresseur ose repointer le bout de son nez, les lymphocytes B à mémoire produisent rapidement des anticorps très ciblés. Cette contre-attaque est plus intense qu'à la première infection, pour tuer dans l'œuf l'invasion virale [12].

Les chercheurs de l'Institut de La Jolla ont également mesuré le taux d'IgG (immunoglobulines de type G), un certain type d'anticorps qui apparaît deux semaines après l'infection initiale. Et bien plus tard, ils continuent de répondre à l'appel : le taux d'IgG est «relativement stable à plus de six mois». À lire aussi Covid-19 : le vaccin ne sera pas recommandé aux ex-malades. D'autres composants disparaissent progressivement de l'organisme avec le temps. Les lymphocytes T auxiliaires, qui aident les cellules sur le front de la défense en sécrétant une protéine, «déclinent avec une demi-vie de 3-5 mois.» Même verdict pour les lymphocytes T cytotoxiques, qui détruisent les cellules étrangères en perforant leur membrane. Cela signifie que les globules blancs aidants et les globules blancs tueurs restent présents, même en quantité réduite, longtemps après l'infection [12].

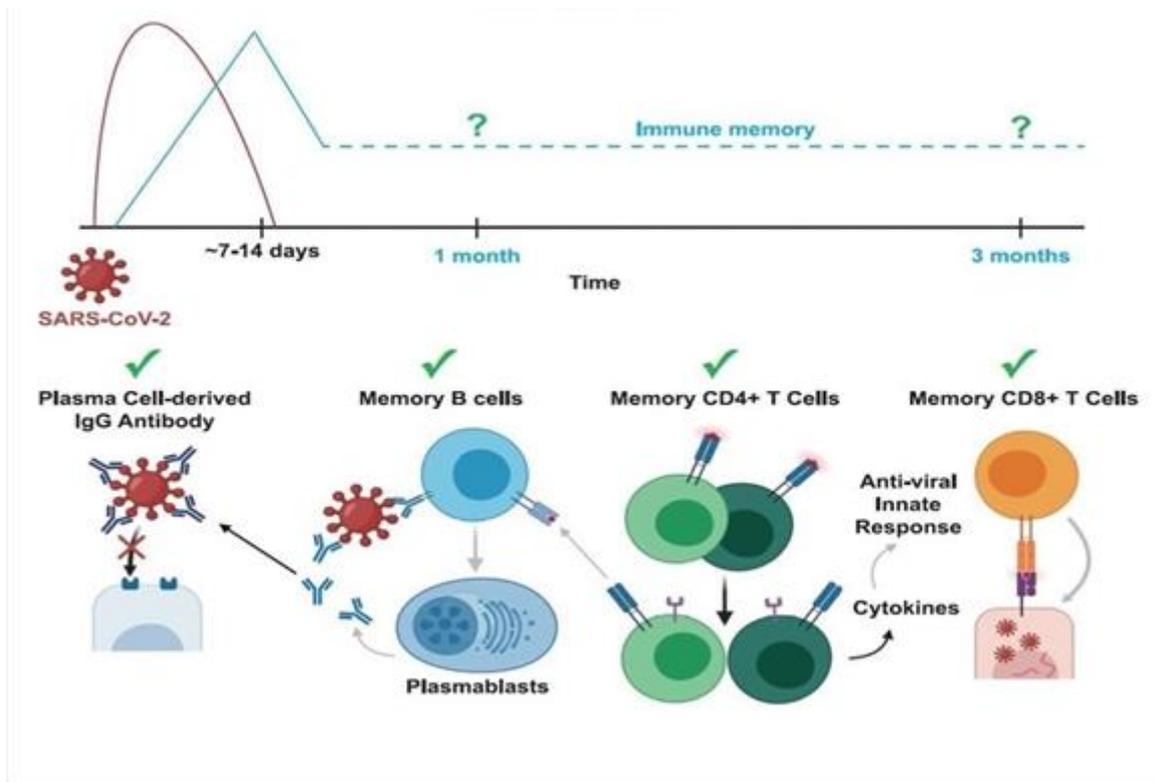


Figure 15: mémoire immunitaire contre COVID-19 [34].

## 16. Résultats de l'infection par SARS-COV-2

### 16.1. SARS-CoV-2 et inflammation

Les effets modulateurs de l'ACE2 sur la liaison Ang II/AT1 et la concentration en Ang 1-7 font de cette dernière une cible potentielle dans la prévention et le traitement de l'inflammation chronique. Les patients COVID-19 développent une pneumonie avec pour signe clinique une accélération des lésions internes ce qui entraîne en partie, une tempête inflammatoire de cytokines, qui est en partie la cause de décès chez les patients gravement malades. Lorsque le système immunitaire est activé par une infection du virus SARS-CoV-2, il y a un déséquilibre de la fonction cellulaire au niveau des lymphocytes Th17/ Treg qui sont des éléments importants dans l'inflammation locale, et une sur activation des cellules immunitaires, qui sécrètent un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires telles que les interleukines. Par ailleurs, les lésions pulmonaires aiguës, induites par les *lipopolysaccharides* (LPS), diminuent l'expression de l'ACE, accélérant les lésions inflammatoires tout en régulant à la hausse les expressions de la rénine, de l'Angiotensine 2, de l'ACE et des récepteurs AT1. Il a été démontré que des injections de rhACE2, ont permis d'atténuer les lésions pulmonaires et par conséquent de freiner l'inflammation [7].

### 16.2. SARS-CoV-2 en pneumologie

Les *lésions pulmonaires aiguës* (LPA) et le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SRDA) sont en partie causés par les réponses immunitaires de l'hôte. Les infections par le virus SARS CoV- 2, comme les infections causées par la grippe, induisent une inflammation systémique associée à des effets indésirables. Associées à la différenciation épithéliale des voies respiratoires, les cellules épithéliales pulmonaires expriment des niveaux élevés d'ACE2. L'ACE2 est impliquée dans la lésion pulmonaire aiguë et induit un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Dans les LPA, une diminution de l'ACE2 pulmonaire et une augmentation du niveau d'Angiotensine II sont observées. Ceci laisse supposer que la supplémentation en ACE2 ou l'inhibition du niveau d'Angiotensine II pourrait améliorer l'état du patient, alors qu'un manque ou une diminution d'ACE2 pulmonaire aggraverait les LPA d'origines virales. L'ACE2 est également impliquée dans l'hypertension pulmonaire (HP) et la fibrose. Les études établies depuis une dizaine d'années démontrent bien que l'ACE2 est un acteur central de la fonction pulmonaire normale et que son déséquilibre lors d'infections virales entraîne des pathologies pulmonaires à l'origine de LDA et de SRDA [7].

### 16.3. SARS-CoV-2 dans les maladies intestinales

Le récepteur ACE2 est exprimé sur la surface luminale du tractus gastro-intestinal et dans les entérocytes. Cette distribution peut servir de site secondaire pour l'infection entérique par SARS-CoV-2. De nombreux patients malades du COVID-19 souffrent également d'inconfort gastro-intestinal et de diarrhée, désordres pouvant intervenir avant les affections respiratoires. La détection par PCR de l'ARN viral dans les fèces confirme cette observation. Par ailleurs, les comorbidités courantes des maladies cardiovasculaires, y compris le diabète et l'obésité, sont connues pour affecter l'intégrité de la barrière gastro-intestinale et entraîner une dysbiose intestinale avec bactériémie et inflammation systémique. Cette dysbiose intestinale a été corrélée avec le début de l'hypertension pulmonaire ce qui est lié à l'hyperactivation de l'axe ACE / Ang II / AT1R à partir de la perte d'ACE2 [7].

L'infection par SARS-CoV-2 semble pouvoir conduire à la dégénérescence de la barrière hémato-intestinale, à la propagation de bactéries et à celles d'endotoxines allant jusqu'au choc septique. Le diabète et l'altération pulmonaire, qui altèrent eux-mêmes le microbiome intestinal, peuvent voir cette action amplifiée par l'infection virale. Dès le début des années 2000, cette implication de la sphère entérique et son aggravation chez les patients infectés par le SARS-CoV ont été documentées. L'ARN viral fécal a été détecté chez presque 70% des patients présentant une excrétion virale du tractus gastro-intestinal associée à une évolution clinique plus agressive. Chez les patients atteints de la maladie COVID-19, le

SARS-CoV-2 a été là encore détecté dans les selles suggérant potentiellement une transmission possible par voie oro-fécale. Pistes stratégiques Comme le montre la figure 2, il existe de multiples stratégies pour cibler l'attaque virale conduisant à la maladie COVID-19, qui font l'objet de multiples recherches en France, en Europe et dans le monde entier. Il y a au moins quatre stratégies qui peuvent être distinguées :

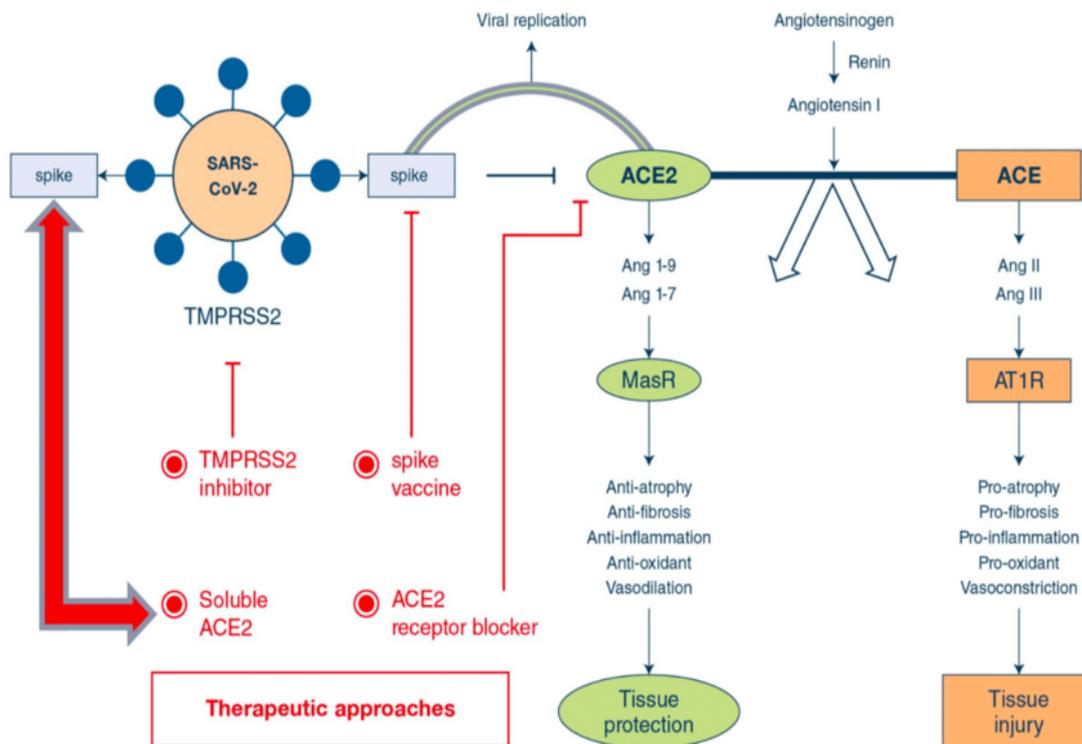


Figure 16: Multiplicité des cibles thérapeutiques potentielles [36].

- 1- Une approche vaccinale dirigée contre les protéines ou des sous-unités du Spike du virus SARS-CoV-2, conduisant à l'inhibition de son interaction avec son récepteur, à savoir la protéine épithéliale ACE2 [7].
- 2- La recherche d'inhibiteurs de l'activité protéase à sérine TMPRSS2 dont le rôle est essentielle dans la maturation de la protéine Spike, la rendant ainsi apte à interagir avec le récepteur ACE2. Comme mentionné précédemment, le camostatmésilate constitue une molécule candidate de grand intérêt [7].
- 3- Le blocage de l'interaction entre le récepteur épithélial ACE2 et le virus SARS-CoV-2, dont les caractéristiques intimes de la liaison, sur le plan moléculaire, sont parfaitement connues, fournit une autre approche. Les outils peuvent en être des anticorps ou diverses molécules dont le design sera facilité par la modélisation moléculaire [7].
- 4- Enfin, l'utilisation de leurres sous forme de tout ou partie d'ACE2 soluble pourrait conduire à une double action : en titrant le virus, cette utilisation diminuerait l'accès aux cellules du virus, et en maintenant une ACE2 cellulaire active, protégerait d'altérations

pulmonaires. Les essais cliniques de phase I et II semblent avoir été déjà réalisés (rhACE2 ; APN01, GSK2586881) [7].

On peut trouver regrettable, sachant aujourd'hui que le mode d'action du virus SARS-CoV-2 est à l'image de celui de son prédécesseur connu depuis le début des années 2000, que les données d'alors sur la version virale antérieure n'aient pas été utilisées jusqu'à la production d'une proposition thérapeutique [7].

1. **Hossain MM, Tasnim S, Sultana A, Faizah F, Mazumder H, Zou L, McKyer ELJ, Ahmed HU, Ma P.** Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. *F1000Res.* 2020 Jun 23;9:636.
2. **Afonso P. O.** Impacto da Pandemia COVID-19 na Saúde Mental [The Impact of the COVID-19 Pandemic on Mental Health]. *Acta Med Port.* 2020 May 4;33(5):356-357.
3. **Hossain MM, Tasnim S, Sultana A, Faizah F, Mazumder H, Zou L, McKyer ELJ, Ahmed HU, Ma P.** Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. *F1000Res.* 2020 Jun 23;9:636.
4. **Surkova E, Nikolayevskyy V, Drobniowski F.** False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs. *Lancet Respir Med.* 2020 Dec;8(12):1167-1168. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30453-7.
5. **Rello J, Belliato M, Dimopoulos MA, Giamarellos-Bourboulis EJ, Jaksic V, Martin-Loeches I, Mporas I, Pelosi P, Poulakou G, Pournaras S, Tamae-Kakazu M, Timsit JF, Waterer G, Tejada S, Dimopoulos G.** Update in COVID-19 in the intensive care unit from the 2020 HELLENIC Athens International symposium. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020 Dec;39(6):723-730.
6. **Kumar A, Prasoon P, Kumari C, Pareek V, Faiq MA, Narayan RK, Kulandhasamy M, Kant K.** SARS-CoV-2-specific virulence factors in COVID-19. *J Med Virol.* 2021 Mar;93(3):1343-1350.
7. **Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP.** Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol.* 2021 Jan;93(1):275-299
8. **Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, et, Richier Q.,** 2020. COVID-19: Physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de Médecine Interne.* Vol .41 .p375-389.
9. **Bouzidi B.,** 2020. Enquête de la séro prévalence Covid 19 chez les donneurs de sang dans la région Marrakech-Safi. Mémoire de Master en Biotechnologie médicale : Biomédicale. Université de Mohammed v de Rabat.95p.
10. **CEBM (Centre for Evidence-Based Medicine).** 2020.The Role of Orofecal Transmission: Evidence Brief. 11. **Combadière B.,** 2020.Immunité adaptative contre le virus SARSCoV2.médecine /sciences, 36(10), p908-913.
12. **Mousavizadeh L, Ghasemi S.** Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021 Apr;54(2):159-163.
13. **Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J.** COVID-19 and the immune system. *Physiol Res.* 2020 Jul 16;69(3):379-388.
14. **Domeracki S, Clapp RN, Taylor K, Lu CM, Lampiris H, Blanc PD.** Cycle Threshold to Test Positivity in COVID-19 for Return to Work Clearance in Health Care Workers. *J Occup Environ Med.* 2020 Nov;62(11):889-891.

15. **Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, Tang X, Carmona Porquera EM, Kalari KR, Kandimalla KK.** COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm.* 2021 Mar 1;18(3):754-771.
16. **Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, Dahal S, Kumar H, Kv D.** Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J.* 2020 Dec;96(1142):753-758.
17. **Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, Ma K.** A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021 Feb;54(1):12-16.
18. **Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, Khan ST.** COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules.* 2020 Dec 23;26(1):39.
19. **Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N.** COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta.* 2020 Sep;508:254-266.
20. **Pierre C.** L'envolée des publications scientifiques en temps de Covid-19. 2021. *Med Sci ; 37 : 315–316.*
21. **Dakay K, Cooper J, Bloomfield J, Overby P, Mayer SA, Nuoman R, Sahni R, Gulko E, Kaur G, Santarelli J, Gandhi CD, Al-Mufti F.** Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Infection: A Case Series and Review of The Literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021 Jan;30(1):105434.
22. **Michel K.** L'urgence de réformes institutionnelles profondes en santé mondiale à l'heure de la pandémie de Covid-19. *Med Sci (Paris)* 2020 ; 36 : 831–832.
23. **S. Laconi, D. Ramaye, A. Kalaitzaki,** Impact psychologique de la pandémie de la COVID-19 : comparaison entre des Français métropolitains et de l'île de La Réunion, *L'Encéphale*, 2021, ISSN 0013-7006, <https://doi.org/10.1016/j.encep.2020.09.006>..
24. **Planté- Bordeneuve T., Froidre A., Pilette C.,** 2020 .Immunité COVID-19 état des lieux vers une médecine de précision, la revue de rubrique (s) : pneumologie.p343.
25. **Sallard E, Halloy J, Casane D, van Helden J,et, Decroly É.,**2020. Retrouver les origines du SARS-COV-2 dans les phylogénies de coronavirus. *médecine/sciences. (Paris), Vol. 36. p783-796* 2020;36(8-9):783-96
26. **Dao TL, Hoang VT, Gautret P.** Recurrence of SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID-19 patients: a narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021 Jan;40(1):13-25.
28. **Taleghani N, Taghipour F.** Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art. *Biosens Bioelectron.* 2021 Feb 15;174:112830.
29. **Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H.** The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology.* 2020 Dec;551:1-9.

30. **Zhou J., Otter JA., Price JR., Cimpeanu C., Garcia DM., Kinross J., Boshier PR., Mason S., Bolt F., Holmes AH., et Barclay W S.**, 2020. Investigating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Surface and Air Contamination in an Acute Healthcare Setting during the Peak of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in London .8p.
31. **Jarjour NN, Masopust D, Jameson SC.** T Cell Memory: Understanding COVID-19. Immunity. 2021 Jan 12;54(1):14-18
32. <http://www.astrosurf.com/luxorion/Bio/covid-processus-immunisation.jpg>
33. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sch%C3%A9ma\\_simplifi%C3%A9\\_de\\_l%27hom%C3%A9ostasie\\_et\\_de\\_la\\_r%C3%A9ponse\\_immunitaire.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sch%C3%A9ma_simplifi%C3%A9_de_l%27hom%C3%A9ostasie_et_de_la_r%C3%A9ponse_immunitaire.svg).
34. [https://d2jx2rerrg6sh3.cloudfront.net/imagehandler/ts/20210111011344/ri/750/picture/2021/1/Capture\\_-\\_Angela\\_graphical\\_abstract\\_-\\_1200\\_width.jpg](https://d2jx2rerrg6sh3.cloudfront.net/imagehandler/ts/20210111011344/ri/750/picture/2021/1/Capture_-_Angela_graphical_abstract_-_1200_width.jpg)
35. [https://www.google.com/search?q=les+etapes+de+l%27infection+au+covid&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjGpo-9v5zxAhWSilwKHQQtA4UQ\\_AUoAXoECAEQAw&biw=1094&bih=474#imgrc=TyeYDskFjqmRhM](https://www.google.com/search?q=les+etapes+de+l%27infection+au+covid&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjGpo-9v5zxAhWSilwKHQQtA4UQ_AUoAXoECAEQAw&biw=1094&bih=474#imgrc=TyeYDskFjqmRhM)
36. [https://www.google.com/search?q=Multiplieit%C3%A9+des+cibles+th%C3%A9rapeutiques+potentielles&sxsrf=ALeKk03gLP3eKvWbZDJ5DSorTpQZ--PZmA:1623872280216&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwj5z7DT85zxAhVBhVwKHdy\\_CDUQ\\_AUoAnoECAEQBA&biw=1094&bih=418&dpr=1.25#imgrc=-tfBSwevU5tuqM](https://www.google.com/search?q=Multiplieit%C3%A9+des+cibles+th%C3%A9rapeutiques+potentielles&sxsrf=ALeKk03gLP3eKvWbZDJ5DSorTpQZ--PZmA:1623872280216&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwj5z7DT85zxAhVBhVwKHdy_CDUQ_AUoAnoECAEQBA&biw=1094&bih=418&dpr=1.25#imgrc=-tfBSwevU5tuqM).
37. [https://www.google.com/search?q=structure+de+sars+cov+2&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjTjr624JrxAhXHTMAKHd9yBHMQ\\_AUoAXoECAEQAw#imgrc=YeToYshRGGNYtM&imgdii=7nqCZ2GFVY5ZFM](https://www.google.com/search?q=structure+de+sars+cov+2&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjTjr624JrxAhXHTMAKHd9yBHMQ_AUoAXoECAEQAw#imgrc=YeToYshRGGNYtM&imgdii=7nqCZ2GFVY5ZFM)
38. <https://www.inspq.qc.ca/publications/2901-caracteristiques-epidemiologiques-cliniques-covid19>
39. <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/accueil/infections/virus-respiratoires/coronavirus-et-syndromes-respiratoires-aigus-covid-19-mers-et-sras>
40. <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/fonctionnement-du-systeme-immunitaire/#immunite-innee>
41. <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/what-we-know-feb-05-2020.pdf?la=fr>
42. [https://www.sfm-microbiologie.org/wpcontent/uploads/2020/04/CHAPITRE38\\_CORONAVIRUS\\_TVM2019.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wpcontent/uploads/2020/04/CHAPITRE38_CORONAVIRUS_TVM2019.pdf)
43. <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>

44. [https://www.google.com/search?q=infection+%C3%A0+SARS-COV+2%3A+ce+que+doit+savoir+1%E2%80%99h%C3%A9patogastroent%C3%A9rologue+.correspondance+%3APhilippe+Seksik.+h%C3%B4pital+SaintAntoine%2C+Service+de+Gastroent%C3%A9rologie+et+Nutrition%2C+184+rue+du+Faubourg+SaintAntoine%2C+755710+Paris+CEDEX+12&rlz=1C1VSNG\\_enZ715DZ715&oq=infection+%C3%A0+SARSCOV+2%3A+ce+que+doit+savoir+1%E2%80%99h%C3%A9patogastroent%C3%A9rologue+.correspondance+%3APhilippe+Seksik.+h%C3%B4pital+SaintAntoine%2C+Service+de+Gastroent%C3%A9rologie+e+Nutrition%2C+184+rue+du+Faubourg+SaintAntoine%2C+755710+Paris+CEDEX+12++&aqs=chrome..69i57j69i59j69i60l3.1255j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=infection+%C3%A0+SARS-COV+2%3A+ce+que+doit+savoir+1%E2%80%99h%C3%A9patogastroent%C3%A9rologue+.correspondance+%3APhilippe+Seksik.+h%C3%B4pital+SaintAntoine%2C+Service+de+Gastroent%C3%A9rologie+et+Nutrition%2C+184+rue+du+Faubourg+SaintAntoine%2C+755710+Paris+CEDEX+12&rlz=1C1VSNG_enZ715DZ715&oq=infection+%C3%A0+SARSCOV+2%3A+ce+que+doit+savoir+1%E2%80%99h%C3%A9patogastroent%C3%A9rologue+.correspondance+%3APhilippe+Seksik.+h%C3%B4pital+SaintAntoine%2C+Service+de+Gastroent%C3%A9rologie+e+Nutrition%2C+184+rue+du+Faubourg+SaintAntoine%2C+755710+Paris+CEDEX+12++&aqs=chrome..69i57j69i59j69i60l3.1255j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
45. <https://www.virology.biomedcentral.com.courses.lumenlearning.com.mdpi.com>