

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 قالة
Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité: Microbiologie Appliquée
Département: Écologie et Génie de l'Environnement

THÈME :

Etude bibliographique sur les pandémies virales

Présenté par :

- MAAMRIA chaima
- MENAAIA chaima
- TOBBA yousra

Devant le jury composé de :

Président: Mme. Zerguine Karima	MCA	Université de Guelma
Examineur : Mme. Djemaa Fatma	MCB	Université de Guelma
Encadreur : Mme. Torche Asma	MCA	Université de Guelma

Année universitaire:2021/2022

Remerciment

Au terme de ce modeste travail, nous tenant à remercier avant tout, Dieu étant puissant de nous avoir donné la volonté, la puissance et le courage pour réaliser ce travail.

La réalisation de cette étude ainsi que son évaluation ont été rendue possible grâce à l'appui de beaucoup de personnes auxquelles nous témoignent ici nos profondes gratitude.

*Nous remercions vivement les membres du jury, **Mme. Zerguine K** sa d'avoir accepté de présider le jury et également **Mme. Djemaa F** pour l'honneur qu'ils nous ont rendu en examinant notre travail.*

*Nos remerciements les plus profonds s'adressent à **Mme. Torche Asma** notre directeur de mémoire d'avoir dirigé ce travail, pour son écoute, ses connaissances et ses conseils tout au long de la réalisation de cette recherche.*

Nos vifs remerciements à l'ensemble des enseignants de la faculté de science de la nature et de la vie de l'université 8 Mai 1945 - Guelma. Un grand remerciement à la direction de la santé de la willaya de Guelma.

Dédicace

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études MAAMRIA ABDELLEAH, HEDAJDIA SALIHA.

A mes chères sœurs

SIHEM

ZINA

KHOKHA

Et A mon cher frère

Ilyes

_ Pour leur appui et leur encouragement, Sans oublier les chers petits :

Hmame, Hassan, Meriem, Chahine

*A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire ET mes proche des amies :
djiha, Asma Chaima, yousra, bothyna, Inane , Imen , imy, Chrifa Marwa ,Safa, Bothyna, Rania*

A l'homme de ma vie, mon soutien moral et source de joie et de bonheur

LARBI

,

Merci d'être toujours là pour moi

 **Maamria chaima** 

Dédicace

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études Menaiaia Lazher et Fatiha

A mes chers frères

Yassine

Abderrahmane

Akram

Ma chérie samia et les chers petits :

Islem, Sidra

*A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire ET mes proches des amies :
yousra, hanenne, cherifa, chaima, meryem, Aycha sara, Nacho,*

Merci d'être toujours là pour moi

 Menaiaia chaima



Dédicace

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études Zineb, Tayeb mohmed

*A mes famille ;
Tobba , Yousfi, Atamnia*

*A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire ET mes proche des amies : ,
hanenne, cherifa, chaima, meryem, Aycha sara , Nacho, Chaima*

*A Mon marie :
Mohammed*



,

Merci d'être toujours là pour moi



Tobba yousra



Résumé

Notre travail de recherche repose sur une étude bibliographique des grandes pandémies virales que le monde a subi dans l'ère moderne. À travers notre étude, nous avons projeté la lumière sur la dernière pandémie que nous avons vécue et que nous vivons encore jusqu'à présent, qui est la pandémie de covid-19. La Covid-19 est une maladie provoquée par le virus le SARS-CoV-2. Cette maladie infectieuse est une zoonose, dont l'origine est encore débattue, qui a émergé en décembre 2019 dans la ville de Wuhan, dans la province du Hubei en Chine. Elle s'est rapidement propagée dans le monde provoquant une épidémie mondiale. On se basant sur des données de la direction de la santé de la wilaya de Guelma on pu faire un état de lieu de la pandémie dans notre région depuis sa découverte en Janvier 2020 jusqu'au Mai 2022.

Mots clés : Covid-19 , SARS-CoV-2, la ville de Wuhan, Guelma.

Abstract

Our research work is based on a bibliographic study of the major viral pandemics that the world has suffered in the modern era. Through our study, we shed light on the last pandemic that we experienced and are still experiencing so far, which is the covid-19 pandemic. Covid-19 is a disease caused by the SARS-CoV-2 virus. This infectious disease is a zoonosis, the origin of which is still debated, which emerged in December 2019 in the city of Wuhan, in the province of Hubei in China. It quickly spread around the world causing a worldwide epidemic. Based on data from the health department of the wilaya of Guelma, we were able to make an inventory of the pandemic in our region since its discovery in January 2020 until May 2022.

Keywords: Covid-19 , SARS-CoV-2, Wuhan City , Guelma.

المخلص

يعتمد بحثنا على دراسة ببليوغرافية لأهم الأوبئة الفيروسية التي عانى منها العالم في العصر الحديث من خلال دراستنا قمتنا بتسليط الضوء على اخر جائحة عايشناها و ما زلنا نعايشها لحد الان الا وهي جائحة كورونا

فيروس السارس كوف اثنان هو الفيروس المسبب لهذا المرض, وهو مرض معدى حيواني المنشأ ولا يزال اصله محل نقاش

ظهر في ديسمبر 2019 في مدينة ووهان بمقاطعة هوبي في الصين

انتشر بسرعة في جميع انحاء العالم مسببا وباء عالميا

استناداً على بيانات وزارة الصحة في ولاية قالمه ، تمكنا من إجراء جرد للوباء في منطقتنا منذ اكتشافه في يناير 2020 حتى مايو 2022

الكلمات المفتاحية: جائحة كورونا, فيروس السارس كوف اثنان, مدينة ووهان, قالمه.

Liste des abréviations

ACE2: l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ADNdb: Acide désoxyribonucléique double brin

AGP: procédure générant des aérosols

ARNdb : Acide ribonucléique double brin

ARNm: Acide ribonucléique messenger

CCR5:Récepteur à C-C chimiokine de type 5

CD4: Cluster de différenciation 4

CoV: Coronavirus

COVID-19: coronavirus 2019

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay

EUL: Emergency Use Listing Procedure

FDA: Food and Drug Administration

HA: Hémagglutinine

HCOV : coronavirus humains

HE: hémagglutination

HIV : virus de l'immunodéficience

HKU: Hong Kong université

IBV : Infections bronchites virus

ICTV: International Committee on Taxonomy of Viruses

IgA : Immunoglobuline A (également appelée IgAs dans leur forme sécrétoire)

IgD: Immunoglobuline D

IgE: Immunoglobuline E

IgG: Immunoglobuline G

IgM: Immunoglobuline M

IL: interleukine

IMC: indice de masse corporelle

IRA: infections respiratoires aiguës

Kb : kilobyte

LHT: Lwoff, Horne et Tournier

LTR: long terminal repeats

MERS: Middle-east respiratory syndrome

MERS-CoV: Middle-east respiratory syndrome coronavirus

MHV : Murine hépatites virus

NL: Netherlands

NSP: Nonstructural Protein

OMS: Organisation mondiale de la santé

ORF: cadre de lecture ouvert

PCR: Polymérase Chain Reaction

PH: Potentielle Hydrogène

RdRp: RNA dependant RNA-polymerase

RT-LAMP: amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse

RT-PCR: reverse transcription polymerase chain réaction

SARS: Severe acute respiratory syndrome

SARS-CoV-2: coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2

SOFA: Sequential organe failure assessment

SS: Single Strand

TDM: Tomo –densito- métrie (examen scanner)

TGEV: Transmissible gastro-enteritis virus

TMPRSS2: transmembranaire protease serine

TNF- α : Tumor necrosis factor

USA: united States of America

USI: unité de soins intensifs

USPPI: Urgence de santé publique de portée internationale

UTR: Région non traduite

VHC: virus de l'hépatite C

Liste des tableaux

Tableaux	Titre	Page
Tableau 01	Les principaux virus pathogène chez l'homme	11_13

Liste des figures

Figure	Titre	Page
Figure 01	Structure générale d'un virus	04
Figure 02	Structure schématique des principales familles virales infectant l'homme et les animaux	05
Figure 03	Virus hélicoïdale représentation graphique	06
Figure 04	Symétrie cubique	07
Figure 05	Virus complexe du phage T4	08
Figure 06	Structure générale des virus	09
Figure 07	Cycle de reproduction du virus. La reproduction du virus suit des étapes rigoureusement définies se succédant dans le temps. Un cycle de reproduction complet dure de quelques heures (cycle rapide, p. ex. virus influenza) à quelques jours (cycle lent, p. ex. cytomégalovirus)	15
Figure 08	Modalités d'entrée des virus enveloppés	18
Figure 09	Assemblage des particules virales dans les lymphocytes T et dans les macrophages	23
Figure 10	Maturation virus	24
Figure11	Libération des virus. A et b Libération des virus par enveloppement et bourgeonnement dans la membrane plasmique. A Représentation schématique. B Virus influenza bourgeonnant à la surface de deux cellules voisines en microscopie électronique .	25
Figure 12	La grippe espagnole , le tueur invisible de 1918	28
Figure 13	Les virus de la grippe asiatique. Chaque virion (orange) l'ARN comprend Micrographe de couleur (TEM) des virions (particules de virus de la grippe asiatique)	29
Figure 14	Structure du virus de la grippe H3N2	30
Figure 15	Grippe russe-A H1N1 Virus	31
Figure 16	Cas humains de MERS-CoV importés et pays touchés	32
Figure 17	Structure du VIH	33
Figure 18	Ebola : le virus de la pauvreté	36

Figure 19	Virus Zika dans le sang avec des globules rouges	37
Figure 20	La Grippe de porcine: 19 pays touchés, le Mexique et les Etats-Unis	39
Figure 21	Les symptômes de la grippe A(H1N1)	40
Figure 22	Le virus Covid19	43
Figure 23	Structure de coronavirus	45
Figure 24	Schéma représentant le cycle de la multiplication virale avec les cibles biologiques visées par différents candidats médicaments (en rouge). Les différentes étapes du cycle viral impliquent des phénomènes complexes de fusions membranaires et d'auto assemblage avec les protéines d'enveloppe et l'ARN viral. Le schéma ci-dessus est un résumé très simplifié du cycle viral	47
Figure 25	Le monde face au coronavirus	50
Figure 26	Carte montrant les pays d'Afrique touchés par le covid19	51
Figure 27	Répartition spatiale du nombre de cas confirmés de COVID-19 par wilaya au 1er Septembre 2020 en Algérie	52
Figure 28	Transmission par gouttelette	53
Figure 29	Grossesse et Covid19	54
Figure 30	Transmission par des surfaces infectées	55
Figure 31	Les symptômes d'une contamination au Covid19	57
Figure 32	Précautions contre le Covid19	65
Figure 33	Les cas confirmés et les guéris et les décédés par PCR et Scanner 2020-2022 à wilaya de Guelma	67
Figure 34	Nombre de cas hospitalisés pour suspicion Covid-19 à wilaya de Guelma 2021.	67
Figure 35	: Nombre de cas diagnostiqués par scanner à wilaya de Guelma 2021	68
Figure 36	Nombre de cas décédés de Covid-19 par PCR à wilaya de Guelma 2021	68

	Nombre de cas confirmé par PCR à willaya de Guelma 2021.	68
Figure 38	Cercle relatif présente les guéris et les décès à willaya de Guelma 2022	69
Figure 39	les cas confirmés à willaya de Guelma 2022.	69
Figure 40	Les décès à willaya de Guelma 2022.	70
Figure 41	Les guéris à willaya de Guelma 2022.	70

Sommaire

Résumé

Liste des abréviations

Liste des figures

Listes des tableaux

Introduction.....02

Chapitre 01 : Généralité sur les virus

1. Définition d'un virus.....03

2. Structure des virus.....04

2.1. Génome virale.....05

2.2. Protéine de Capside.....06

2.2.1. Structures hélicoïdales.....06

2.2.2. Structures icosaédrique (cubique).....07

2.2.3. Structures à architecture complexe.....08

2.3. Enveloppe ou péplos.....09

2.4. Autres composants.....09

3. Classification.....13

4. Nomenclature.....14

5. Multiplication des virus dans la cellule.....15

5.1. Attachement.....16

5.2. Pénétration.....17

5.2.1. La fusion.....17

5.2.2. Endocytose.....18

5.2.3. L'injection de l'acide nucléique.....18

5.3. Décapsidation.....19

5.4. Réplication.....19

5.4.1. Virus à ADN double brin ou bicaténaire (ADNdb).....19

5.4.2. Virus a ADN simple brin.....19

5.4.3. Virus à ARN double brin (Rotavirus - Reoviridae).....	20
5.4.4. Virus à ARN simple brin polarité positive.....	20
5.4.5. Virus à ARN simple brin polarité négatif.....	21
5.4.6. Rétrovirus.....	21
5.4.7. Pararotavirus.....	21
5.5 Assemblage et libération.....	25

Chapitre 02 : Les grandes pandémies Virales

1. Introduction.....	26
2. Définition d'une pandémie.....	27
3. Différence ente une épidémie et pandémie.....	27
4. Les grands pandémie de l'ère moderne.....	27
4.1. Grippe espagnole.....	28
4.2. Grippe asiatique.....	29
4.3. Grippe de « Hong Kong » et les premiers vaccins antigrippaux.....	30
4.4. Grippe russe.....	31
4.5. Apparition du SARS a généré une réaction internationale rapide.....	32
4.6. MERS (Le syndrome respiratoire du Moyen-Orient).....	33
4.7. VIH.....	35
4.8. Virus Ebola.....	36
4.9. Virus Zika.....	38
4.10. Grippe de porcine mexicaine.....	40

Chapitre 03 : Pandémie de covid19

1. Historique de la pandémie de covid19.....	42
2. Généralité sur le covid19.....	42
2.1. Nomenclature du covid19.....	43
2.2. Origine de virus de e covid19.....	44
2.3. Taxonomie du SARS-CoV-2.....	44
2.4. Structure de SARS-CoV-2.....	44
2.4.1. Morphologie de SARS-CoV-2.....	45

2.4. Génome de SARS-COV-2.....	46
3. Cycle de multiplication intracellulaire de SARS-COV-2.....	48
3.1. Liaison de SARS-COV-2 et pénétration dans les cellules.....	47
3.2. Synthèse des composants du virus , assemblage et sortie de particules virales néo-synthétisées.....	48
4.Épidémiologie de SARS-COV-2.....	52
4.1. Au monde.....	50
4.2. Au Afrique.....	51
4.3. Au Algérie.....	52
5. Mode transmission de SARS-COV-2.....	56
5.1. Transmission inter humaine.....	53
5.1.1. Transmission par contact et gouttelettes.....	53
5.1.2. Transmission de la mère à l'enfant.....	54
5.1.3. Transmission par des surfaces infectées.....	55
5.2. Transmission inter espèce.....	55
5.3. Autres modes de transmission.....	56
6. Symptômes et manifestations cliniques.....	57
7. Les facteurs de risques de mortalité.....	58
8. Diagnostic de SARS-COV-2.....	61
8.1. Test immunologique ou sérologique.....	58
8.1.1. Test ELISA.....	58
8.1.2. Test immunochromatographique.....	58
8.1.3. Test antigénique.....	60
8.2. Test moléculaire.....	60
8.3. Test radiologique.....	61
9. Vaccination.....	64
9.1. Définition de vaccin.....	61
9.2. Les types des vaccins.....	62
9.3. Les personnes que peut vaccine contre la covid19.....	63

9.4. Les personnes qui ne peut pas vacciner contre la covid-19.....	64
9.5. À quoi s'attendre après avoir reçu le vaccin.....	64
10. Prévention.....	66
11. Evolution de la pandémie Covid19 dans la wilaya de Guelma.....	71
11.1. Etat de lieu du covid19 depuis janvier 2020 jusqu'a mai 2022.....	67
11.2. Évolution du covid19 pour l'année 2021.....	69
11.3. Evaluation du covid19 pour l'année 2022 (3 premier mois).....	71

Introduction

Les virus sont des éléments répliatifs beaucoup plus petits que les bactéries et les plus grands sont à peine visibles au microscope optique. Leur génome peut être composé soit d'ARN, soit d'ADN. Les virus sont fortement dépendants du métabolisme cellulaire. Dans la cellule qu'ils infectent ils répliquent séparément leur génome et leurs composants protéiques ; ceux-ci seront ensuite assemblés, donnant des milliers de particules en une génération. Les virus reconnaissent spécifiquement un ou quelques types de cellules et sont à cause de cela des organismes hôtes assez spécifiques (Claude et *al.*, 2016)

Certains virus ont la capacité d'échapper à la réponse immunitaire et peuvent donc provoquer des infections prolongées chroniques. Parmi ceux-ci, il y a des virus qui bloquent leur propre répliation dans les cellules et restent ainsi dans un état silencieux à l'abri des anticorps ou des cellules immunitaires. Il y en a d'autres qui infectent et détruisent directement les cellules du système immunitaire créant un état d'immunodépression et favorisant ainsi le développement d'autres infections, virales ou bactériennes, ou même de tumeurs (Lafaurie,2020).

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), on parle de pandémie en cas de propagation mondiale d'une nouvelle maladie. Difficile de saisir la nuance entre épidémie et pandémie. La principale différence réside dans l'ampleur géographique d'une maladie infectieuse. Une épidémie correspond au développement et à la propagation rapide d'une maladie contagieuse, le plus souvent d'origine infectieuse, chez un grand nombre de personnes. L'épidémie se limiterait donc à une région, un pays ou à une zone bien définie. En revanche, une pandémie est une épidémie avec plusieurs foyers. La pandémie s'étend à toute la population d'un continent, voire au monde entier. Son impact et sa gravité (nombre de contaminations et taux de mortalité) sont donc plus importants que ceux d'une épidémie (Thiébaux,2020).

Un certain nombre de maladies transmissibles peuvent constituer des menaces sanitaires importantes au niveau local, régional et mondial et entraîner des épidémies ou des pandémies. Les épidémies et les pandémies peuvent être prévenues et atténuées par une série de mesures au niveau des ménages et des communautés, comme une bonne hygiène, la distanciation sociale et la vaccination (01).

Après les grandes pandémies historiques (peste, variole, choléra, typhus...) qui sévirent jusqu'au 19e siècle, le monde a subi plusieurs pandémies notables, notamment, la grippe espagnole et le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Les dernières pandémies infectieuses ont été toutes d'origine virale. La dernière est celle de la Covid-19. (Drouet et *al.*, 2020)

La COVID-19 est une maladie provoquée par un virus de la famille des Coronaviridae, le SARS-CoV-2. Cette maladie infectieuse est une zoonose, dont l'origine est encore débattue, qui a émergé en décembre 2019 dans la ville de Wuhan, dans la province du Hubei en Chine. Elle s'est rapidement propagée, d'abord dans toute la Chine, puis dans tout le monde, provoquant une épidémie mondiale. Le nombre de cas infectés augmente de manière exponentielle dans le monde (Mohamed et *al.*, 2020)

La COVID-19 a une transmission interhumaine par inhalation ou par contact avec des gouttelettes respiratoires de personnes infectées. Le délai entre l'infection et la manifestation des symptômes varie de 2 à 14 jours (Khan et *al.*, 2020).

Les manifestations cliniques représentent un large spectre de maladies allant de manifestations respiratoires légères à un syndrome respiratoire grave ; il s'agit d'une maladie de type grippal avec une symptomatologie respiratoire basse, une anosmie, une agueusie, ainsi que des symptômes gastro-intestinaux graves (Singhal et *al.*, 2020).

L'objet de notre recherche est une étude bibliographique des épidémies virales vécues par l'humanité à l'ère moderne tout en projetant la lumière sur la pandémie de Covid-19.

Le travail de recherche est organisé en trois chapitres :

- Le premier chapitre est une revue bibliographique générale sur les virus
- Le deuxième chapitre se consacre aux grandes pandémies virales de l'ère moderne
- Un troisième chapitre qui étudie le nouveau coronavirus SARS-CoV-2.
- une dernière partie qui met en jeu l'état de lieu de la pandémie Covid-19 dans la région de Guelma depuis sa découverte jusqu' à maintenant.

Le travail est finalisé par une conclusion est perspectives.



Chapitre 01

1. Définition des virus

Les virus sont des agents infectieux et potentiellement pathogènes, des entités protéiques possédant un type d'acide nucléique (ARN ou ADN) ; Ils se reproduisent par des cellules à partir de leur matériel génétique, ne peuvent pas se développer et se diviser et n'ont pas le système Lippmann. Ils sont différents des bactéries et sont classés en fonction de leur pouvoir pathogène. Ils se caractérisent par la structure de particules virales ou de virus. Celui-ci est toujours composé d'au moins deux composants : le génome et la capsid (Hurax et *al.*, 2003). Le virus est complètement dépendant de la cellule hôte : c'est un parasite intracellulaire absolu. Les virus parasitant les bactéries sont appelés bactériophages (Figarella et *al.*, 2007).

Les virus sont fondamentalement différents des autres micro-organismes. Ils n'ont pas leur propre métabolisme et ne se reproduisent pas par croissance ou division, mais sont produits en accumulant des composants dans les cellules affectées. A l'intérieur de la cellule, le virus réalise son programme génétique ; En dehors de la cellule hôte, le virus existe sous forme de particules virales stables, également appelées virions (Hurax et *al.*, 2013).

Les virus entretiennent des liens étroits avec les cellules et les organismes qu'ils infectés : eucaryotes (animaux, végétaux, champignons, protistes), procaryotes (bactéries). Les virus pourrait présente un quatrième domaine du vivant. Si 6000 des espèces virales sont actuellement identifiées, plus de 30 000 n'ont pas été découverte, et cela inclut notamment les virus non pathogènes ou faiblement pathogènes. Comme pour l'ensemble des êtres vivants le message génomique est l'élément clef perpétuelle de la nature définissant leur nature (Pasquier et *al.*, 2013).

2. Structure des virus

Les particules virales ou virus ont une structure distincte(Fig 01). Au cours de la phase extracellulaire du cycle du virus, ces particules interviennent dans la protection du génome viral et reconnaissent les cellules qui permettent au virus de se reproduire. Avant de quitter la cellule infectée, les particules sont assemblées automatiquement, au cours desquelles les composants du virus sont produits à l'aide d'une petite partie de la cellule hôte (Pasquier et *al.*, 2005).

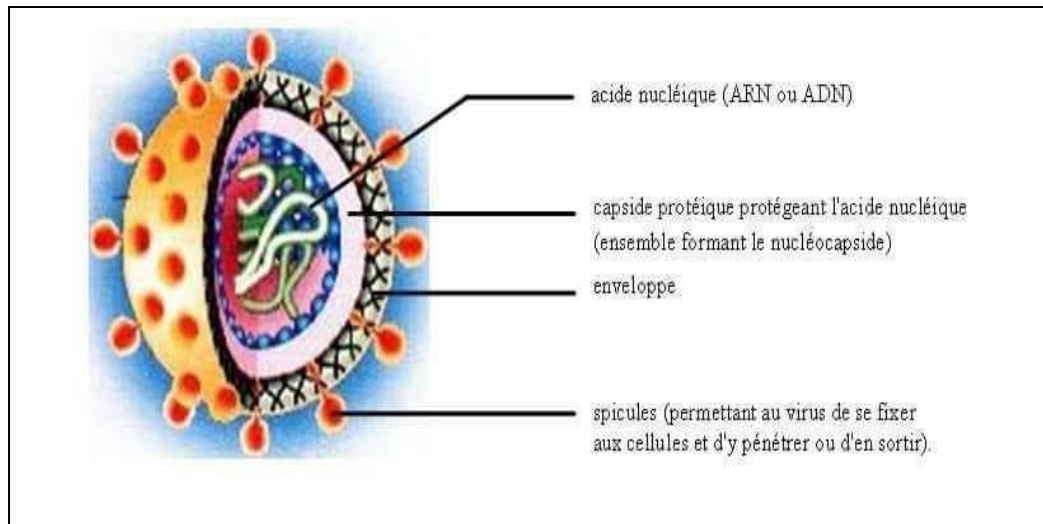


Figure 01 : Structure générale d'un virus (2)

2.1. Génome virale

Les génomes viraux sont constitués « soit comme pour les eucaryotes et les procaryotes, d'acide désoxyribonucléique (ou ADN) soit, contrairement à ces derniers, d'acide ribonucléiques (ou ARN) (Pasquier et *al.*, 2005).

Les virus à ARN, en règle générale, possèdent un génome simple brin (SS, simple brin), qui subit une fréquence de mutation élevée. Sauf pour les Reoviridae et les Birnaviridae qui sont bicaténaires (double brin) (Fritz et *al.*, 2008). Contrairement aux génome a ARN de polarité négative les génome de polarité positive ont la même polarité que les ARN messagers (Huraux et *al.*, 2013).

Les virus à ADN génétiquement stables (par exemple, les virus de l'herpès et de la variole) ont souvent de grands génomes qui contiennent une grande quantité d'informations génétiques (Fig02). La majorité des virus à ADN sont à double brin et se présentent sous la forme de filaments linéaires avec des extrémités définies ou de forme circulaire (circulaire) (Kayser et *al.*, 2017).

La taille du génome viral est très petite par rapport à la taille des génomes des cellules procaryotes ou eucaryotes. Il s'étend de 1700 nucléotides dans le virus de l'hépatite D à environ 1210 nucléotides dans la paire de virus de l'amibe géante (Mimi virus) (Pasquier et *al.*, 2013). Les virus aux génomes les plus longs sont aussi les plus gros : cytomégalovirus (235 kb) et variole (jusqu'à 375 kb) (Pasquier et *al.*, 2005).

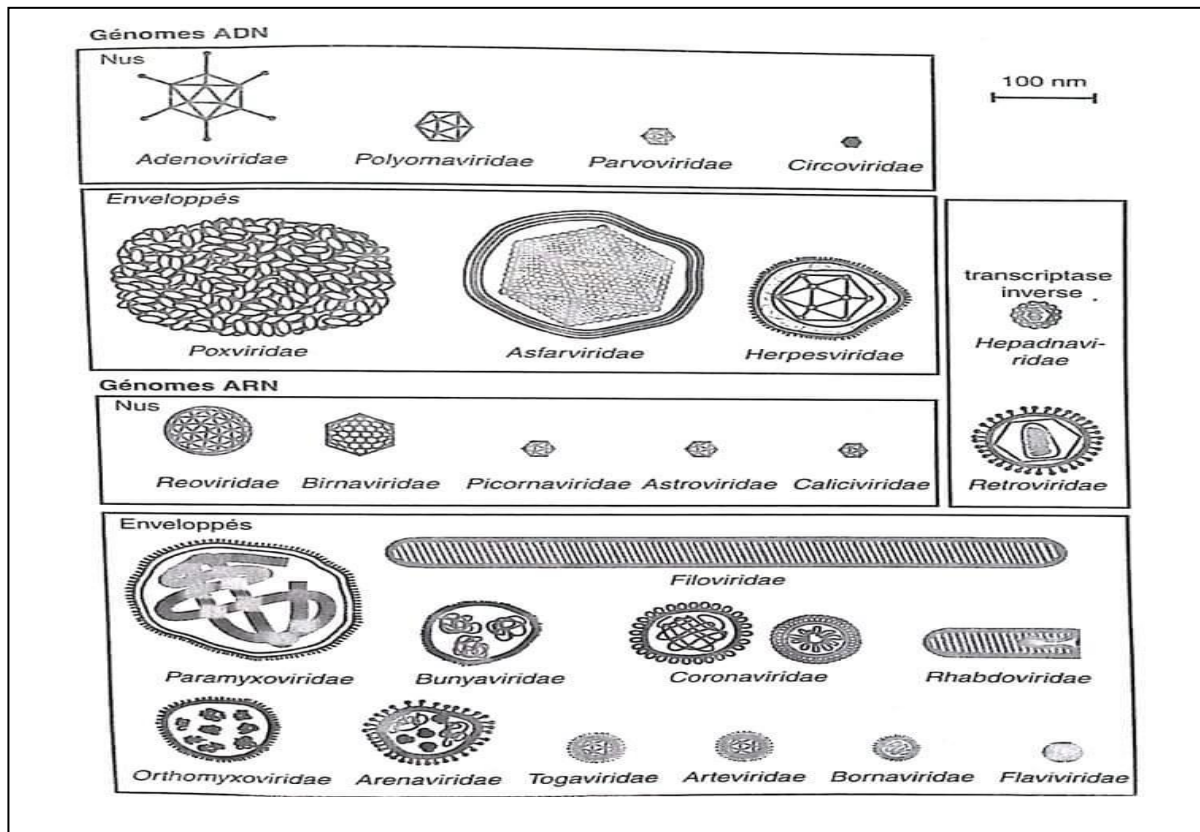


Figure 02 : Structure schématique des principales familles virales infectant l'homme et les animaux (Pasquier et *al.*, 2005).

2.2. Protéines de la capsid

C'est une structure polymérisée dont les protéines constitutives sont codées par le génome viral (Fleury, 2009). Ils sont constitués de protéines issues de la transcription et de la traduction de gènes structuraux viraux. Pour former une capsid, ces protéines vont s'assembler en sous-unités puis en capsid. Une capsid peut être constituée de plusieurs copies assemblées d'une même protéine virale ou de plusieurs types de protéines (Pasquier et *al.*, 2013). Elle a deux rôles, encapsuler le génome dans une enveloppe constituant la nucléocapsid et le protégeant du milieu extérieur. Pour les virus nus, elle interfère directement avec la liaison des particules virales aux cellules hôtes. Dans tous les cas, il s'agit d'une structure relativement durable et stable (Huraux et *al.*, 2013).

La capsid peut apparaître sous deux formes symétriques : une symétrie hélicoïdale et une symétrie cubique ou icosaèdre. Ce sont les deux structures les plus courantes, mais d'autres sont possibles :

- Une capsidite à structure tubulaire inhabituelle (Torovirus), tronconique (Lentivirus)
- Une capsidite de symétrie mixte (phage lambda d'*Escherichia coli*) ;
- Structure complexe (Poxviridae) (Delamare et al., 2012).

2.2.1. Structures hélicoïdales de la capsidite

Les unités de structure sont disposées en hélice autour du génome qui est enroulé en spirale (Fig03). C'est une capsidite flexible, souple qui s'enroule sur elle-même en une pelote : elle est sphérique. Elle est décrite quantitativement par le nombre d'unités par tour de délice. Les virus à capsidite hélicoïdale sont plus complexes et toujours enveloppés, ce sont, pour la plupart, des virus à ARN (Ramdani Bouguessa et al., 2009), Comme les virus influenza, para influenza et de la rage (Collier et al., 2004). Dans le cas de virus de la mosaïque du tabac, il y a 2200 sous-unités protéiques chacune est constituée de 158 acide aminées (Fleury, 2009).

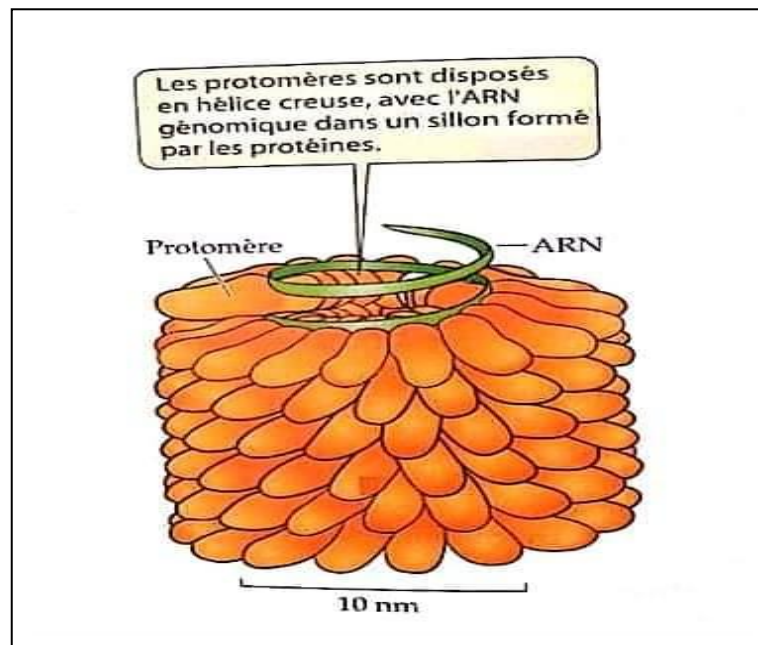


Figure 03 : Virus hélicoïdale représentation graphique (Perry et al. 2004)

2.2.2. Structures icosaédrique (cubique)

Ces virus ont une capsidite très structurée (Collier et al. 2004), les capsomères s'emboîtent pour former une structure de polyédrique symétrique régulière composée de 12 sommets, 20 faces triangulaires et 30 arêtes, appelée icosaèdre (Pasquier et al., 2005).

Le squelette de l'icosaèdre a une symétrie cubique (Fig04) avec un quintuple axe de symétrie se produisant sur les 3 côtés de l'icosaèdre et un triple axe de symétrie passant par le milieu d'un triangle et un double axe de symétrie le long des bords (Kayser et *al.*, 2017).

Les capsomères peuvent contenir 5 unités de structure (pentons) sur chacun des 12 sommets de l'icosaèdre ou 6 unités de structure (hexons) sur les faces et les arêtes (Ramdani Bouguessa et *al.*, 2009).

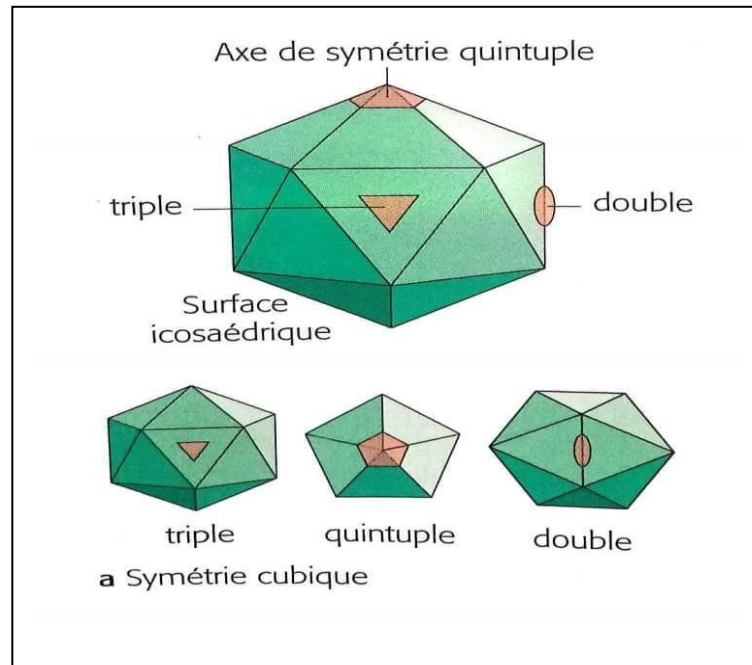


Figure 04 : Symétrie cubique (Kayser et *al.*, 2008).

2.2.3. Structure a architecture complexe

La structure capsidale de certains virus est complexe et n'est pas décrite par de simples symétries (Kayser et *al.*, 2017). Peu de virus ont des structures qui combinent des symétries cubiques et hélicoïdales, Comme par exemple de certains bactériophages (Fig05) (Pasquier et *al.*, 2005).

D'autres virus ne sont ni icosaédriques, ni hélicoïdaux, On parle alors de virus complexe à terme non pathogène (Collier et *al.*, 2004), c'est le cas de nombre limité des virus, comme pour les poxvirus (la variole) et HIV (Ramdani Bouguessa et *al.*, 2009).

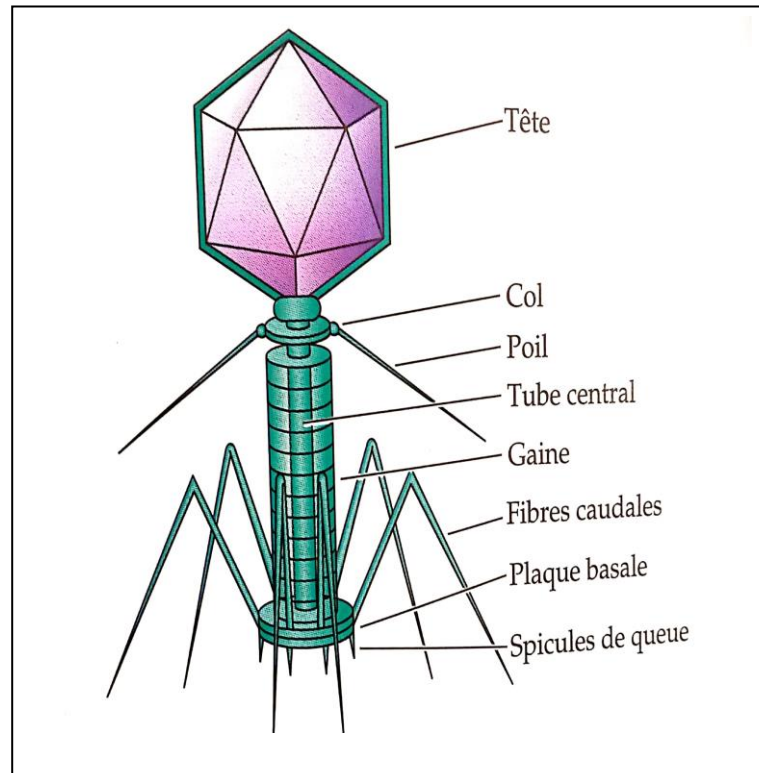


Figure 05 : Virus complexe du phage T4 (Perry et *al.*, 2004)

2.3. Enveloppe ou péplos

Il s'agit d'un élément spécifique de certains virus uniquement, appelés virus enveloppés, et le virus acquies l'enveloppe au dernier stade du cycle de reproduction du virus, généralement par bourgeonnement de la nucléocapside à travers l'une des membranes cellulaires suivantes :

- Membrane cytoplasmique : cas de virus de la grippe et de la rage.
- Membrane nucléaire : le cas des virus de l'herpès.
- Elle survient rarement au niveau des membranes du cytoplasme : l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique (Ramdani Bouguessa et *al.*, 2009).

L'enveloppe entoure généralement la nucléocapside (Pasquier et *al.*, 2013), se compose d'une bicouche lipidique de la membrane cellulaire d'origine, mais avec des glycoprotéines d'origine virale fixées à sa face, généralement sous forme de spicules (protrusions) (Huraux et *al.*, 2013).

Les virus enveloppés sont fragiles et sensibles à la sécheresse, à la chaleur et aux détergents, et ces virus ne peuvent persister dans l'environnement (Delamare et *al.*, 2012).

L'enveloppe virale est le "talon d'Achille" des virus enveloppés qui, contrairement aux virus nus, sont très résistants dans le milieu extérieur et le tractus gastro-intestinal. Ceci explique leur transmission par contact étroit entre hôtes infectés, à leur tour, les virus nus sont transmis directement, mais aussi indirectement par un environnement contaminé (cas des entérovirus, virus de la fièvre aphteuse) (Huraux *et al.*, 2003), Les virus nus sont souvent plus résistants que les virus enveloppés (Fig06) (Kayser *et al.*, 2008).

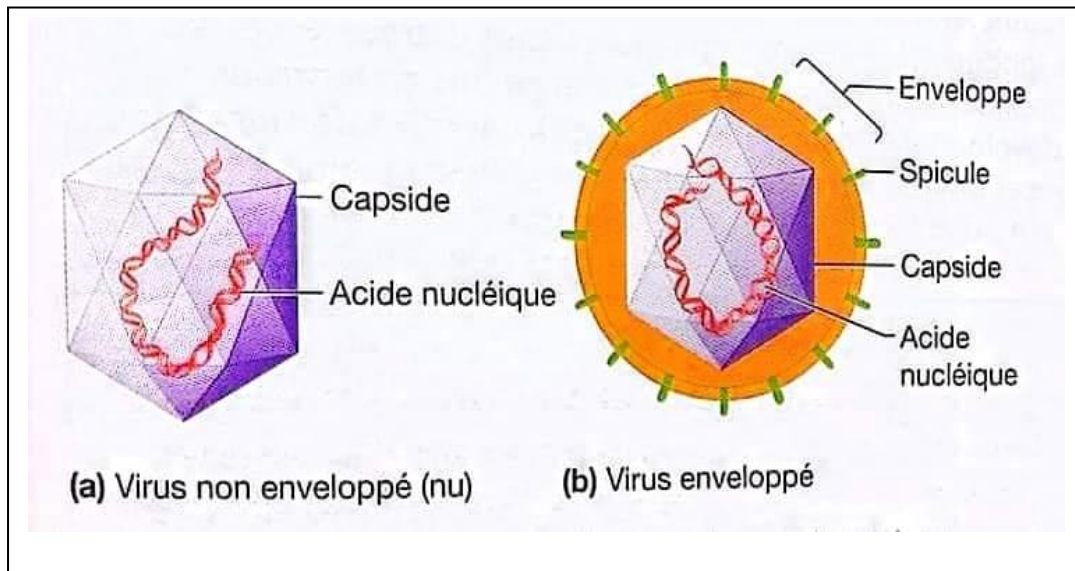


Figure 06 : Structure générale des virus.

(a) Le virus le plus simple est un virus nu (nucléocapside) formé d'une capsid assemblée autour de son acide nucléique. (b) Un virus enveloppé est composé d'une nucléocapsid entourée d'une membrane flexible appelée enveloppe. Des protéines virales appelées projections ou spicules sont généralement insérées dans l'enveloppe (Willey *et al* 2013).

2.4. Autres composants

Selon le type de virus, d'autres structures protéiques sont présentes dans le virus, qui soit favorisent l'infection de la cellule hôte, soit la rendent seulement possible. Des exemples comprennent des ARN polymérases dépendantes de virus provenant d'ARN monocaténaire à brin négatif, de la transcriptase inverse rétrovirale ou de protéines transmembranaires d'Herpesviridae. De plus, dans certains virus, des éléments supplémentaires de la cellule hôte tels que les rétrovirus jouent un rôle important dans la transcription inverse (Kayser *et al.*, 2008).

3. Classification

La note des virus, c'est-à-dire une division importante en groupes excellents et bien définis, n'est pas plus de domaines de la science des virus, mais elle répond d'abord à la nécessité (Saïb, 2013).

Lors de l'émergence de la virologie en tant que discipline distincte, le but des systématiciens était d'améliorer la capacité des virus à partager des caractéristiques communes en fonction de leur pouvoir pathogène, de leur dépendance à des organes spécifiques. Puis, au milieu des années 1960, des classifications ont été établies sur la base des propriétés physiques, chimiques et moléculaires des virus, qui étaient associées à des caractéristiques de sortie spécifiques. Les résultats sont en fait des évaluations de virus. Il permet de visualiser le virus lui-même de manière unique, qu'elle soit clinique, épidémiologique ou moléculaire, de le distinguer sans ambiguïté des autres virus à un niveau taxonomique équivalent pour assurer la diffusion des connaissances l'homogénéité et l'amalgame logique de certains d'entre eux (Saïb, 2013).

Depuis 1962, le système de classification connu sous le nom de LHT (Lwoff, Horne et Tournier) a retenu quatre caractéristiques objectives pour classer les virus, à savoir :

- La nature de l'acide nucléique permettant de distinguer les virus à ADN, des virus à ARN
- La symétrie de la capsid : hélicoïdale, cubique ou complexe.
- La présence ou l'absence d'une enveloppe : virus enveloppé ou nu.
- La taille du virion et de la capsid (Ramdani bouguessa et *al.*, 2009).

Depuis 1971, le Comité international de taxonomie de la virologie (ICTV) publie régulièrement des mises à jour d'une taxonomie d'inspiration linéaire applicable à toutes les bactéries et virus, végétaux et animaux. Il définit plusieurs niveaux d'une hiérarchie descendante : ordre, famille, sous-famille, genre et espèce, et des niveaux supérieurs tels que le phylum et le règne (Saïb, 2013).

Les critères majeurs de la classification sont:

1. Le type et l'organisation du génome viral
2. La stratégie de réplication du virus

3. La structure du virion (symétrie de la capsid, enveloppe)

Les critères mineurs

1. Le spectre d'hôte naturel
2. Le tropisme cellulaire et tissulaire
3. La pathogénicité du virus, son mode de transmission, les propriétés physico-chimiques et antigéniques des virions (Pasquier et *al.*, 2013).

Les virus sont classés selon la nature de leurs génomes (classification de David Baltimore de 1971 modifiée) en 7 groupes :

1. ADN double brin (Réplication nucléaire et Réplication cytoplasmique)
2. ADN simple brin (réplication nucléaire)
3. ARN double brin segmenté (segments monocistroniques)
4. ARN simple brin de polarité positive (Polycistronique avec une poly protéine et Transcription complexe)
5. ARN simple brin de polarité négative (Non segmenté et Segmenté avec réplication nucléaire)
6. ARN associé à une activité transcriptase inverse
7. ADN associé à une activité transcriptase inverse (Pasquier, 2005).

Tableau 01 : Les principaux virus pathogène chez Lhomme (Kayser et *al.*, 2008).

Famille Sous-famille	Genre	Exemple	Abréviation
A) Virus à ADN			
1. Virus à ADN bicaténaire (double brin)			
Herpesviridae			
Alphaherpesvirinae	Simplexvirus	Herpes simplex virus	HSV-1 et de type 1 et 2 HSV-2
	Varicellovirus	Varicelle-zona virus	VZV
Betaherpesvirinae			
	Cytomegalovirus	Cytomégalovirus	CMV
	Reseolovirus	Human herps virus 6/7	HHV-6/7
Gammaherpesvirinae			
	Lymphocryptovirus	Epstein-Barr virus	EBV
	Rhadinovirus	Human herps virus 8 (Herps virus associé au sarcome de kaposi [KSHV]	HHV-8
Hepadnaviridae (avec pré-génome ARN)			
	Orthoepadnavirus	Virus de l' hpatit B	HBV

Poxiviridae			
Chordopoxivirinae	Orthopoxvirus	Virus de la variole Virus de la vaccine Virus de la variole du singe	
	Parapoxvirus	Orfvirus	
	Molluscipoxvirus	Virus du molluscum contagiosum	
2. Virus à ADN monocaténaire (simple brin)			
Parvoviridae ¹	Erythrovirus	Parvovirus B19	
	Dependovirus	Virus adeno-associés	AAV
Circoviridae ^{1,2}	Non classé	TT-virus	TTV
B) Virus à ARN			
1. Virus à ARN monocaténaire			
a) Génome ARN à polarité positive			
Togaviridae	Alphavirus	Virus sindbis	
	Ribuvirus	Virus de la rubéole	
Flaviviridae	Flavivirus	Virus de la fièvre jaune Virus de la dengue West Nile virus Virus FSM (=TBE)	WNV
	Hepacivirus	Virus de l' hépatite C	HCV
Coronaviridae	Coronavirus	Coronavirus humains SARS Coronavirus	SARS-CoV
Picornaviridae ¹	Entérovirus	Poliovirus, virus coxsackie , échovirus	
	Rhinovirus	Rhinovirus (> 100 types)	
	Hepatovirus	Virus de l' hépatit A	HAV
Calciviridae ¹	Norovirus	Norwalk virus	
	Sapovirus	Sapporo virus	
Non classé ³	Virus de l' hépatit E	Virus de l' hépatit E	HEV
b) génome ARN à polarité négative, non segmenté (mononegavirales)			
Paramyxoviridae			
Paramyxovirinae	Respirovirus	Virus parainfluenza type 1 et 3	
	Rubulavirus	Virus des oreillons Virus parainfluenza type 2 Et 4 à, b	
	Morbillivirus	Virus de la rougeole	
Pneumovirinae	Pneumovirus	Virus respiratoire syncytial	RSV
	Metapneumovirus	Métapneumovirus humain	HMPV
	Henipavirus	Hendravirus Nipahvirus	
Rhabdoviridae	Lyssavirus	Virus de la rage	
Filoviridae ⁸	Filovirus	Virus Marburg et Ebola	MBGV, EBOV

Bornaviridae	Bornavirus	Bornavirus ⁷	BDV
c) Génome ARN monocaténaire à polarité négative, segmenté			
Orthomyxoviridae	Influenzavirus A	Virus Influenza A	FLUAV
	Influenzavirus B	Virus Influenza B	FLUBV
	Influenzavirus C	Virus Influenza C	FLUCV
	Thogotovirus	Thogotovirus	THOV
Bunyaviridae	Orthobunyavirus	Virus La Crosse	LACV
	Phlebovirus	Virus de la fièvre des mouches des sables	
		Virus de la fièvre de la vallée du Rift	RVFV
	Nairovirus	Virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo	CCHFV
	Hantavirus	Hantaan Virus	HTNV
		Puumala Virus	PUUV
Sin Nombre Virus		SNV	
Arenaviridae	Arenavirus	Virus de la chorioméningite lymphocytaire Lassa Virus, Junin Virus	LCMV
d) Non classés, génome ARN à polarité négative			
	Deltavirus ⁴	Virus de l' hépatite D (virus delta)	HDV
2. Virus à ARN bicaténaire			
Reoviridae ¹	Orthoreovirus	Reovirus de type 1, 2, 3	
	Rotavirus	Rotavirus humains	
	Coltivirus	Virus de la fièvre à tiques du Colorado	
3. Rétrovirus			
Retroviridae	γ -Rétrovirus	Rétrovirus humains endogènes	HERV
	δ -Rétrovirus	Virus lymphotrope T humain de type 1 et 2	HTLV-1 et HTLV-2
	Spumavirus	Spumaretrovirus humain ⁶ (human foamy virus HFV)	HSRV
	Lentivirus humaine de types 1 et 2	Virus de l' immunodéficience	VIH-1 et VIH-2

4. Nomenclature

La nomenclature des virus a été sujette à de fréquents changements pendant de nombreuses années, et les noms en usage aujourd'hui sont généralement basés sur des caractéristiques qui varient selon la famille. Certains virus sont nommés en fonction du type de maladie qu'ils causent (par exemple virus de la variole ou de l'herpès) ; d'autres noms sont basés sur un acronyme, comme les papovavirus (papillomavirus-urinaryepithelium-discharge factor) et les picornavirus (pico, petit ; ARN, ARN) ; d'autres encore dépendent des caractéristiques morphologiques du virion (comme pour les coronavirus, qui ont comme une petite auréole ou une couronne de pointes). Certains virus portent le nom du lieu où ils ont été isolés pour la première fois (Coxsackie, Marburg). Récemment, après l'épidémie de Hantavirus observée aux États-Unis, les habitants ont protesté contre le fait que le virus porte le nom de leur région. À l'avenir, nous verrons probablement de moins en moins de virus avec des noms de ville. Parfois, le virus porte le nom de la personne qui l'a découvert (ex : virus d'Epstein-Barr) (Collier et *al.*, 2004).

Une nouvelle nomenclature latine à deux mots peut être une autre option en plus des nouveaux termes binomiaux anglais qui ont été proposés récemment. Cette question trouve son prolongement dans l'incertitude sur la forme des abréviations des noms d'espèces : abréviations anglaises ou leur déclinaison dans la langue nationale (par exemple, pour virus de l'hépatite C, VHC ou HCV ?) (Saïb, 2013).

5. Multiplication des virus dans la cellule

Aucun virus ne peut se reproduire en dehors d'une cellule vivante. En effet, bien que de nombreux virus transportent des protéines enzymatiques nécessaires à leur réplication, la cellule hôte doit fournir la machinerie énergétique et les précurseurs moléculaires pour les synthèses de protéines et d'acides nucléiques viraux (Huraux et *al.*, 2013).

Malgré la grande diversité des stratégies de réplication, des étapes communes existent dans les cycles infectieux de tous les virus (Fig07) (Saïb, 2013).

La durée du cycle de multiplication varie selon les virus de quelques heures (Poliovirus, 9h) à plusieurs jours (Herpes virus, 50h) (Canu et Peter. 2000).

Tous les virus, qu'ils soient à ADN ou à ARN, présentent la même stratégie de multiplication qui se déroule selon les six étapes suivantes:

1. Fixation à la cellule réceptrice;
2. Pénétration dans la cellule;
3. Décapsidation
4. Synthèse des protéines et réplication du génome;
5. Assemblage,
6. Libération des virus (Baudry et Brezellec, 2014).

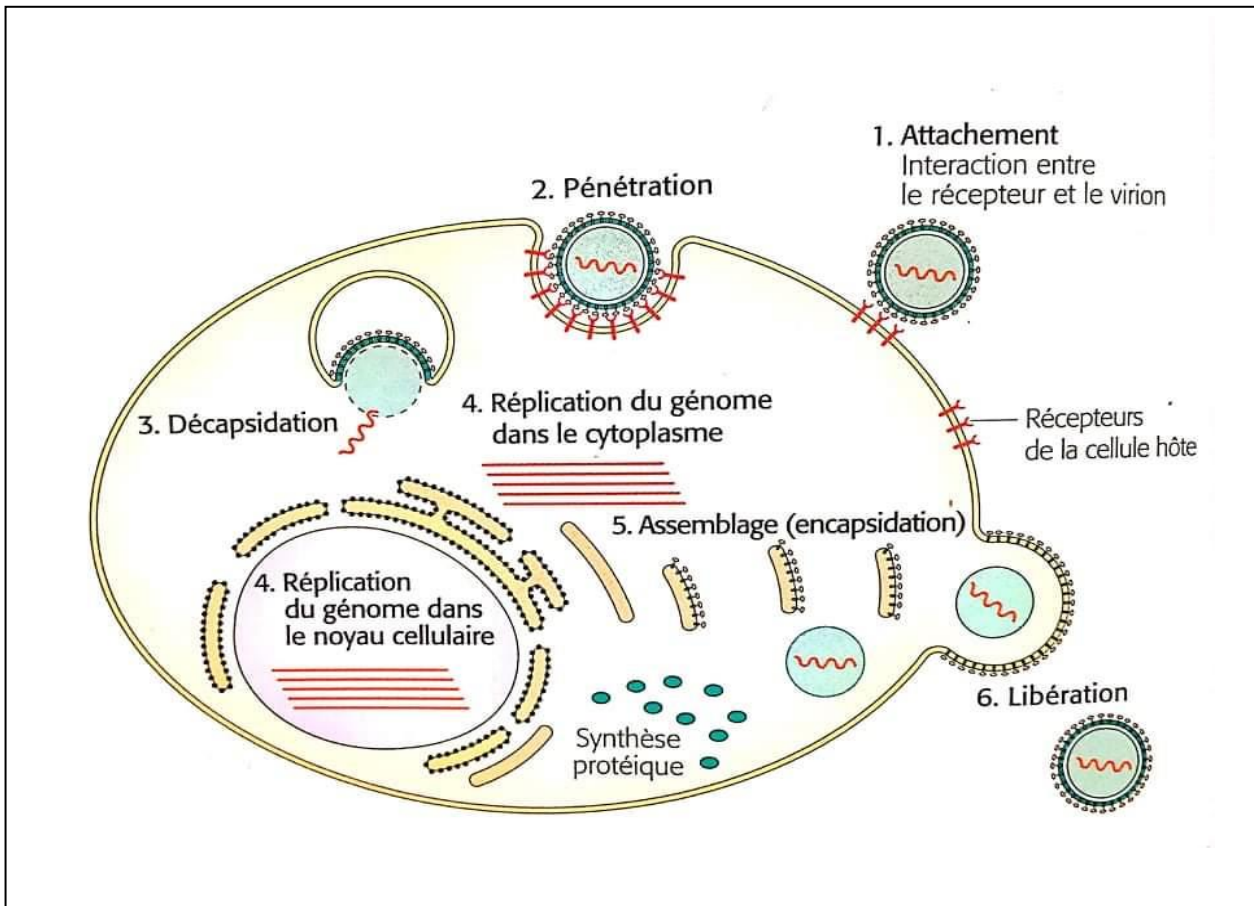


Figure 07 : Cycle de reproduction du virus. La reproduction du virus suit des étapes rigoureusement définies se succédant dans le temps. Un cycle de reproduction complet dure de quelques heures (cycle rapide, p. ex. virus influenza) à quelques jours (cycle lent, p. ex. cytomégalovirus) (Kayser et *al.*, 2008).

5.1. Attachement

c'est le premier facteur conditionnant le tropisme d'un virus pour une cellule, un tissu, un organe ou un hôte particulier (Haraux et *al.*, 2013). L'adsorption est une étape clé du cycle viral (Canu et Peter. 2000), il repose sur une interaction spécifique entre les protéines virales et les récepteurs de la cellule cible (kayser et *al.*, 2008). Ces récepteurs peuvent être de nature protéique (glycoprotéines) ou des résidus glucidiques contenus dans des glycoprotéines ou des

glycolipides. Le processus d'installation est indépendant de la température et peut être effectué à +4 ° C et ne nécessite pas d'énergie (Ramdani bouguessa et *al.*, 2009).

Si le récepteur que le virus reconnaît se trouve dans de nombreux organismes, alors ce virus infectera de nombreux organismes. C'est le cas du virus de la rage. Il est important de se rappeler que les récepteurs de la cellule hôte ont des fonctions cellulaires spécifiques. Ils peuvent, par exemple, lier des hormones ou d'autres molécules nécessaires au fonctionnement des cellules dans le corps. Dans certains cas, deux ou plusieurs récepteurs cellulaires hôtes semblent être impliqués dans l'attachement. Par exemple, le VIH se lie à deux protéines différentes dans les cellules humaines (par exemple CD4 et CCR5). Les deux sont des chimiorécepteurs et des molécules de signalisation du système immunitaire (Willey et *al.*, 2013).

De nombreux facteurs influencent l'efficacité d'attachement :

- Le nombre de molécules récepteurs à la surface de la cellule (qui varie approximativement de 500 à 500 000)
- La concentration relative en virions et cellules, une seule particule virale suffisant à infecter une cellule (Haraux et *al.*, 2013).

Les sites d'attachement sont distribués régulièrement sur la capsid pour les virus nus ou sur l'enveloppe pour les autres. Ce sont des protéines ou des glycoprotéines codées par le virus. Les anticorps sont dirigés contre ces sites viraux. En s'y fixant, empêchent l'attachement du virus à la cellule: ils bloquent donc l'infection virale. On les appelle anticorps neutralisant, car ils neutralisent le pouvoir cytopathique du virus en culture de cellules, et protègent l'animal ou l'individu contre une nouvelle infection par le même virus. Les vaccins induisent généralement la production d'anticorps neutralisants (ou protecteurs) (Haraux et *al.*, 2013).

5.2. Pénétration

La pénétration nécessite un apport énergétique et dépend de la température et du pH : c'est la cellule vivante qui fait pénétrer le virus. Selon ses caractéristiques de surface, le virus utilise différents mécanismes pour traverser la membrane plasmique (Haraux et *al.*, 2013).

Après adsorption sur la cellule hôte, le génome viral ou la nucléocapside entière pénètre dans le cytoplasme. De nombreux bactériophages injectent leur acide nucléique dans

le cytoplasme de leur hôte en laissant à l'extérieur la capsid fixée à la paroi cellulaire. Contrairement aux phages, la nucléocapside de la plupart des virus d'eucaryotes (contenant le génome) traversent la membrane plasmique et pénètrent dans le cytoplasme. Là, certains virus perdent certaines ou toutes les protéines de la capsid, un processus appelé décapsidation, alors que d'autres virus restent encapsidés. Comme la pénétration et la décapsidation sont souvent couplées, elles sont considérées ensemble. Les mécanismes détaillés de la pénétration et de la décapsidation varient avec le type de virus et pour de nombreux virus d'eucaryotes les mécanismes de pénétration sont encore obscurs. Néanmoins, il semble que la plupart d'entre eux utilisent un des trois modes d'entrée repris ci-dessous (Willey et *al.*, 2013).

5.2.1. La fusion

Chez les virus enveloppés, la nucléocapsid est entourée d'une membrane. Il faut impérativement, pour cette raison, que se produise une fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire. C'est pourquoi les virus enveloppés possèdent des protéines de fusion à leur surface (kayser et *al.*, 2008). La fusion entre l'enveloppe du virion et la membrane cytoplasmique peut se produire à la surface de la cellule (Herpes virus) ou après endocytose (Influenzavirus). Elle entraîne la libération de la nucléocapsid directement dans le cytoplasme (Delamare et *al.*, 2012).

Il peut également se produire dans les vésicules internes ou la phagocytose. Ce phénomène peut alors être facilité par la présence de protéases cellulaires (clivage des protéines de surface) et l'acidification du milieu lors de la fusion de la vésicule interne avec les lysosomes. Enfin, la nucléocapsid virale est libérée dans le cytoplasme de la cellule (Pasquier et *al.*, 2005).

5.2.2. Endocytose

Les cellules de mammifères captent en permanence par endocytose les macromolécules nécessaires à leur vie et se fixent à leur surface (Huraux et *al.*, 2013).

L'interaction entre le récepteur et le ligand conduit à l'internalisation du virus par la formation de vésicules endocytaires à la surface cellulaire (Ramdani bouguessa, 2009).

Les vésicules ainsi formées sont remplies de virus et fusionnent avec des endosomes. Selon le virus, la libération de la nucléocapsid ou de son génome peut se produire avant ou après la fusion. On dit que les enzymes intrinsèques facilitent l'élimination du revêtement du

virus, et un faible pH de l'endosomes élimine souvent le revêtement. Dans au moins quelques cas, l'enveloppe virale fusionne avec la membrane de l'endosome et le bouchon de nucléocapside (qui peut être partiellement hydrolysé par des enzymes endogènes) est libéré dans le cytoplasme. Là, l'ADN viral sort de la capsidie ou des poteaux tout en restant attaché aux composants de la capsidie. Les virus nus ne peuvent pas utiliser le mécanisme de fusion membranaire pour quitter l'endosomes. Dans ce cas, l'acidification de l'endosomes semble entraîner une modification de la forme de la capsidie. La capsidie modifiée entre en contact avec la membrane de la vésicule et libère l'ADN viral dans le cytoplasme en traversant ou en rompant la membrane pour libérer le virion intact (Willey *et al.*, 2013). Ce mécanisme est impliqué dans la pénétration des virus nus mais aussi enveloppés (Pasquier *et al.*, 2005).

5.2.3. L'injection de l'acide nucléique

Il a été montré que certains virus nus (par exemple : le poliovirus) injectent leur ARN génomique dans le cytoplasme de la cellule hôte en laissant la capsidie à l'extérieur (Willey *et al.*, 2013). L'injection du génome viral semble essentiellement réservée aux bactériophages (Fig 08) (Pasquier *et al.*, 2013).

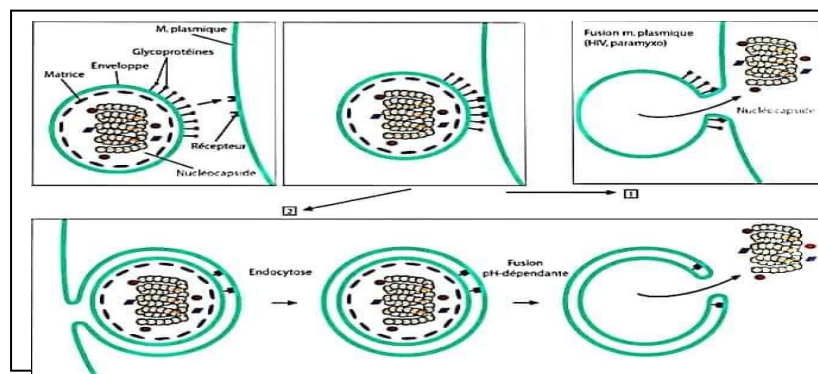


Figure 08 : modalités d'entrée des virus enveloppés (03)

5.3. Décapsidation

Elle correspond à la libération du génome viral dans le cytosol de la cellule hôte. Les modifications de la structure de la nucléocapsidie générées par les étapes précédentes vont permettre la dislocation totale ou partielle de cette dernière (perméabilisation) (Pasquier *et al.*, 2013).

Bien que la cinétique sous-jacente et les mécanismes moléculaires diffèrent d'un virus à l'autre, le programme de décapage fonctionne toujours par une réorganisation structurelle progressive de la capsidie. S'ensuit une série de changements conformationnels, régulés par

divers signaux tels que l'interaction avec le récepteur viral ou des facteurs cytosoliques, des changements environnementaux (pH bas, conditions réductrices, faible concentration en ions calcium) ou des modifications post-traductionnelles (phosphorylation, acétylation, ubiquitylation). , etc) (Saïb,2013).

5.4. Réplication

Le terme réplication est dans le langage courant, utilisé comme synonyme de l'ensemble d processus de multiplication du virus. Mais au sens strict du terme, il ne désigne que le processus de multiplication du génome viral (Kayser et *al.*, 2008). L'ensemble de cette étape repose sur l'expression des gènes et la réplication du génome. En effet, le virus doit faire fabriquer par la cellule des copies de son génome ainsi que les molécules protéiques constituant sa capsid et éventuellement son enveloppe, ainsi que les autres protéines structurales, le tout dans une séquence hautement organisée (Huraux et *al.*, 2013).

La stratégie de réplication de chaque virus dépend de la nature de son matériel génétique. Ainsi, les virus peuvent être divisés en sept groupes (Ramdani bouguessa, 2009).

5.4.1. Virus à ADN double brin ou bicaténaire (ADNdb)

Le cycle infectieux des virus à ADNdb peut être subdivisé en deux phases : une phase précoce, et une phase tardive qui survient après la réplication de l' ADN viral (pasquier et *al.*,2013). Les Papillomaviridae, Polyomaviridae, Adenoviridae et Herpesviridae se multiplient dans le noyau et leur réplication est relativement dépendante de facteurs cellulaires. Par contre les Poxviridae se multiplient dans le cytoplasme, ils possèdent la plupart des facteurs nécessaires à leurs synthèses et sont donc largement indépendants de la machinerie cellulaire.

5.4.2. Virus a ADN simple brin

La réplication se déroule dans le noyau. L'ADN viral possède des extrémités formant des épingles à cheveux. La réplication de l'ADN se fait par déplacement de brin en utilisant l'extrémité 3' libre comme amorce. Le clivage du génome est assuré par la protéine non structurale virale. Cette réplication est entièrement dépendante de la cellule hôte (Delamare, 2012).

5.4.3. Virus à ARN double brin (Rotavirus - Reoviridae)

Les brins de polarité positive ne peuvent pas être directement traduits par la cellule. Dans le core, les brins d'ARN négatifs servent de matrice pour la synthèse d'ARNm. Dans le cytoplasme, les ARNm des différents segments génomiques sont traduits en protéines virales (une par segment le plus souvent) en deux phases séquentielles. Les brins positifs d'ARN servent ensuite de matrice pour la synthèse des brins négatifs. L'assemblage et l'encapsidation des segments d'ARNdb sont cytoplasmiques. Les nouveaux virions sont libérés par lyse cellulaire ou grâce au transport vésiculaire (pasquier et *al.*,2013).

5.4.4. Virus à ARN simple brin polarité positive

Le génome ARN simple brin de ces virus sert, suite à son entrée dans le cytoplasme, directement d'ARNm. L'ARNm génomique est traduit, au niveau des ribosomes, en protéines avec constitution de poly protéines précurseurs qui sont clivées par protéolyse en protéines virales matures. Parmi celles-ci se trouve une ARN polymérase dépendante de l'ARN qui entreprend la réplication du génome ARN. La polymérase catalyse un brin à polarité négative, complémentaire du génome, qui sert alors de matrice pour l'élaboration de nouveaux brins à polarité positive utilisés soit comme autres ARNm, soit comme ARN génomique et emballés dans un nouveau virion (Kayser et *al.*,2008).

5.4.5. Virus à ARN simple brin polarité négatif

L'ARN génomique de ces virus est non codant, pour être lu, il doit être transcrit en ARNm. Cet ARN est nommé ARN de polarité négative. Les génomes de ces virus peuvent être divisés en deux types :

- génomes segmentés (Orthomyxoviridae, Bunyaviridae)
- génomes non segmentés (Paramyxoviridae).

La première étape de leur réplication consiste en la transcription d'ARN messagers à partir de l'ARN – génomique, grâce à une enzyme ARN polymérase ARN dépendante virionique qui est une transcriptase associée au virion. Le virion est la particule virale complète, arrivée à maturité (infectieuse). La traduction de ces ARNm conduit à la synthèse de protéines virales. Dans une seconde étape, la synthèse d'un ARN (+) complémentaire de la totalité du brin (-) va avoir lieu sous l'action de la même enzyme. Ce brin (+) sert à son tour de matrice pour la synthèse de nouveaux ARN (-) génomiques (Ramdani bouguessa et *al.*, 2009).

5.4. 6. Rétrovirus

Leur réplication résulte cependant d'une étape intermédiaire faisant intervenir de l'ADN, et se différencie ainsi fondamentalement des autres virus à ARN. Le génome simple brin est présent dans le virion sous forme de deux copies identiques, avec une enzyme transcriptase reverse. La transcriptase reverse est une ADN polymérase ARN-dépendante, qui transcrit le génome ARN en un double brin ADN dans les cellules infectées. Cette transcription a lieu au niveau d'un complexe reverse transcriptase dans le cytoplasme et conduit à un complexe de pré-intégration. Le complexe de pré-intégration est constitué du génome ADN double brin transcrit, associé à des protéines virales et cellulaires qui permettent le transport dans le noyau et l'intégration du génome viral dans le génome de la cellule hôte. Le génome viral intégré dans le génome cellulaire est décrit comme provirus. Le provirus se comporte alors comme un gène cellulaire normal et est transmis aux cellules filles lors de la division cellulaire. Cependant, des séquences virales spécifiques (long terminal repeats, LTR) veillent à ce que la transcription du génome viral soit favorisée. La transcription produit des ARNm viraux qui sont d'une part transcrits en protéines et d'autre part empaquetés comme génome ARN simple brin à polarité positive et expulsés de la cellule (Kayser et *al.*, 2008).

5.4.7. Pararotrovirus

Après pénétration du virus dans la cellule, l'ADN migre dans le noyau où sa synthèse est complétée. Puis il est circularisé et fermé de façon covalente. A partir de cet ADN, un ARN pré-génomique est transcrit puis transformé en ADNc dans la particule virale en formation. Cette transcription inverse assurée par la polymérase virale n'est pas terminée au moment de la libération de la particule. L'ARN pré-génomique ainsi que trois autres ARNm assurent la synthèse des différentes protéines virales (Delamare et *al.*, 2012).

5.5 Assemblage et libération

Une fois les nouveaux composants viraux synthétisés et accumulés dans certains compartiments cellulaires, le début des étapes tardives du cycle de multiplication viral consiste à assembler spécifiquement une molécule de génome viral avec les sous-unités protéiques de la capsid (Fig09) (Haraux et *al.*, 2013).

L'assemblage se produit essentiellement par groupement spontané des parties correspondantes et est décrit comme (self-assembly). Dans ce processus, le clivage correct des

protéines est déterminant et est réalisé par de chaperons viraux et cellulaires (protéines aidant le clivage) (Kayser, 2008). L'assemblage s'effectue dans des sites intracellulaires spécifiques selon un mécanisme nécessitant le transport vers ou la rétention des composants viraux dans ces sites. Si l'assemblage est initié dans le noyau, les protéines virales doivent être transportées dans ce compartiment par les pores nucléaires. En revanche, si l'assemblage a lieu dans le cytoplasme, le génome viral peut interagir avec les protéines virales dès leur émergence du ribosome, le plus souvent au contact d'une interface membranaire. L'accumulation des composants viraux néo-synthétisés au site d'assemblage augmente l'efficacité de ce processus, qui repose sur les interactions des protéines virales de structure entre elles, mais aussi avec les génomes viraux et avec les lipides des membranes cellulaires. Lors de cette étape, les protéines de la capsidie s'associent spontanément de façon non covalente pour former une structure close composée d'un nombre défini de sous-unités ou capsomères. Grâce à leur interaction avec les acides nucléiques viraux, ces protéines sont également responsables de l'encapsidation, c'est-à-dire de l'incorporation préférentielle du génome viral dans la capsidie. La production massive de particules virales s'accompagne souvent d'une réorganisation importante des compartiments cellulaires où la réplication et/ou l'assemblage des nouveaux virions ont lieu. Il y a alors formation de structures qui semblent partager certaines caractéristiques des agrésomes cytoplasmiques ou des corps nucléaires, qui sont appelées «usines virales », «inclusions virales» ou «viroosomes ». Suivant les virus, ces usines virales peuvent être cytoplasmiques ou nucléaires, associées au cytosquelette ou à la membrane d'organelles tels que le réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi, les mitochondries, ainsi que les différents éléments du trafic vésiculaire. Elles peuvent se former tôt lors du cycle infectieux et être le siège de l'intégralité ou d'une partie du cycle répliatif viral. Par ailleurs, bien que les usines virales les mieux caractérisées concernent les virus enveloppés, certains virus nus peuvent également induire la biogénèse d' usines virales (Ramdani bouguessa, 2009).

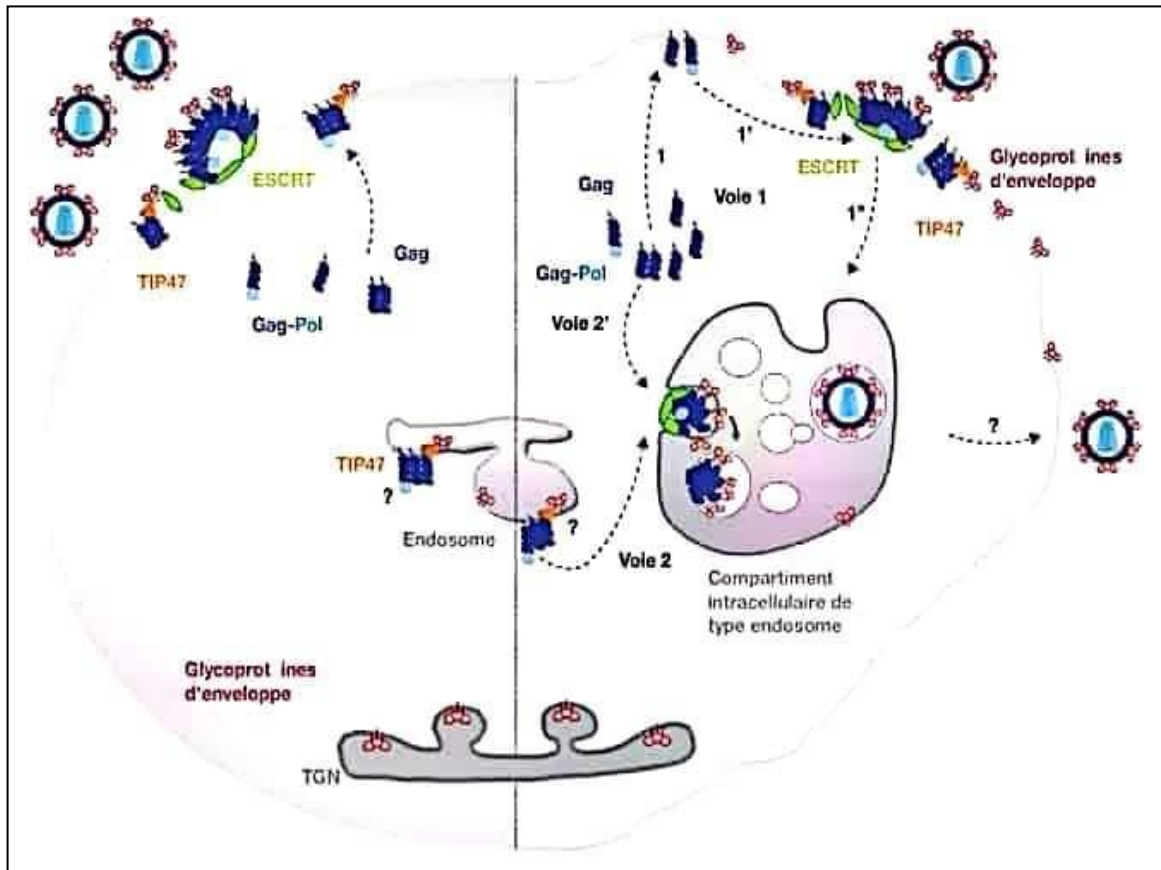


Figure 09 : Assemblage des particules virales dans les lymphocytes T et dans les macrophages (04)

La construction d'un virus enveloppé demande plus d'étapes que l'assemblage de la capsid. En effet, un tel virus n'est pas infectieux tant qu'il ne s'est pas entouré de cette enveloppe qui porte les glycoprotéines nécessaires à la fixation sur les récepteurs cellulaires.(Fig10). Tous les virus animaux à symétrie hélicoïdale ainsi que certains virus icosaédriques acquièrent leur enveloppe en bourgeonnant à travers les membranes cellulaires, ils ne sont donc terminés et infectieux qu'à ce moment (Huraux et *al* 2013).

Dans le cas du virus de la grippe, les protéases cellulaires sont nécessaires au clivage de la protéine spicule HA. Certaines cellules ne possèdent pas cette protéase, empêchant le virus de se répliquer avec succès dans l'organe en question : la réplication virale est restreinte. Le clivage survient habituellement avant que la protéine HA n'atteigne la membrane plasmique et avant le bourgeonnement, mais peut avoir lieu lors du bourgeonnement ou après, tout particulièrement si la protéase est d'origine externe. Ainsi, lors d'une co-infection pulmonaire par le virus de la grippe et un staphylocoque ou un streptocoque, la bactérie fournit la protéase et de ce fait augmente le pouvoir infectieux du virus. La pneumonie qui en résulte peut être dévotion catastrophique (Collier et *al.*,2004).

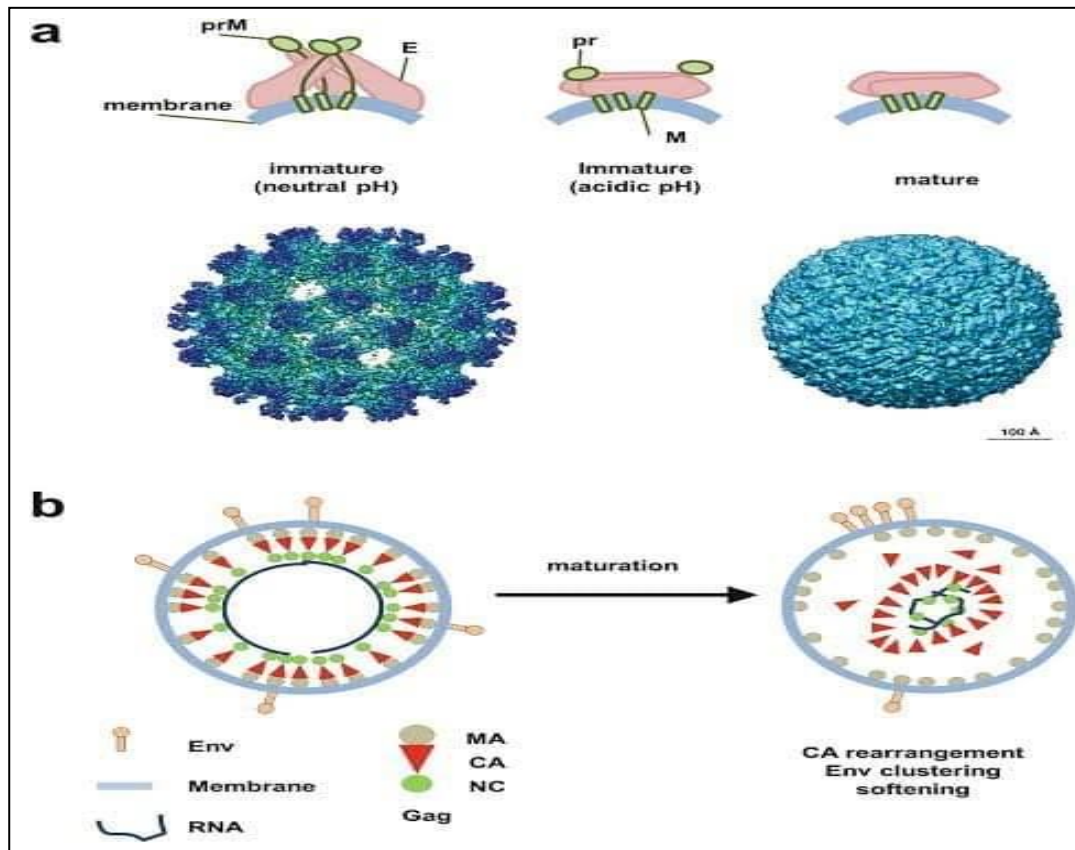


Figure 10 : maturation virus (05)

De nombreux virus, spécialement les virus nus, lysent leur cellule hôte à la fin de la phase intracellulaire.

Les nucléocapsides formées vont soit s'accumuler en quantité importante et conduire à la rupture de la cellule hôte soit être libérées progressivement. Les virus enveloppés doivent acquérir leur enveloppe par bourgeonnement (Pasquier et *al.*, 2013). On l'observe fréquemment chez les virus enveloppés. En fait, la formation de l'enveloppe virale et la libération du virus sont habituellement deux processus simultanés. Lorsque les virus sont libérés par bourgeonnement, la cellule hôte peut survivre et continuer à libérer des virus pendant un certain temps. Toutes les enveloppes des virus d'eucaryotes sont dérivées des membranes de la cellule hôte selon un processus à plusieurs étapes (Willey et *al.*, 2013).

Les particules virales complètes et matures libérées vont devoir trouver une cellule hôte dans le même organisme ou un organisme différent pour se perpétuer par un nouveau cycle (Pasquier et *al.*, 2013).

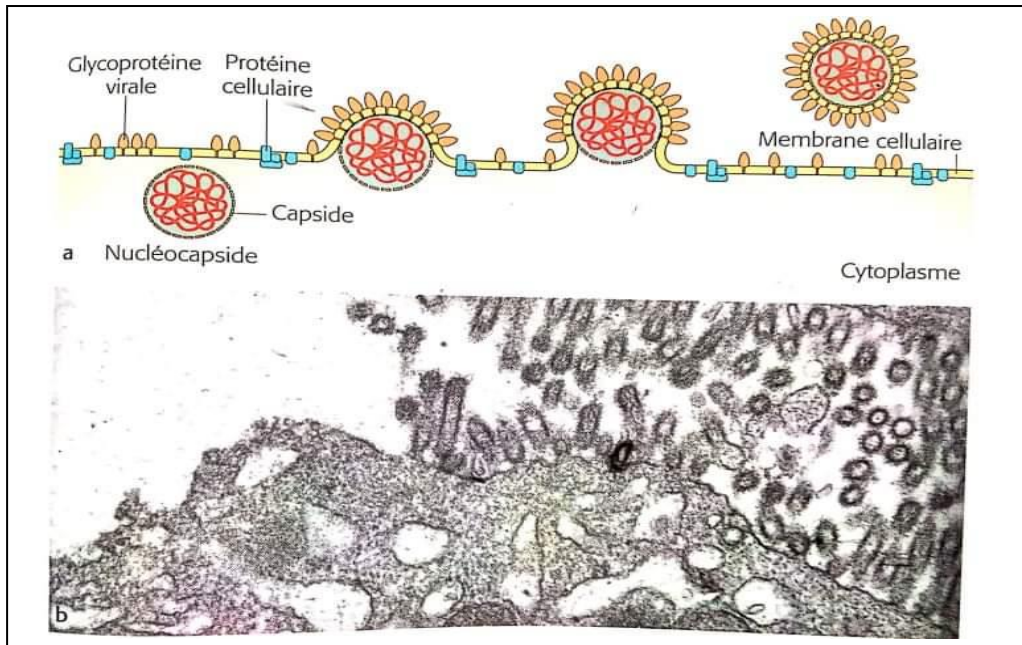


Figure 11 : Libération des virus. A et b Libération des virus par enveloppement et bourgeonnement dans la membrane plasmique. A Représentation schématique. B Virus influenza bourgeonnant à la surface de deux cellules voisines en microscopie électronique. (Image de Thomas Bächi, EMZ, Universität Zürich.) (Kayser et al., 2008).



Chapitre 02

1. Introduction

Les grandes pandémies ne sont pas des phénomènes nouveaux. Elles font partie de la mémoire collective de l'humanité (peste, choléra, grippe espagnole..) et ont ravagé à plusieurs reprises certaines régions du monde dont l'Europe. L'histoire de ces grandes épidémies est fortement liée à l'augmentation de la mobilité des biens et des personnes, les maladies transportées par les explorateurs et les commerçants (tuberculose, syphilis, rougeole, etc.) ayant eu dès les premiers contacts intercontinentaux des effets dévastateurs sur les populations autochtones(06)

Les infections respiratoires aiguës (IRA) sont une cause majeure de morbidité et de mortalité à travers le monde, particulièrement chez les enfants de moins de cinq ans. Quoique les infections d'origine virale soient les plus fréquentes, elles sont principalement bénignes. Cependant, elles se comptent par millions de perte d'heures de travail et une proportion significative de visites médicales et de consommation de médicaments. Classiquement, les virus respiratoires les plus importants pour l'homme sont le virus respiratoire syncytial et le virus influenza. Ce dernier a été à l'origine de trois pandémies majeures au 20ème siècle, celle de 1918 a été particulièrement meurtrière (20 à 40 millions de décès) avec un pic chez les jeunes adultes. L'émergence de nouveaux sous types grippaux potentiellement pandémiques est toujours d'actualité, nécessitant une surveillance continue à l'échelle mondiale. Enfin, les dernières années ont vu l'émergence ou la découverte de nouveaux virus respiratoires, notamment le métagonovirus, de nouveaux coronavirus et le bocavirus. Certains d'entre eux sont potentiellement graves pour l'homme (Gourari, 2019).

2. Définition d' une pandémie

Le terme pandémie provient de deux termes grecs : pan, qui signifie « le tout », et démos, la population ou le peuple. Une pandémie pourrait donc se décrire comme une maladie qui concerne « tout le monde ».

La définition officielle de l' Organisation Mondiale de la Santé (OMS) se révèle plus spécifique, et parle d' une « propagation mondiale d' une nouvelle maladie ». 07

Cette définition a été contestée car, en ce qui concerne plus particulièrement la grippe, on lui a parfois ajouté plusieurs notions supplémentaires : extension à deux ou plusieurs continents, agent étiologique d'un nouveau type antigénique, pouvoir pathogène élevé. Ces ajouts n'étaient que des nuances destinées à marquer les particularités d'un virus

particulièrement fantasque, mais ne modifiaient pas la définition rigoureuse du terme pandémie (Hervé et *al.* 2012).

3. La différence entre une épidémie et pandémie

Une pandémie s' étend à un continent, voire au monde entier.

Difficile de saisir la nuance entre épidémie et pandémie. La principale différence réside dans l' ampleur géographique d' une maladie infectieuse. Une épidémie (du latin *épidémia* qui signifie « à la maison ») correspond au développement et à la propagation rapide d' une maladie contagieuse, le plus souvent d' origine infectieuse, chez un grand nombre de personnes. L' épidémie se limiterait donc à une région, un pays ou à une zone bien définie. En revanche, une pandémie (du grec *pan* qui signifie « tout » et *demos* qui signifie « peuple ») est une épidémie avec plusieurs foyers. La pandémie s' étend à toute la population d' un continent, voire au monde entier. Son impact et sa gravité (nombre de contaminations et taux de mortalité) sont donc plus importants que ceux d' une épidémie (Thiébaux,2020).

4. Les grandes pandémies de l' ère moderne

4.1. La grippe espagnole

De 1918 à 1919, un virus de la grippe particulièrement virulent et contagieux appelé "grippe espagnole" se déclare aux États-Unis, puis en Europe, avant de se répandre sur tous les continents. Contrairement au nom qui lui est attribué, l'Espagne n'est pourtant pas à l'origine de la grippe espagnole. Le virus a été nommé ainsi car à cette époque, l'Espagne, qui n'est pas engagée dans la première Guerre mondiale, n'est pas soumise à la censure. À l'inverse de ses voisins qui cherchent à cacher leurs morts, elle publie librement et publiquement des informations sur cette maladie, d'où le nom de "grippe espagnole". Véritable catastrophe humaine et sanitaire, la grippe espagnole va durer deux ans. Plus meurtrière que la peste noire du XIV^e siècle, la grippe espagnole fait deux à cinq fois plus de victimes que la Première Guerre mondiale qui a lieu à la même époque (fig.12) .

Le virus grippal responsable de la grippe espagnole proviendrait des oiseaux qui sont des réservoirs naturels de bon nombre de virus. Ce virus aviaire aurait ensuite muté avant de contaminer l'homme. En effet, selon les travaux de certains chercheurs américains comme Michael Worobey, professeur de biologie à l'Université d'Arizona, le virus de la grippe espagnole serait né de la combinaison d'une souche humaine (H1), provenant de la grippe

saisonniers H1N8, avec des gènes aviaires de type N1. De ce croisement aurait émergé entre 1917 et 1918 la souche à l'origine du virus de la grippe espagnole nommée H1N1. Les premiers cas de grippe espagnole sont signalés en mars 1918 dans des bases militaires de l'État du Kansas aux États-Unis (Pohu,2022).



Figure 12 : La grippe espagnole, le tueur invisible de 1918 (Pohu,2022).

En avril 1918, une première vague épidémique touche l'Europe, alors en proie à la première guerre mondiale, après l'arrivée de troupes américaines à Bordeaux. Elle s'étend rapidement vers le front, où la grippe est signalée dans les tranchées dès la mi-avril, et vers le Sud où elle frappe l'ensemble de l'Espagne. Le 10 mai, on estime que 70 % de la population de Madrid, y compris le roi Alphonse XIII, a été touchée en espace de trois jours. Dans ce pays non engagé dans la guerre, la presse parle sans censure des ravages de l'épidémie à laquelle les belligérants donnent rapidement le nom de grippe espagnole.

En Mai, une deuxième vague épidémique se développe à partir du port de Brest. Après un pic au mois de juillet, l'épidémie semble régresser en août avant d'éclater à nouveau à partir de septembre. Elle atteint une intensité maximale dans toute l'Europe fin octobre et début novembre, puis s'atténue un peu avant qu'un nouveau pic n'éclate en février-mars 1919. Après une faible activité pendant l'hiver 1919-1920, la grippe espagnole semble disparaître. (8)

4.2. La grippe asiatique

La deuxième pandémie grippale la plus mortelle. La grippe asiatique, provoquée par le nouveau virus A (H2N2) (fig.13), variante de celui de la grippe aviaire, est apparue en Chine en juin 1956, avant de se répandre en quelques mois dans le monde.

Cette pandémie, qui a frappé en 1957-1958, en deux vagues virulentes, est à l'origine de la mort d'environ 3 à 4 millions de personnes. Il a fallu plusieurs mois avant qu'il n'atteigne l'Amérique et l'Europe. Les États-Unis furent particulièrement touchés avec environ 70 000 victimes. La France enregistra 15 000 à 20 000 victimes. C'est la deuxième pandémie grippale la plus mortelle après celle de 1918.

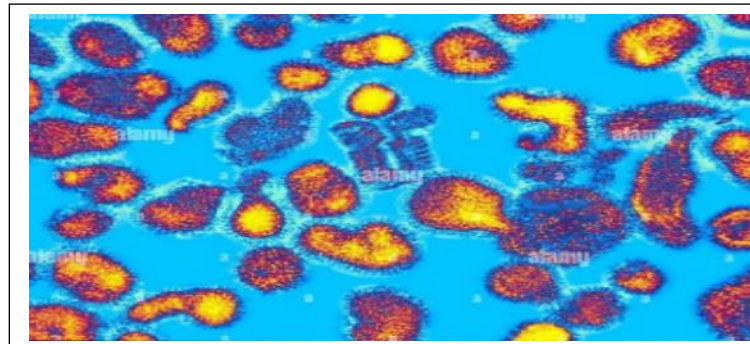


Figure 13 : Les virus de la grippe asiatique. Micrographe de couleur (TEM) des virions (particules de virus de la grippe asiatique). Chaque virion (orange) l'ARN comprend (9).

La grippe asiatique toucha plus fortement les jeunes 31 et aurait épargné les plus de 70 ans qui auraient bénéficié de la protection apportée par les anticorps de la grippe russe de 1889-1890 (Sardon, 2020).

4.3. La grippe de « Hong Kong » et les premiers vaccins antigrippaux

La souche de la grippe asiatique va muter quelques années plus tard en A (H3N2) antigénique et provoquer une nouvelle pandémie meurtrière, en 1968-1969, appelée la grippe de Hong Kong, bien que née dans le centre de la Chine, car elle s'y développe. Elle toucha l'Asie puis, fin 1968, les États-Unis, importée par les Marines de retour du Vietnam, avant d'arriver en Europe à la fin de l'année 1969.

Elle aurait fait, à travers le monde, 1 million de morts entre l'été 1968 et le printemps 1970. En France, en dépit de ses 31 000 victimes entre décembre 1969 et janvier 1970, et de ses 12 millions de malades (soit une personne sur 4), «elle passa totalement inaperçue, aucune mention dans la presse et aucune mobilisation hospitalière ». Il a fallu attendre 2003 pour que son bilan précis soit établi. Considérée comme la première pandémie de l'ère moderne, celle des transports aériens rapides, elle fut, en effet, accélérée par la multiplication des voyages en avion.

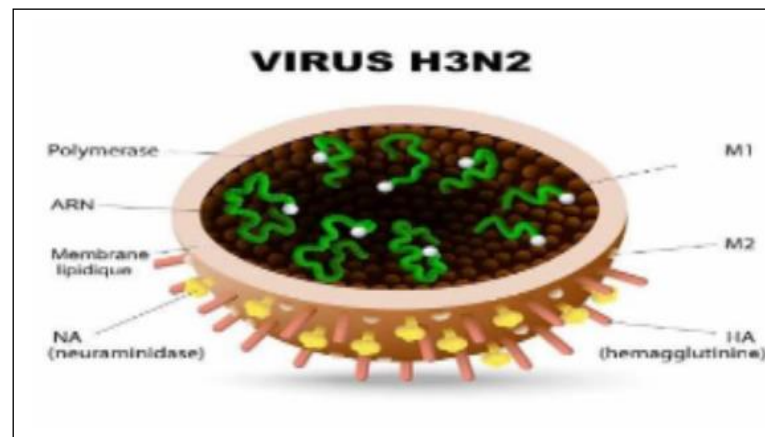


Figure 14 : Structure du virus de la grippe H3N2 (Thiébaux,2021)

Cette épidémie suscita une forte mobilisation internationale, coordonnée par l'OMS et marquera les débuts des premiers vaccins antigrippaux efficaces, dès novembre 1968. Avec 1 million de morts, la grippe de Hong Kong fut la troisième épidémie de grippe la plus meurtrière du XXème siècle, après la grippe espagnole (20-100 millions) et la grippe asiatique (3-4 millions). (Sardon,2020). (fig.14).

4.4. La grippe russe

La « grippe russe » qui a sévi de 1889 à 1894 est considérée comme la première pandémie de l'ère industrielle pour laquelle on a recueilli des statistiques. Cet événement planétaire est parti du Turkestan pour frapper l'Empire russe, avant de gagner tous les pays d'Europe, les États-Unis d'Amérique et le monde entier. Les contemporains ont été surpris par sa forte contagiosité attestée par des taux d'attaque de 60 % en moyenne dans les populations urbaines, son extension rapide en vagues successives faisant le tour du monde en quelques mois par voie ferroviaire et maritime, et la tendance de la maladie à récidiver. Malgré son taux de létalité faible (0,10-0,28 %), on estime qu'elle a fait un million de morts dans le monde. Sur des bases sérologiques, il est généralement admis que l'agent causal de la grippe russe est Myxovirus influenzae (Berche,2021).

En 1977, une grippe s'est éclatée dans le nord-est de la Chine et s'est finalement propagée en Russie, puis dans le monde entier. Cela a finalement coûté la vie à environ 700 000 personnes dans le monde, dont la plupart étaient des jeunes. Elle est connue sous le nom de « grippe russe » parce que la Russie a été le premier pays à la signaler à l'OMS. Les scientifiques qui ont examiné son ADN ont conclu qu'il était presque identique à une souche précédente du virus de la grippe qui avait provoqué une épidémie entre 1949 et 1950.

Dans la nature, la grippe ne reste pas maintenue pendant 27 ans au fur et à mesure qu'elle circule. Ainsi, le fait que la « grippe russe » était presque identique à la souche précédente a finalement conduit à la conclusion que la grippe russe était probablement le résultat d'une fuite de laboratoire ou peut-être d'une tentative ratée d'inoculer des personnes avec un virus vivant atténué (Fig15). (10)

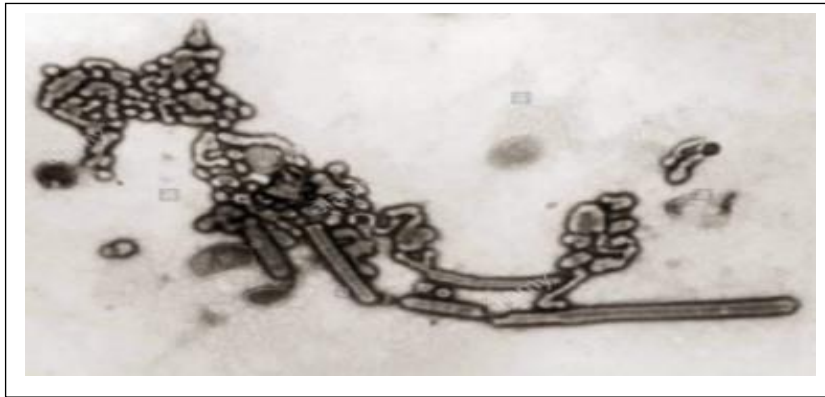


Figure 15 : grippe russe-A H1N1 Virus(11).

4.5. L'apparition du SARS a généré une réaction internationale rapide

En novembre 2002, une pneumonie atypique inexplicée est apparue dans la province chinoise de Guandong. Dans les mois qui suivirent, cette maladie fut détectée dans sept autres provinces tout en montrant des signes de résistance à tous les traitements disponibles. En février 2003, un médecin qui s'était occupé de patients présentant la maladie a voyagé vers Hong Kong, a développé la maladie et a infecté 16 clients dans l'hôtel où il séjournait. Ces clients ont alors déclenché une irruption internationale de la maladie qui a duré jusqu'à fin mai 2003 (Kindt, 2008).

Cette apparition d'une maladie inconnue, incurable et potentiellement mortelle a incité à une mise en garde des voyageurs, à une observation attentive des voyageurs internationaux, et une quarantaine stricte des personnes ayant été en contact avec des individus infectés. Le temps que la maladie soit maîtrisée par ces mesures de santé publique extraordinaires, 8 096 cas avaient été reportés, dont 774 décès. En plus de la tragédie humaine et de l'anxiété provoquées par cette maladie, appelée syndrome respiratoire aigu sévère (SARS), il est estimé

que les pertes économiques ont été de l'ordre de dizaines de milliards de dollars en raison de l'interruption des voyages et du commerce en Asie (Kindt, 2008).

Une réponse rapide par la communauté de chercheurs biomédicaux permit d'identifier l'agent étiologique responsable du SARS comme un coronavirus, nommé ainsi en raison des protéines en forme de spicules sortant de ce virus et lui donnant une forme de couronne. Les coronavirus humains sont connus depuis des années, mais la principale maladie qui leur était associée était une forme modérée du rhume. Cependant, le nouveau variant n'avait pas été rencontré chez l'Homme auparavant. Il a rapidement été détecté chez les civettes après que les premières victimes se soient avérées être des vendeurs d'animaux. Des données plus récentes suggèrent la chauve-souris pourrait être le réservoir primaire du commerce que coronavirus SARS. Les modèles animaux développés pour l'infection par le SARS ont montré que des anticorps contre les protéines externes en forme de spicules pouvaient contrecarrer la réplication du virus. Quelques vaccins potentiels ont été proposés et les tests ont démarré. Heureusement, l'épidémie attendue avec crainte l'hiver suivant n'a pas eu lieu, et une répétition des actions de santé publique importantes n'a pas été nécessaire (Kindt, 2008).

4.6. Le MERS (Le syndrome respiratoire du Moyen-Orient)

Est une maladie respiratoire virale due à un nouveau coronavirus (Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient) détecté pour la première fois en 2012 en Arabie saoudite (Fig16)(12).

Des cas ou des foyers épidémiques sont ensuite détectés dans plusieurs pays du Moyen-Orient. Depuis, 1219 cas ont été détectés, provoquant 449 morts. Quelques cas, ont été recensés en Europe, dont 2 cas en France en 2013. Les 2 cas avaient pu être isolés de façon appropriée au CHRU de Lille, empêchant ainsi toute diffusion du virus .

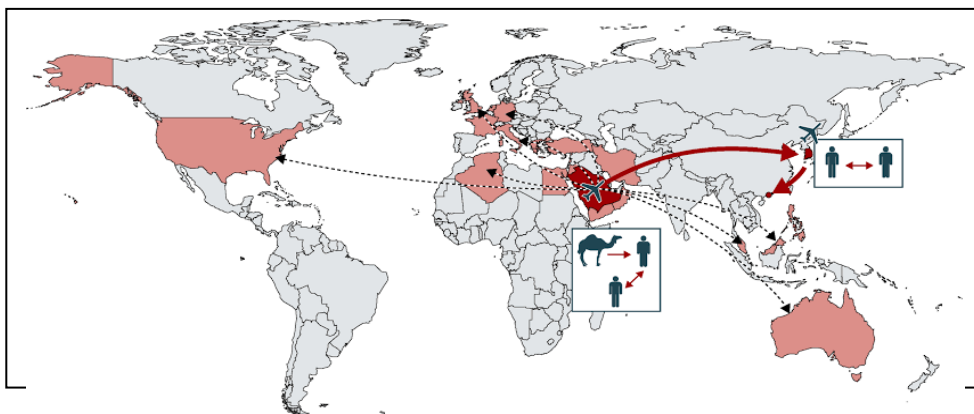


Figure 16 : Cas humains de MERS-CoV importés et pays touchés(Su,2015).

En Corée du Sud, le premier cas avéré de MERS-CoV a été constaté le 20 mai 2015 chez un patient de retour du Moyen-Orient. Ce cas a contaminé directement ou indirectement plus d' une centaine de personnes dans les hôpitaux qu' il a fréquentés. La transmission en lien avec ces différents établissements a été favorisée par la grande fréquentation ce type de lieu. Pour le moment (au 16 juin 2015), aucune transmission n' a été observée en dehors des hôpitaux(13).

Les coronavirus constituent une vaste famille de virus pouvant provoquer des maladies diverses, allant du rhume banal au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) .

Le tableau clinique de l' infection par le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient est variable, allant de l' absence de symptômes (cas asymptomatiques) à des symptômes respiratoires bénins, voire une maladie respiratoire aiguë grave ou un décès. Les signes cliniques habituels de la maladie à MERS-CoV sont la fièvre, la toux et des difficultés respiratoires. La présence d' une pneumonie est fréquente, mais pas systématique. Des symptômes gastro-intestinaux, dont la diarrhée, ont également été signalés.

Les formes graves de la maladie peuvent entraîner une insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique et une prise en charge dans des services de soins intensifs. Le virus semble provoquer des formes plus graves de la maladie chez les personnes âgées, les sujets immunodéprimés et les personnes atteintes d' une maladie chronique, telle que cancer, maladie pulmonaire chronique ou diabète .

Le MERS-CoV est un virus zoonotique, ce qui signifie qu' il se transmet de l' animal à l' être humain. Des études ont montré que l' être humain contracte l' infection par contact direct ou indirect avec des dromadaires infectés. On a retrouvé le MERS-CoV chez des dromadaires dans plusieurs pays, dont l' Arabie saoudite, l' Égypte, Oman et le Qatar. Des anticorps spécifiques de ce virus (signe d' une infection antérieure de l' animale) ont été identifiés chez des dromadaires au Moyen-Orient, en Afrique et en Asie du Sud.

Les origines de ce virus ne sont pas entièrement connues, mais l' analyse de ses divers génomes laisse penser qu' il proviendrait à l' origine des chauves souris et qu' il a été transmis aux dromadaires dans un passé lointain. (14).

4.7. VIH (virus de l' immunodéficience humaine)

Le VIH, ou virus de l' immunodéficience humaine, est un type de virus qui peut causer une maladie appelée SIDA (syndrome d' immunodéficience acquise). L' infection au VIH atteint le système immunitaire, c' est-à-dire les défenses naturelles du corps contre la maladie. Si elle n' est pas traitée, de graves maladies peuvent survenir (15).

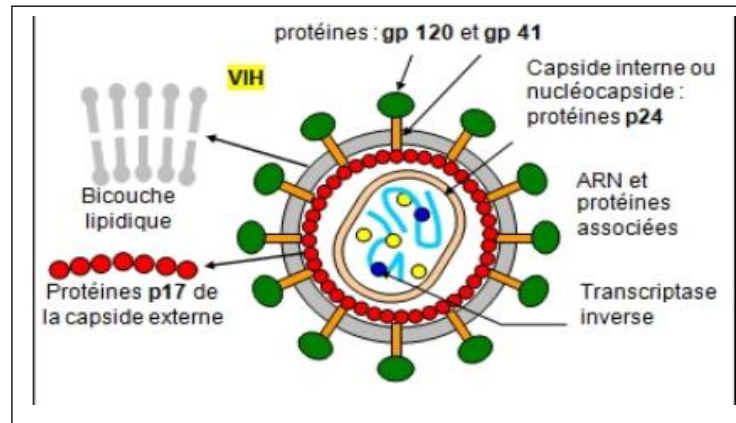


Figure 17 : Structure du VIH (Dolisi , 2011) (16)

Le sida a été décrit pour la première fois en 1981, mais certaines études montrent que le VIH circule chez l' Homme depuis la fin du 19e siècle. En 2019, l'Onusida recensait 38 millions de personnes vivant avec le VIH à travers le monde. 1,7 million de personnes ont été infectées au cours de l'année 2019.

La transmission du VIH nécessite un contact rapproché des muqueuses ou de plaies ouvertes avec des liquides corporels comme : le sang ; le sperme chez l'homme ; les sécrétions vaginales et le lait maternel chez la femme.

La transmission est possible lors d' un rapport sexuel non protégé (pénétration vaginale ou anale, mais aussi fellation) : c'est le cas de 98% des transmissions pendant la grossesse, lors de l'accouchement ou après ce dernier lors de l' allaitement, si la mère est séropositive ; lors du partage de seringues contaminées ; lors d' une transfusion ou d' une exposition à du matériel médical contaminé.

Le VIH ne se transmet pas par la salive, l'air, la transpiration ou les contacts directs avec une personne séropositive (câlins, baisers...). On ne peut pas être infecté via des sièges de toilette, en nageant dans les piscines publiques, en partageant la nourriture ou en utilisant le linge, les serviettes ou le téléphone d' une personne infectée.

Les symptômes de l' infection par le VIH évoluent selon les différents stades de la maladie.

Deux à huit semaines après l' infection, certaines personnes présentent des symptômes semblables à ceux de la grippe ou de la mononucléose (phase dite de primo-infection). Une forte fièvre (plus de 38°C); un gonflement des ganglions (ou adénopathie); une pharyngite ou des maux de gorge; des éruptions de plaques rouges sur le corps et le visage; des maux de ventre, des vomissements ou encore des diarrhées; des maux de tête, des douleurs musculaires (courbatures); une fatigue intense, des douleurs musculaires, etc.

Ces symptômes ne sont pas spécifiques de l'infection par le VIH et n'apparaissent que dans 50% des cas. Une fièvre accompagnée d'éruptions cutanées (plaques rouges sur le corps et le visage) chez le sujet jeune doit alerter le médecin, selon le professeur Jade Ghosn. Peu d'infections par le VIH sont diagnostiquées lors de la primo-infection.

Ces symptômes finissent souvent par disparaître d' eux-mêmes. S'en suit une longue phase asymptomatique (5 à 10 ans), durant laquelle le virus est présent dans l' organisme et, en l' absence de traitement, peut être transmis (Fig 17) (Duran,2021)..

4.8. Virus Ebola

La maladie à virus Ebola (auparavant appelée fièvre à virus Ebola) est provoquée par un virus très contagieux. La maladie à virus Ebola a été découverte pour la première fois en 1976 lors de deux épidémies majeures au Soudan et en République démocratique du Congo. Depuis, plus de 20 flambées épidémiques ont apparu en Afrique Centrale. Ce virus tire son nom d' une rivière coulant dans la République du Congo. Le virus Ebola appartient à la famille des *Foliviridae*. Dans 40 à 80% des cas, cette maladie est fatale (Fig18)(Léa,2019).

Le virus Ebola a infecté 284 personnes au Soudan faisant 117 morts. Au Zaïre, il y eut 318 cas dont 280 décès dans les mois de Septembre et Octobre. Un cas isolé s'est déclaré en Tandala au Zaïre en 1977 et une seconde flambée a éclaté au Soudan en 1979.

En 1989 et 1990, un filovirus, baptisé Ebola-Reston, fut isolé chez des singes macaques mis en quarantaine dans des laboratoires à Reston (Virginie), à Alice (Texas) et à Philadelphie (Pennsylvanie) aux USA.

Ces singes provenaient tous d'une quarantaine d'exportation située près de Manille aux Philippines où le virus fut également isolé.

- Une épidémie de grande ampleur est survenue à Kikwit au Zaïre en 1995, on dénombrait 315 infections dont 244 décès.
- Un cas isolé de fièvre hémorragique d'Ebola et une épidémie chez des chimpanzés ont également été observés en Côte d'Ivoire en 1994.
- Au Gabon, la première épidémie de fièvre hémorragique à virus Ebola fut identifiée en 1994, d'autres épidémies furent documentées en février 1996 et en juillet 1996.
- Aucune infection par le virus Ebola n'avait été rapportée jusqu'à ce que éclate l'épidémie de Gulu en Ouganda à l'automne 2000.

Au total, environ 1.100 cas dont 800 décès ont été identifiés depuis que la découverte du virus.(17).



Figure 18 : Ebola : le virus de la pauvreté(Dagorn,2014)

Les premiers symptômes ressemblent à des symptômes grippaux : fièvre importante (39/40°), grande fatigue, faiblesse intense, douleurs musculaires, maux de tête...; puis, au bout de 4 à 5 jours, surviennent les symptômes spécifiques :

Diarrhées profuses, éruptions cutanées, atteintes rénale et/ou hépatiques, hémorragie. Sans soins médicaux, jusqu'à 90 % des personnes infectées par le virus en meurent.

4.9. Virus Zika

Le virus Zika (ZIKV) est un arbovirus du genre *Flavivirus*, famille des *Flaviviridae* (Fig19) (Nhan,2015).

L' infection par le virus Zika est une infection virale transmise par les moustiques qui ne provoque généralement aucun symptôme, mais peut se manifester par une fièvre, une éruption cutanée, des douleurs articulaires ou une infection de la membrane qui recouvre le blanc de l' œil (conjonctivite ou œil rose). L' infection par le virus Zika chez une femme enceinte peut provoquer une microcéphalie (une anomalie congénitale grave) et des anomalies oculaires chez le bébé.

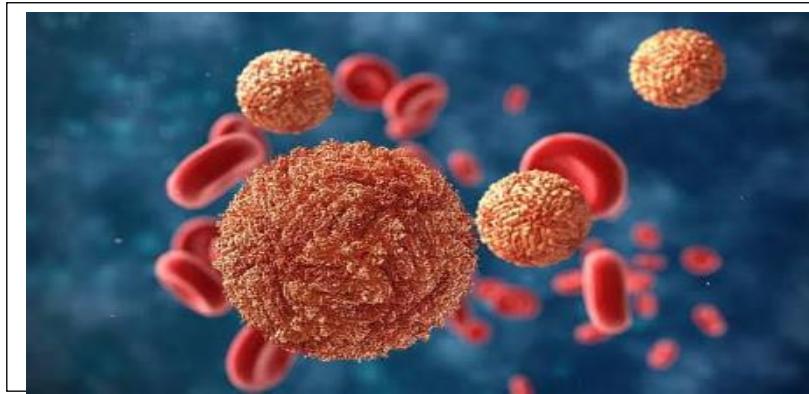


Figure 19 : Virus Zika dans le sang avec des globules rouges (18).

Le virus Zika est transmis par les moustiques, mais il peut également se propager par le biais de rapports sexuels, de transfusions sanguines et d' une femme enceinte à son enfant avant ou pendant l' accouchement (Yuill,2021).

Le virus Zika est détecté pour la première fois chez un singe en Ouganda en 1947. Un an plus tard, il est isolé dans la même région chez un moustique *Aedes*. En 2007, une réelle épidémie s'est déclarée en Micronésie (Ile de Yap dans le Pacifique), causant 5 000 infections.

En 2013 et 2014, en Polynésie française, 55 000 cas de Zika ont été signalés. L' épidémie se propage ensuite dans d' autres îles du Pacifique et notamment, la Nouvelle-Calédonie, les îles Cook et l' île de Pâques.

Le virus Zika est détecté pour la première fois dans le Nord-Ouest du Brésil en mai 2015 et sa présence s'étend très rapidement dans les autres régions du pays. Le Brésil rapporte

le plus grand nombre de cas de Zika jamais décrit jusqu' à présent : entre 440 000 à 1 500 000 cas suspects rapportés.

Le virus est présent depuis Octobre 2015 en Colombie, Salvador, Guatemala, Mexique, Panama, Paraguay, Surinam, Venezuela et Honduras.

En novembre 2015, l' Institut Pasteur de la Guyane confirme les premières détections de virus Zika au Surinam.

Le 18 décembre 2015, deux cas ont été détectés en Guyane française par l' Institut Pasteur de la Guyane. Deux cas ont été identifiés également en Martinique. A la date du 7 avril 2016, la Martinique compte 16 650 cas évocateurs (en cours de confirmation biologique). La Guyane en compte 3 620 et la Guadeloupe 1090.

En France métropolitaine, 176 cas ont été confirmés biologiquement chez des personnes revenant de zone de circulation du virus Zika, dont 7 femmes enceintes et 1 cas de complications neurologiques. Une personne a été infectée par le virus Zika par voie sexuelle. (19).

Le diagnostic biologique des infections à ZIKV repose principalement sur la détection de l' ARN viral du ZIKV par biologie moléculaire. Le diagnostic sérologique est peu fiable dans les régions endémiques pour d' autres flaviviroses. L' adaptation de ZIKV à un cycle urbain impliquant un réservoir humain et des moustiques ayant une très large distribution, tels que *Aedes aegypti* et *Ae. albopictus*, souligne le fort potentiel d' émergence de ZIKV dans les zones tropicales, inter tropicales mais aussi tempérées (Nhan,2015).

Actuellement il n' existe pas de vaccins pour prévenir l'infection par le virus Zika, ni de médicament spécifique pour soigner la maladie. Le traitement va consister à atténuer les symptômes douloureux, par la prise d' antalgiques. Toutefois, la prise d' aspirine est à éviter tant que le diagnostic n' a pas clairement écarté la possibilité d' une infection par le virus de la dengue, car dans ce cas l' action anticoagulante du médicament pourrait induire des saignements.(19).

4.10. Grippe de porcine mexicaine

L' Organisation mondiale de la santé a officiellement déclaré le 11 juin 2009 que le nouveau virus H1N1 d' origine porcine, détecté pour la première fois au Mexique en avril,

était pandémique (Fig20). Cette déclaration, qui suivait logiquement la définition de l'OMS selon laquelle un virus est dit pandémique quand il se diffuse dans plus de deux continents, a eu pour conséquence de dissocier les notions de pandémie et de sévérité.



Figure 20 : La Grippe de porcine: 19 pays touchés, le Mexique et les Etats-Unis . (20)

Le virus H1N1 apparu en avril n'est pour le moment pas plus sévère qu'un virus de grippe saisonnière, mais sa contagiosité l'a déjà conduit à remplacer les virus de la grippe saisonnière dans de nombreux pays, alors que, contrairement à celle-ci, les humains nés après les années 1950 (date de disparition du virus H1N1 de grippe saisonnière) n'ont pas d'immunité contre lui. Un virus très contagieux mais peu dangereux a remplacé un virus peu contagieux mais très dangereux. À la menace d'une pandémie sévère qui attendait son heure dans le réservoir animal s'est substituée celle d'une pandémie douce qui se fraie le chemin dans une population naïve (Keck,2009).

Le virus de la grippe porcine déclenche des symptômes qui ressemblent grandement à ceux de la grippe saisonnière. Les personnes infectées par le virus peuvent présenter les symptômes ci-après : une congestion nasale, des écoulements nasaux; de la fatigue, un manque d'énergie; une fièvre; un mal de gorge; des maux de tête; la nausée, les vomissements, la diarrhée; une perte d'appétit; une toux sèche. (Fig.21).

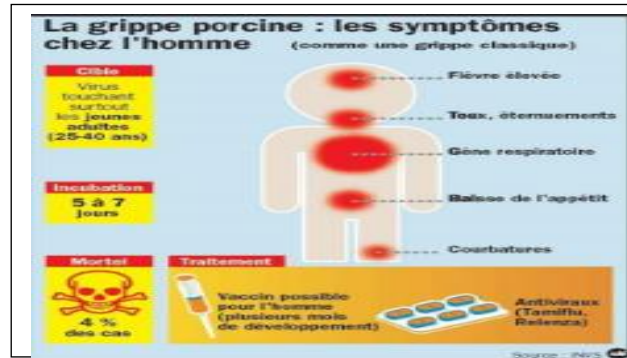


Figure 21 : Les symptômes de la grippe A(H1N1)(21)

Il existe des vaccins qui confèrent une immunité aux porcs, mais pour le moment, il n'existe aucun vaccin qui protège les humains de la grippe porcine.

Les personnes intéressées peuvent obtenir des médicaments qui peuvent les aider à prévenir et à traiter la grippe porcine. Ces médicaments sont appelés antiviraux. Deux classes d'antiviraux sont disponibles : les inhibiteurs de la protéine M2 (par exemple l'amantadine) et les inhibiteurs de la neuraminidase (par exemple l'oseltamivir et le zanamivir).

La plupart des personnes qui ont eu la grippe porcine humaine dans le passé se sont complètement rétablies sans avoir recours à des soins médicaux ou à des médicaments antiviraux. (22).



Chapitre 03

1. Historique de la pandémie du Covid-19

Les coronavirus (CoV) infectent l'humain et de nombreuses espèces animales (mammifères et oiseaux).

Les premiers CoV ont été décrits chez les animaux et n'ont d'abord pas reçu l'appellation « coronavirus » qui apparue plus tardivement dans le premier rapport de l'ICTV en 1971.

En 1937 : le CoV chez le poulet est anciennement appelé IBV, infections bronchites virus, maintenant appelé avian coronavirus),

En 1946 : le CoV chez le porc est anciennement appelé TGEV, transmissible gastro-entérites virus, maintenant appelé alpha coronavirus 1,

En 1949 : le CoV chez la souris est anciennement appelé MHV, murine hépatites virus, maintenant appelé murine coronavirus.

Chez l'humain, les premiers CoV ont été isolés en culture cellulaire dans les années 1960, à partir de sécrétions respiratoires d'individus présentant une infection respiratoire aiguë. Parmi les premiers isolats de coronavirus humains (HCOV), les souches 229E, B814, OC43, OC48, 692, seuls deux d'entre eux appartenant aux espèces Human coronavirus 229E et Human coronavirus OC43, isolés en 1965 et qui ont été adaptés à des cultures cellulaires adhérentes et ont constitué, pendant plus de 40 ans, les deux seules souches prototypes des HCOV.

De 1967 à 2004, les HCOV ont été négligés en médecine humaine et n'étaient pas recherchés dans les laboratoires de diagnostic virologique. Les premières connaissances sur la biologie de ces virus ont été acquises à partir de l'étude des CoV animaux IBV, TGEV et MHV. L'identification en mars 2003 du coronavirus associé au syndrome respiratoire aigu sévère (sévere acute respiratory syndrome-related coronavirus, SARS-CoV) comme agent responsable chez l'humain de la première pandémie infectieuse du XXI^e siècle a suscité d'abord une grande surprise, puis un important regain d'intérêt pour ces virus. L'identification des HCOV-NL63 et HCOV- HKU1, respectivement aux Pays-Bas en 2004 (NL pour Netherlands) et à Hong Kong en 2005 (HKU pour Hong Kong université), a montré qu'ils étaient ubiquitaires et cocirculaient avec les HCOV-229E et HCOV-OC43.

Enfin, l'émergence du coronavirus associé au syndrome respiratoire du Moyen-Orient (Middle-East respiratory syndrome-related coronavirus, MERS-CoV) en Arabie Saoudite en 2012, responsable d'un syndrome respiratoire sévère, confirme encore le haut potentiel d'émergence de ces virus. Ce dernier, après avoir reçu plusieurs dénominations, a été appelé MERS-COV car il ne circule quasi exclusivement que dans la péninsule arabique.

Depuis les années 2000, la taxonomie des CoV a été régulièrement revue par l'ICTV. Actuellement, les CoV appartiennent à l'ordre des Nidovirales et à la famille des Coronaviridae, elle-même subdivisée en deux sous-familles, les Coronavirinae et les Torovirinae. En 2009, les Coronavirinae ont été divisés en quatre genres appelés Alpha-, Beta-, Gamma-, et Delta coronavirus. Les Alpha-, Beta- et Gamma coronavirus remplacent les anciens CoV de types 1, 2 et 3. Le genre Delta coronavirus a été défini en 2011 et regroupe essentiellement des virus aviaires.

La découverte de CoVs étroitement apparentés chez les chauves-souris indique que ces animaux sont les réservoirs naturels de ces virus. Cependant aucune donnée actuelle ne permet de comprendre comment et quand la barrière d'espèce a été franchie à partir de la chauve-souris pour infecter l'Homme.

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a été identifiée pour la première fois chez des patients atteints du syndrome respiratoire aigu sévère c'est la maladie découverte à Wuhan, en Chine. L'agent causal était le virus corona, qui est scientifiquement appelé le syndrome respiratoire du Coronavirus sévère 2 (SRAS-CoV-2). Depuis sa découverte, plus de 2,85 millions de cas Blessés, dont près de 200 000 morts (Mourez et *al.*, 2019).

2. Généralités sur le Covid-19

Le Covid-19 (Coronavirus Disease 2019) est une infection respiratoire virale apparue en 2019 en Chine(Fig. 22). Le virus qui en est responsable est le SARS-CoV-2.

Les Coronavirus constituent une vaste famille de virus qui peuvent infecter l'homme ou l'animal. Chez l'homme, quatre coronavirus sont responsables de 15 à 20 % des rhumes et rhinopharyngites. De plus, ils sont à l'origine du SARS (qui a sévit en 2012-2013 et disparu depuis) et du MERS, une infection rare qui existe de manière sporadique au Moyen-Orient depuis 2014 (23).

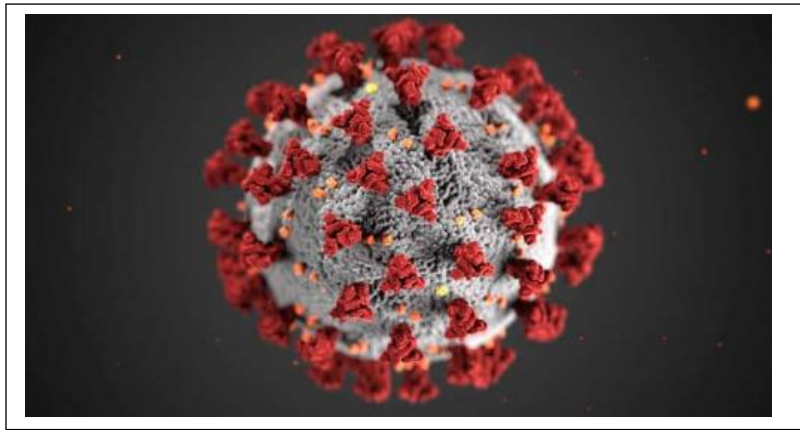


Figure 22 : Le Covid 19 (24)

2.1. Nomenclature du Covid-19

Covid-19 est le nom donné par l'Organisation mondiale de la santé le 11 février 2020 à une nouvelle maladie infectieuse respiratoire apparue en Décembre 2019, en Chine, et causée par le coronavirus SARS-CoV-2.

"Co" pour corona

"vi" pour "virus"

"D" signifie "maladie" ("disease" en anglais).

Numéro 19 pour l'année de son apparition : 2019

"Ils ont dû trouver un nom qui ne faisait pas référence à un lieu géographique, un animal, un individu ou un groupe de personnes", a expliqué le directeur général de l'OMS, le Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus, pour éviter toute stigmatisation de la maladie (Blaize.,2021).

2.2. Origine de virus du Covid-19

L'histoire des coronavirus chez l'être humain est une histoire de zoonoses à répétition. Il existe 4 coronavirus humains « endémiques », c'est-à-dire causant depuis qu'on sait les détecter des épidémies saisonnières (HCoV-229E, -OC43, -NL63 et HKU1). Alors que NL63 et 229E semblent avoir divergé d'une souche d'origine indéterminée il y a 1000 ans environ, OC43 semble avoir divergé de Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus il y a 100-200 ans et de Bovine Coronavirus plutôt il y a 100 ans sans que l'on sache dans quel sens la

transmission d'espèce à espèce a eu lieu. De nombreuses autres transmissions de *Coronaviridae* entre diverses espèces animales ont été documentées .

À la fin, toutes les évidences convergent pour affirmer que SARS-CoV-2 est un virus d'origine naturelle, qui s'est adapté à l'être humain par passage depuis les chauves-souris chez des mammifères inconnus à ce jour, ou directement chez l'être humain. On peut bien sûr aussi concevoir qu'un tel virus se soit adapté par passage en culture de cellules humaines in vitro dans un laboratoire et se soit échappé par inadvertance lors d'un incident de biosécurité, mais un tel évènement paraît infiniment moins probable qu'un passage se produisant parmi les intenses et innombrables contacts existants entre des animaux et la population chinoise. (Meylan, 2020).

Début 2022, plusieurs équipes internationales ont successivement publié les résultats de leurs recherches sur l'origine du SARS-CoV-2. Elles ont travaillé à partir de données épidémiologiques, de données de génomiques comparatives qui permettent de remonter l'arbre phylogénétique des cas, et à partir de prélèvements environnementaux et animaux réalisés au marché aux animaux de Wuhan (Chine) et dans ses environs. Les différents groupes de chercheurs confirment l'idée que la pandémie a bien pris naissance au sein du marché, dès les mois de novembre-décembre 2019. Deux lignées du variant initial du SARS-CoV-2 y ont rapidement coexisté, pour se propager ensuite hors du marché (25).

2.3. Taxonomie du SARS-CoV-2

Du point de vue taxonomique , le SRAS COV - 2 appartient au domaine *Riboviria* , ordre *Nidovirales* , sous - ordre *Coronidovirineae* , famille *Coronaviridae* , sous - famille *Orthocoronavirinae* , genre *Betacoronavirus* (lignée B) , sous - genre *Sarbecovirus* et espèce Coronavirus du syndrome respiratoire Sévère aigu (Yoshimoto et F.K. , 2020).

2.4. Structure de SARS-CoV-2

2.4.1. Morphologie de SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est le septième type de coronavirus isolé chez l'homme. Ce coronavirus appartient au genre β et possède une enveloppe ; ses particules sont rondes ou ovales, souvent polymorphes, et de 60 à 140 nm de diamètre (Ye et *al.*, 2020).

Corona représente des pointes en forme de couronne sur la surface externe du virus ; ainsi, il a été nommé coronavirus. Les coronavirus contiennent un ARN simple brin en tant

que matériel nucléaire, d'une taille allant de 26 à 32 kb de longueur non segmenté, nucléoprotéine, capsid, matrice, et la protéine S. Les sous-groupes de la famille des coronavirus sont les coronavirus alpha (α), bêta (β), gamma (γ) et delta (δ) (Shereen et *al.*, 2020).

Les protéines virales importantes sont la protéine de nucléocapside (N), la membrane glycoprotéine (M) et glycoprotéine de pointe, le COVID-19 diffère des autres coronavirus par une glycoprotéine supplémentaire qui a propriétés d'acétyl estérase et d'hémagglutination (HE) Fig.23)(Alanagreh et *al.*, 2020).

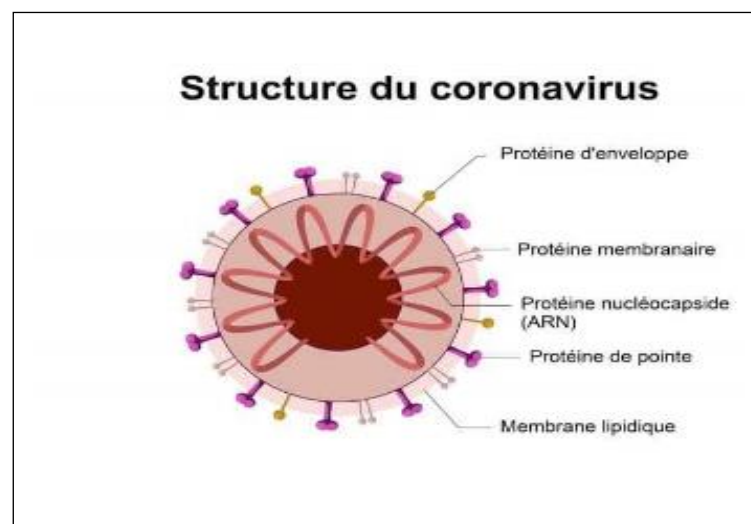


Figure 23 : Structure de coronavirus (26)

2.4.2. Génome de SARS-COV-2

Le génome du CoV est une molécule d'ARN sens positif simple brin (+ssRNA). La taille du génome varie entre 27 et 32 kpb, l'un des plus grands virus à ARN connus

(Alanagreh et *al.*, 2020).

Les génomes des coronavirus comprennent un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF). Le premier ORF 5' (ORF1a/b) correspond à environ 2/3 du génome, et il est traduit dans le réticulum endoplasmique rugueux de la cellule hôte en protéines pp1a et pp1ab qui sont clivées par des protéases, il donne 16 protéines non structurales (nsp1-16). L'ORF 3', qui correspond au tiers restant du génome, est constitué de gènes codant pour des protéines accessoires et structurales.

Les quatre principales protéines structurales sont : la protéine Spike (S) de surface, qui reconnaît le récepteur de la cellule hôte s'y lie et assure la pénétration du virus dans la cellule hôte (Giovanetti et *al*, 2021).

L'enveloppe (E) n'est présente qu'en petites quantités et forme très probablement des canaux ioniques. Les protéines E ne sont pas nécessairement nécessaires à la réplication virale mais sont essentielles pour l'infectiosité et la pathogénèse. Matrix/Membrane (M) est la protéine structurale la plus abondante du virus. Les protéines M sont responsables de la courbure membranaire de l'enveloppe virale, notamment par leur interaction avec les protéines E. La nucléocapside (N) se lie au génome de l'ARN viral et assure le maintien de l'ARN dans une conformation "perles sur chaîne" (27).

De plus, le SARS-CoV-2 contient 6 protéines accessoires, codées par les gènes ORF3a, ORF6, ORF7a, et ORF8, ORF10 : leurs fonctions sont encore largement inexploitées. Ainsi, la plupart des protéines codées par ORF1a et ORF1ab sont essentielles pour la réplication du virus et au moins pour l'adaptation du virus à un nouvel hôte. De plus, une région 5' non traduite (UTR) et une 3'-UTR ont également été identifiées dans le génome du SARS-CoV-2. Certaines des nsp forment le complexe réplicase/transcriptase : nsp 12 est l'ARN polymérase dépendante de l'ARN qui réplique l'ARN du virus, cependant, pour fonctionner parfaitement, elle a également besoin de nsp 7 et nsp 8 et, éventuellement, d'autres non-structurels protéines. L'organisation génomique du SARS-CoV-2 partage environ 89 % d'identité de séquence avec celle des autres CoV (Giovanetti et *al*, 2021).

3. Cycle de multiplication intracellulaire de covid-19

3.1. Liaison de SARS-COV-2 et pénétration dans les cellules

Le virus est un pathogène intracellulaire obligatoire, et doit pénétrer dans une cellule hôte pour pouvoir se multiplier (on parle de réplication). La première étape de ce processus est donc l'entrée du matériel viral dans le cytoplasme après avoir franchi la membrane cellulaire. L'étape d'entrée débute par l'attachement de la particule virale à la surface de la cellule. Celle-ci repose sur l'interaction entre les spicules à la surface de la particule virale (protéine S du SARS-CoV-2) et la glycoprotéine angiotensine-converting enzyme 2 (ACE2) qui agit en tant que récepteur d'entrée .

Après fixation à ACE2, le spicule virale (S) est coupée en deux parties par une protéase (enzyme qui coupe les protéines) de la cellule hôte. Cet événement moléculaire est

nécessaire pour exposer une partie de la séquence polypeptidique de S appelée « peptide de fusion » qui s'insère dans la membrane cellulaire. S'ensuit un rapprochement entre l'enveloppe du virus et la membrane cellulaire, toutes deux formées par une bicouche lipidique qui fusionneront donc. Parmi ces protéases, la molécule TMPRSS2 qui est présente à la surface de la cellule permet la fusion du virus avec la membrane plasmique de la cellule hôte. Le virus peut également entrer par « endocytose »: la fixation de Spike à ACE2 va induire une invagination de la membrane plasmique, englobant le virus qui rentre dans un « endosome » où une protéase, activée par l'acidité de ce compartiment, permettra de déclencher la fusion entre la membrane endosomale et la membrane virale. La fusion entre les membranes cellulaires et virales libère l'ARN viral dans le cytoplasme cellulaire où se met en place la réplication du virus .

La présence du récepteur viral est un déterminant majeur de la reconnaissance spécifique entre le virus et l'hôte (ou tropisme), c'est-à-dire la cellule, le tissu ou même l'espèce animale dans laquelle le virus peut se multiplier. SARS-CoV-2 peut donc infecter les cellules humaines exprimant ACE2 : cellules du poumon, des artères, du cœur, des reins et de l'intestin (Fig.24).

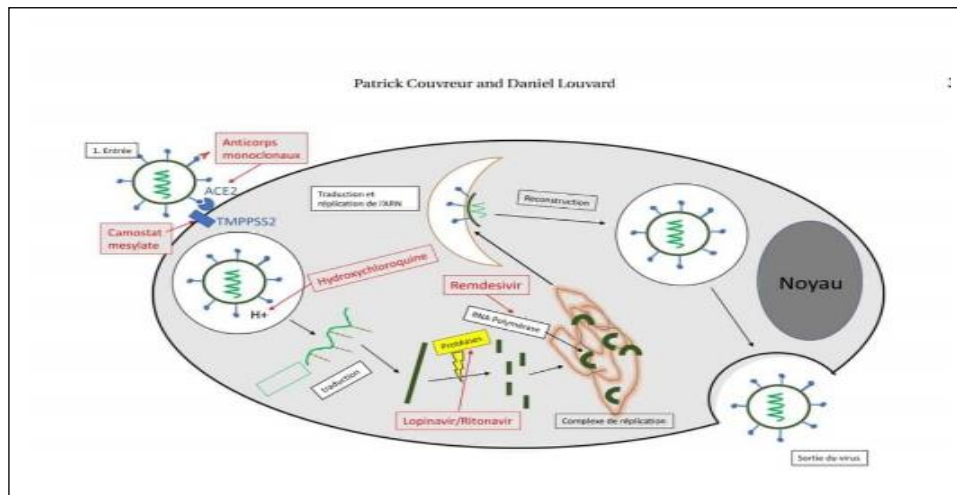


Figure 24 : Schéma représentant le cycle de la multiplication virale avec les cibles biologiques visées par différents candidats médicaments (en rouge). Les différentes étapes du cycle viral impliquent des phénomènes complexes de fusions membranaires et d'auto assemblage avec les protéines d'enveloppe (28).

3.2. Synthèse des composants du virus, assemblage et sortie de particules virales néo-synthétisées

Une fois à l'intérieur de la cellule hôte, le virus va détourner les processus cellulaires (on parle aussi de machineries) de production de protéines (traduction) au profit de la

synthèse de ses propres composants. L'ARN viral est traduit par les ribosomes (usines où l'ARN messager contenant l'information génétique est converti en protéine fonctionnelle). Ce processus met en jeu les ARN de transfert cellulaires (ARNt) qui mettent en correspondance un « codon » de trois nucléotides et un acide aminé donné (Borok ,2020).

4.Épidémiologie du covid-19

4.1. Dans le monde

La courbe épidémiologique peut être divisée en trois phases:

L'épidémie locale par exposition sur le marché de gros alimentaire susmentionné marque la première phase. Du premier cas en décembre 2019 à l'émergence de nouveaux cas en dehors de Wuhan le 13 janvier 2020, un total de 41 cas a été confirmés. L'analyse épidémiologique a montré que déjà dans cette phase initiale, la transmission de personne à personne s'était produite par contact étroit.

La deuxième phase a débuté le 13 janvier, marquée par une expansion et une propagation rapides du virus au sein des hôpitaux (infection nosocomiale) et par une transmission familiale (transmission par contact rapproché). Au cours de cette phase, l'épidémie s'est propagée de Wuhan à d'autres régions. Le premier cas hors de la Chine a été signalé en Thaïlande le 13 janvier, causé par un résident de Wuhan voyageant dans ce pays. Le 19 janvier, des cas ont été signalés à l'extérieur de Wuhan, dans la ville de Pékin et dans la province du Guangdong, indiquant que le virus s'était propagé en Chine, et le nombre total de cas confirmés est passé à 205. Déjà au 23 janvier, 29 provinces, plus six pays étrangers, avaient signalé un total de 846 cas confirmés, soit une augmentation d'environ 20 fois par rapport à la première phase. Pendant ce temps, la ville de Wuhan a mis en place un l'arrêt de tout mouvement à l'intérieur et à l'extérieur de la ville.

La troisième phase a débuté le 26 janvier, qui est marquée par l'augmentation rapide des cas groupés. Le 10 février, une analyse rétrospective a montré que le nombre de cas groupés représentait 50 à 80 % de tous les cas confirmés à Pékin, Shanghai, Jiangsu et Shandong . Le 30 janvier, le nombre a été multiplié par 240, atteignant 9826 cas confirmés, et l'OMS a déclaré cette épidémie une Urgence de santé publique de portée internationale (USPPI).

Au 11 février, 44 730 cas confirmés et 16 067 cas suspects avaient été signalés dans environ 1 386 comtés et districts de la Chine. Cependant, il n'y a eu que 441 cas confirmés dans 24 pays en dehors de la Chine. Le taux de mortalité est resté élevé en Chine, avec un total de 1114 décès, mais avec un seul décès hors de Chine, aux Philippines. Au 12 février, en raison de l'adoption d'une nouvelle définition clinique du diagnostic dans la province du Hubei, les nouveaux cas confirmés ont bondi à 14 840, dont 13 332 cas uniquement basés sur un diagnostic clinique. À ce moment-là, 25 pays avaient signalé 60 329 infections, soit 1 471 fois le nombre initial. Il est à noter que le 3 février semble être un point de basculement de l'épidémie, à partir duquel le nombre quotidien de cas confirmés en dehors du Hubei a commencé à baisser. Que cela reflète un succès du « verrouillage de Wuhan » et d'autres mesures de santé publique, ou une réduction de la transmission du virus pour d'autres raisons. Le 11 février, 1716 membres du personnel médical de 422 établissements médicaux ont été infectés, dont 1688 cas confirmés ont été analysés. Parmi eux, 64 % ont été infectés dans la ville de Wuhan et 23,3 % dans le reste du Hubei, hors Wuhan (Sun et *al.*, 2020).

Le SARS-CoV-2 s'est rapidement répandu dans le monde entier au cours des 9 derniers mois. L'OMS a déclaré le COVID-19 comme une pandémie en mars 2020. Des mesures de contrôle strictes ont permis de limiter les épidémies dans certains pays asiatiques, comme la Chine, la Corée, le Vietnam et la Thaïlande, mais des épidémies de SARS-CoV-2 ont été signalées dans un grand nombre de pays.

Fin avril 2020, 3 millions de cas et 200 000 décès avaient été signalés dans le monde, et fin août 2020, plus de 25 millions d'infections et 800 000 décès étaient survenus (Achouri, 2020).

Les personnes âgées de plus de 65 ans, et a fortiori les plus âgées d'entre elles, ont été fortement impactées par la première vague de l'épidémie en mars 2020, tant à domicile et dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes qu'à l'hôpital. Elles ont représenté la très grande majorité des décès survenus du fait de la Covid -19

La seconde vague épidémique, depuis l'automne 2020, est moins intense mais plus longue et la différence de mortalité dans la population gériatrique n'est pas évidente en l'absence d'études dédiées .

Fin avril 2021, le nombre de cas confirmés dans le monde approchait de 132 millions dont plus de 27 millions en Europe. Presque 3 millions de décès dans le monde sont à

déplorer en un an d'évolution de cette pandémie. En France, sur plus de 5 millions de cas confirmés, le chiffre de 100 000 décès vient d'être atteint (Cavée et Kaltenbach., 2021).

Au total, la pandémie du nouveau coronavirus a fait au moins 4.806.841 morts dans le monde depuis fin décembre 2019. Selon un décompte établi par l'OMS, 235.175.106 cas de coronavirus ont été confirmés depuis le début de la pandémie (29).

En date du 21 mai 2022, 524 032 367 cas de COVID-19 ont été confirmés et plus de 6 275 200 personnes en sont décédées (Fig.25) (Faucher et *al.*, 2022).

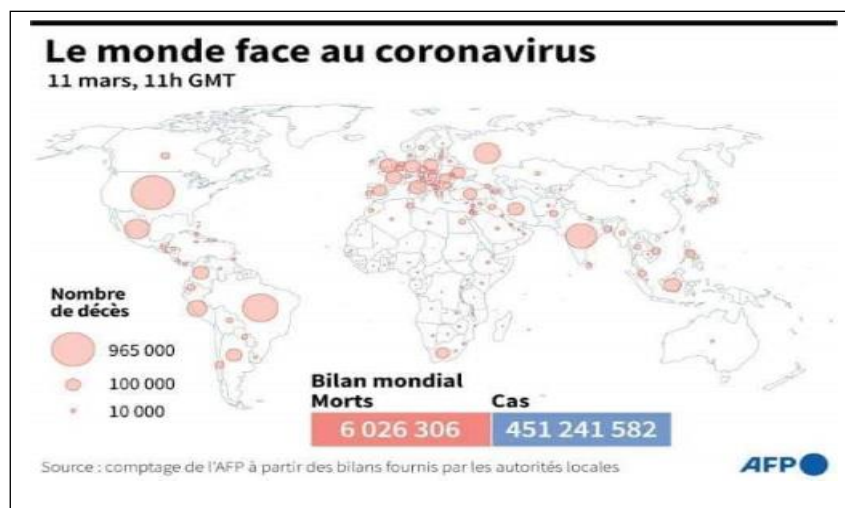


Figure 25 : Le monde face au coronavirus (30).

4.2. En Afrique

Depuis le début de l'épidémie dans la région, la majorité des décès a été signalée en Afrique du Sud, qui recense près de la moitié des victimes sur le continent (16 118). Les autres pays qui enregistrent un nombre important de décès sont l'Égypte (5.787), l'Algérie (1.689), le Maroc (1.855) et l'Éthiopie (1.127 décès) (31).

Baisse régulière de l'incidence hebdomadaire enregistrée depuis la 1ère semaine épidémiologique (S1) de 2022 à la sixième semaine (S6) : 09 % du pic actuel atteint à S1/22 ;
Au cours des 4 dernières semaines :

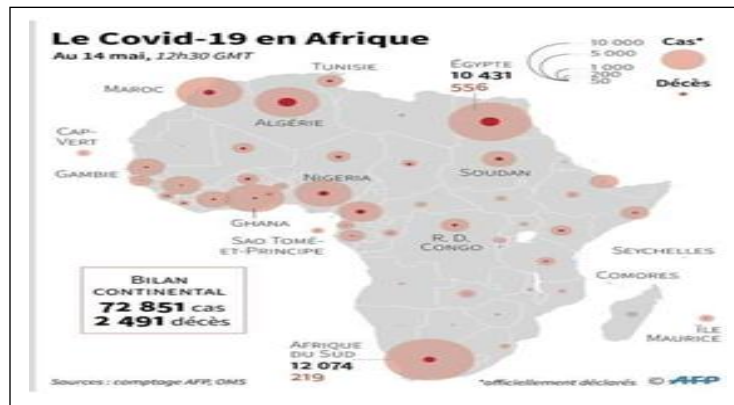


Figure 26 : Carte montrant les pays d'Afrique touchés par le covid19(El kettani, 2020)

Les dix Pays ayant rapporté le plus de cas représentent 88 % des cas signalés ; 11 pays ont une létalité au-dessus de 2 % : Burkina Faso, RDC, Gambie, Guinée, Niger, Mauritanie, Ghana, Cap Vert, STP, Sénégal, Guinée Bissau. Létalité moyenne: 2.15 % (Fig.26). L'Algérie compte pour 57 % des cas et 42 % des décès signalés. La tendance à la hausse de la létalité globale observée depuis S51/2021, commence néanmoins à se stabiliser entre S05 à S06/2022 ; 02 pays en résurgence : Algérie, Guinée Bissau ; 05 pays en Alerte : Cameroun, Tchad, Gabon, Ghana, Guinée ; Omicron officiellement détecté au Cameroun ; 18 pays ont dépassé 10 % de la population complètement vaccinées (mais encore loin de la cible recommandée de 70 % en milieu d'année 2022 (32).

4.3. En Algérie

La pandémie de COVID-19 en Algérie fait partie du monde andémique de la maladie. Il a été confirmé que le virus s'était propagé à l'Algérie en février 2020. En décembre, il a été annoncé que l'Algérie lancera les vaccinations contre le COVID-19 en janvier 2021.

Le 25 février, l'Algérie a confirmé en laboratoire son premier cas d'infection par (SRAS-CoV-2), un homme Italien arrivé le 17 février; le 28 février, l'Algérie a expulsé le ramener en Italie, via un vol spécial depuis l'aéroport de Hassi Messaoud où il a été mis en quarantaine. Le 2 mars, L'Algérie a confirmé deux nouveaux cas de SRAS-CoV-2, une femme et sa fille, a indiqué le ministère de la Santé.

L'Algérie a enregistré 168 nouveaux cas de contamination avec le Coronavirus au cours des dernières 24 heures, un taux d'incidence de 0,4 pour 100 000 habitants, le ministère de la Santé a rapporté Jeudi 4 mars 2021. Le nombre total de personnes infectées avec le coronavirus en Algérie a atteint 113 761(Fig.27).

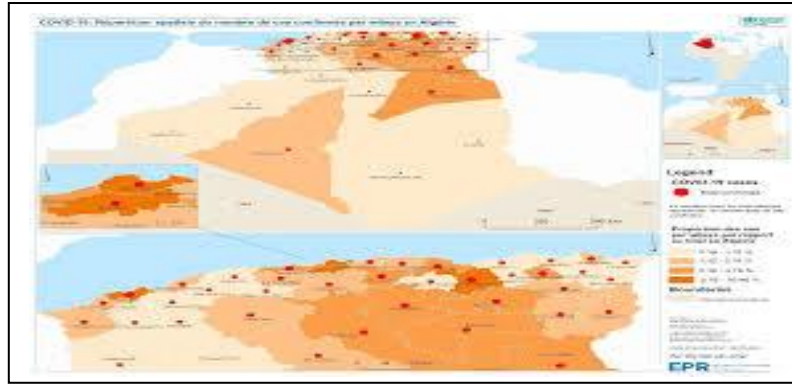


Figure 27: Répartition spatiale du nombre de cas confirmés de COVID-19 par wilaya au 1^{er} Septembre 2020 en Algérie(33).

L'Algérie a commencé la campagne de vaccination avec Spoutnik-V car son efficacité et sa compatibilité ont été remises en cause avec une acceptation islamique contestée (Djemli et *al.*,2021).

La situation de la Covid19 s'est considérablement améliorée en Algérie, et aucun décès n'a été enregistré depuis plusieurs jours, mais cela ne signifie guère l'abandon des mesures préventives nécessaires, en raison de l'apparition de nouveaux variant à travers le monde, a indiqué Dr. Fourar dans une déclaration à la presse en marge d'une journée d'étude et de formation sur "l'hypertension artérielle", organisée à l'occasion de la Journée mondiale de cette pathologie (17 mai). Relevant que l'apparition de nouveaux variants à travers le monde signifie que le virus est toujours présent et menaçant, il a souligné que ces variants sont en cours d'étude par des experts de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), avant d'appeler à l'impératif du respect des mesures barrières, dont notamment la distanciation physique et le port d'un masque de protection. A noter que le dernier bilan communiqué, hier samedi, par le ministère de la Santé et de la Population a fait état de deux nouveaux cas de coronavirus enregistrés, ces dernières 24 heures, avec zéro décès.

Le même bilan a signalé que le nombre de cas d'infection par la Covid19 en Algérie est de 265.816, au moment ou 178.371 malades contaminés se sont rétablis et 6.875 en sont morts. Le même communiqué qui n'a signalé aucun cas de Covid19 en soins intensifs, a ajouté que 46 wilayas du pays n'ont pas enregistré de nouveaux cas de contamination par ce virus durant ces dernières 24 heures, tandis que deux wilayas ont recensé un cas chacune.

Le ministère de la Santé a, en outre, recommandé aux citoyens de rester vigilants, en les appelant au respect des mesures barrières jusqu'à l'éradication définitive de cette pandémie. (34)

5. Mode de transmission

Le SRAS-CoV-2 se transmet principalement lors de contacts rapprochés prolongés entre des personnes. La détermination précise des modes et des voies de transmission est complexe et s'appuie sur des données épidémiologiques et expérimentales qui doivent être interprétées prudemment (Achouri, 2020).

5.1. Transmission inter humaine

La transmission interhumaine du SARS-CoV-2 se fait principalement entre membres de la famille, y compris les parents et les amis qui sont en contact étroit avec les patients ou les porteurs en incubation (Caron et *al.*, 2021).

5.1.1. Transmission par contact et gouttelettes

Le SARS-CoV-2 peut se transmettre par contact direct, indirect ou étroit avec une personne contaminée par le biais de sécrétions infectées telles que la salive et les sécrétions respiratoires ou par des gouttelettes respiratoires, qui sont expulsées lorsqu'une personne infectée tousse, éternue, parle ou chante. (2-10). Les gouttelettes respiratoires ont un diamètre $>5-10 \mu\text{m}$ tandis que les gouttelettes dont le diamètre est $<5\mu\text{m}$ sont appelées noyaux de gouttelettes ou aérosols (Fig.28). La transmission des gouttelettes respiratoires peut se produire lorsqu'une personne est en contact étroit (moins d'un mètre) avec une personne infectée qui présente des symptômes respiratoires (par exemple toux ou éternuements) ou qui parle ou chante ; dans ces circonstances, il est possible que des gouttelettes respiratoires contenant le virus atteignent la bouche, le nez ou les yeux d'une personne sensible et entraînent une infection. La transmission indirecte impliquant un contact d'un hôte sensible avec un objet ou une surface infecté(e) peut également être possible (35).

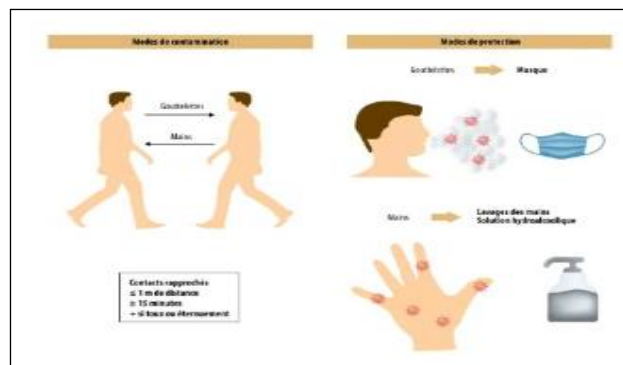


Figure28: Transmission par gouttelette (36).

5.1.2. Transmission de la mère à l'enfant

Plusieurs auteurs soulèvent la possibilité d'une transmission verticale du SRAS-CoV-2 (10,19–26), mais la probabilité de transmission par cette voie demeure faible. De l'ARN viral a été détecté dans quelques échantillons nasopharyngés de nouveaux nés et dans le placenta de mères positives au SRAS-CoV-2. La détection du virus dans le tissu ou le sang de cordon ombilical et dans le liquide amniotique de mères infectées est également rapportée, mais demeure anecdotique. L'allaitement maternel ne semble pas associé à un risque accru de transmission de l'infection de la mère à l'enfant, bien que de l'ARN viral ait été détecté dans le lait de femmes infectées. La proximité mère enfant peut contribuer au risque de transmission du virus, toutefois les bénéfices de l'allaitement l'emportent sur les risques d'infection (Fig.29)(Caron et *al.*, 2021).

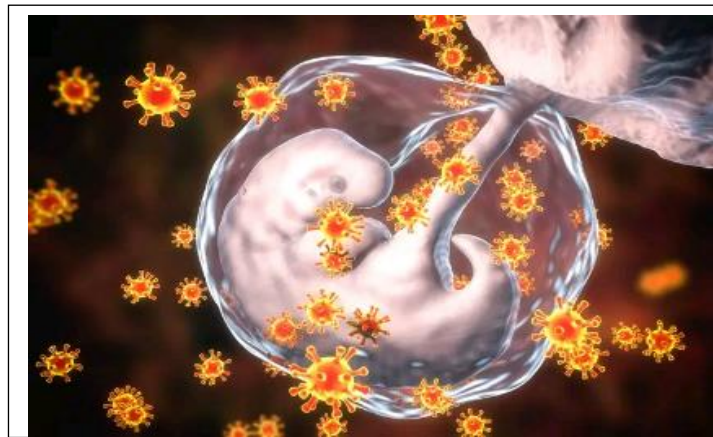


Figure 29 : Grossesse et Covid19 (kon, 2020).

5.1.3. Transmission par des surfaces infectées

Les sécrétions respiratoires ou les gouttelettes expulsées par des personnes infectées peuvent contaminer les surfaces et les objets.

Le virus viable du SARS-CoV-2 et/ou l'ARN détecté par RT-PCR peuvent être trouvés sur ces surfaces pendant des périodes allant de quelques heures à quelques jours, en fonction du milieu ambiant (y compris la température et l'humidité) et du type de surface, en particulier à forte concentration dans les établissements de soins de santé où les patients de Covid-19 sont traités. Par conséquent, la transmission peut également se produire indirectement en touchant des surfaces dans l'environnement immédiat ou des objets contaminés par le virus d'une personne infectée (stéthoscope ou thermomètre), puis en se touchant la bouche, le nez ou les yeux (Fig.30).



Figure 30 : Transmission par des surfaces infectées.(37)

Malgré des éléments concordants quant à la contamination des surfaces par le SARS-CoV-2 et la survie du virus sur certaines surfaces, il n'existe aucun rapport précis ayant démontré directement la transmission par des surfaces infectées. Souvent les personnes qui touchent des surfaces potentiellement infectieuses ont également un contact étroit avec une personne infectieuse, ce qui rend difficile la distinction entre la transmission par gouttelettes respiratoires et la transmission par des surfaces infectées (38).

5.2. Transmission inter espèce

Des efforts ont été faits pour rechercher un hôte réservoir ou des transporteurs intermédiaires à partir desquels l'infection peut s'être propagée à l'homme. Les rapports initiaux ont identifié deux espèces de serpents qui pourraient être un réservoir possible de Covid-19. Néanmoins, à ce jour, il n'y a eu aucune preuve cohérente de réservoirs de CoV autres que les mammifères et les oiseaux.

Nous ne connaissons toujours pas l'animal impliqué, même cependant, l'analyse de la séquence génomique de Covid-19 a montré 88 % d'identité avec deux coronavirus de type SRAS dérivés de chauves-souris indiquant que les mammifères étaient les plus susceptibles liens entre le Covid-19 et les humains (Vella et *al.*, 2020).

Le réservoir principal du SARS-CoV-2 simple est la chauve-souris. 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 chameau, le hamster et le singe (Caron et *al.*, 2021).

5.3. Autres modes de transmission

L'ARN de SARS-CoV-2 a également été détecté dans d'autres échantillons biologiques, y compris l'urine et les matières fécales de certains patients. Une étude a trouvé du SARS-CoV-2 viable dans l'urine d'un patient. Trois études ont mis en culture le SARS-CoV-2 à partir d'échantillons de selles. Mais pour l'heure, aucun rapport sur la transmission

du SARS-CoV-2 par des matières fécales ou de l'urine n'a été publié. Certaines études ont mis en évidence la présence d'ARN du SARS-CoV-2 dans le plasma ou le sérum et indiqué que le virus pouvait se répliquer dans les cellules sanguines. Cependant, le rôle de la transmission par le sang reste incertain et les faibles titres de virus dans le plasma et le sérum laissent à penser que le risque de transmission par cette voie peut être faible (38).

6. Symptômes et manifestations cliniques

Chez les patients qui deviennent symptomatiques, la plupart des personnes atteintes de Covid-19 ne présentent qu'une forme bénigne (40 %) ou modérée (40 %) de la maladie. Celle-ci s'aggrave chez environ 15 % des patients, imposant un apport en oxygène, et 5 % présentent un état critique associé à des complications, telles qu'une insuffisance respiratoire, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une thromboembolie et/ou une défaillance multiviscérale, notamment une insuffisance rénale et cardiaque aiguë (Waechter, 2021).

Une étude récente menée par l'équipe du professeur Nan-Shan Zhong, en prélevant 1099 cas confirmés en laboratoire, a révélé que les manifestations cliniques courantes comprenaient la fièvre (88,7 %), la toux (67,8 %), la fatigue (38,1 %), les expectorations (33,4 %), l'essoufflement (18,6 %), le mal de gorge (13,9 %) et les maux de tête (13,6 %). En outre, une partie des patients présentait des symptômes gastro-intestinaux, avec diarrhée (3,8%) et vomissements (5,0 %).

La fièvre et la toux étaient les symptômes dominants, tandis que les symptômes des voies respiratoires supérieures et les symptômes gastro intestinaux étaient rares, ce qui suggère les différences de tropisme viral par rapport au SRAS-CoV, au MERS-CoV et à la grippe. Les personnes âgées et celles souffrant de comorbidités (hypertension, broncho-pneumopathie chronique obstructive, diabète, maladies cardiovasculaires) ont rapidement développé un syndrome de détresse respiratoire aiguë, un choc septique, une acidose métabolique difficile à corriger et un trouble de la coagulation pouvant même entraîner la mort. D'après les résultats des examens de laboratoire, la plupart des patients présentaient un nombre de globules blancs normal ou réduit et une lymphopénie. Mais chez les patients les plus atteints, le nombre de neutrophiles, les D-dimères, l'urée sanguine et la créatinine étaient significativement plus élevés, et le nombre de lymphocytes continuait à diminuer. De plus, les facteurs

inflammatoires (interleukines IL-6, IL-10, et TNF- α) augmentent, indiquant le statut immunitaire des patients (Achouri, 2020).

Les symptômes peuvent prendre entre 2 et 14 jours pour apparaître (7 jours en moyenne). Une personne n'est contagieuse 2-3 jours après l'exposition, même si elle ne présente aucun symptôme (Fig.31) (39).

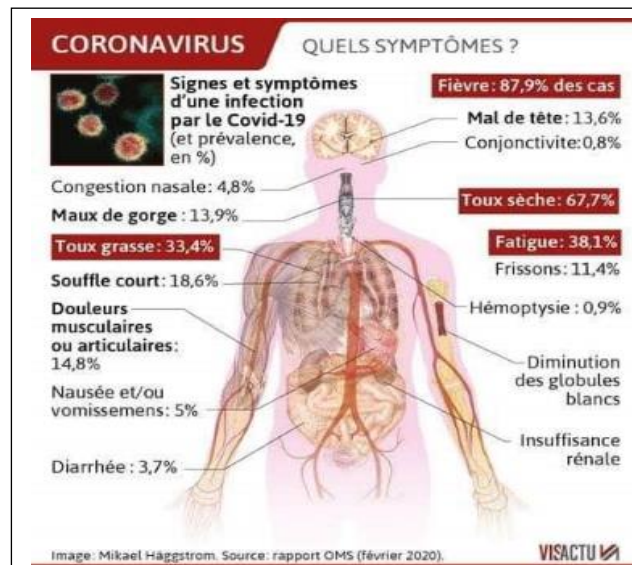


Figure 31 : Les symptômes d'une contamination au Covid19

7. Les facteurs de risques de mortalité

Dans une étude de cohorte rétrospective de Covid-19 à Wuhan, l'évolution clinique chinoise et les facteurs de risque de décès chez les patients adultes hospitalisés, a inclus tous les patients adultes hospitalisés de 18 ans avec Covid-19 est confirmé en laboratoire de l'hôpital Jinyintan et de l'hôpital pulmonaire de Wuhan (Wuhan, Chine). Pour les patients qui sont sortis de l'hôpital ou qui sont décédés au 31 janvier. les chercheurs ont extrait les données démographiques, cliniques et de laboratoire de 2020, y compris les échantillons de séquençage de l'ARN viral, des dossiers médicaux électroniques et ont comparés entre les survivants et les non-survivants. Ils ont utilisé des méthodes de régression logistique univariées et multivariées pour explorer les facteurs de risque de décès à l'hôpital. 191 patients (135 de l'hôpital Jinyintan et 56 de l'hôpital pulmonaire de Wuhan) ont été inclus dans cette étude, dont 137 sont sortis et 54 sont décédés à l'hôpital. 91 (48 %) patients présentaient une comorbidité, l'hypertension étant la plus fréquente (58 [30 %] patients),

suivie du diabète (36 [19 %] patients) et de la coronaropathie (15 [8 %] patients). La régression multivariée a montré une augmentation du risque de décès à l'hôpital associé à l'âge avancé (Zhou et *al.*, 2020).

Dans une autre étude de cohorte rétrospective à l'échelle nationale en Corée sur les résultats cliniques et les facteurs de risque d'issues indésirables fatales chez les patients atteints de Covid-19. Une analyse de régression logistique univariée a montré que les risques de mortalité étaient plus élevés chez les patients âgés de 60 ans souffrant de déficience mentale, de démence, d'insuffisance cardiaque et de maladie rénale chronique. Le sexe, la période d'isolement, l'obésité, la fréquence cardiaque, la température corporelle, la fièvre, l'essoufflement, le diabète, l'hypertension, les maladies cardiaques chroniques, l'asthme, la maladie pulmonaire obstructive chronique, la malignité et la leucocytose étaient également associés à la mortalité. Les résultats de l'analyse de régression logistique multivariée ont montré un risque accru de décès avec l'âge de 60 ans, une période d'isolement plus courte, une dyspnée, une altération de la mentalité, un diabète, une malignité, une démence, une admission à l'unité de soins intensifs (USI) et des niveaux inférieurs de lymphocytes, d'hémoglobine ou de plaquettes sanglantes (Song et *al.*, 2021).

En résulte, les facteurs ont été divisés en plusieurs catégories : des facteurs sociodémographiques, les antécédents personnels du patient, les signes cliniques et symptômes, les données biologiques, les facteurs liés aux études radiologiques et l'échelle SOFA. Les facteurs qui prédisaient la mortalité due au Covid-19 avec un niveau de preuve élevé étaient : âge, tabac, maladies cérébrovasculaires, broncho-pneumopathie chronique obstructive, maladie rénale chronique, arythmie cardiaque, hypertension artérielle, diabète, démence, indice de masse corporelle (IMC), cancer, dyspnée et faible numération plaquettaire (Muller et *al.*, 2021).

8. Diagnostic de SARS-COV-2

8.1. Test immunologique ou sérologique

Les dosages immunologiques sont des méthodes qui reposent sur la détection ou la quantification des interactions antigène/anticorps. Ils peuvent produire des données précieuses sur la dynamique des infections virales et des expositions antérieures. En revanche, les anticorps sont plus résistants que les ARN viraux et sont moins détériorés par le transport, le stockage et la collecte.

Les anticorps ou immunoglobulines sont produits par un système immunitaire pour défendre l'hôte contre les agents étrangers comme les bactéries ou les virus. L'IgG est l'anticorps le plus applicable parmi les IgA, IgD, IgE, IgG et IgM dans les techniques d'immunodosage. Au cours de l'infection par le SRAS, les IgM et IgG étaient détectables dans le sang du patient après 3 à 6 jours et 8 jours, respectivement. Ainsi, la détection des deux anticorps pourrait aider à déterminer la date de l'infection. Pour le SRAS-CoV-2, les IgM et IgG peuvent être détectés 3 à 4 jours après la prémorbidité, respectivement. Cependant, certaines études ont montré que le nombre de tests positifs pour les IgG était supérieur à celui des IgM (Sheikhzadeh et *al.*, 2020).

En règle générale, les anticorps de type IgG sont détectables dans le sang à partir du 15^e jour suivant le début des symptômes.

On distingue les tests dit tests ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) et les tests Immun chromatographiques (Medjour, 2021).

8.1.1. Test ELISA

Le dosage immuno-enzymatique (ELISA) est une méthode développée pour la détection du COVID-19. ELISA est une méthode sensible pour détecter l'antigène ou l'anticorps d'intérêt dans les échantillons qui peut être réalisée en utilisant des formats directs ou indirects.

Dans la méthode directe, un anticorps lié à une enzyme détermine directement l'antigène dans l'échantillon. Dans la méthode indirecte, un anticorps primaire est utilisé pour se lier à un antigène qui a été déposé sur une microplaque. Ensuite, un anticorps marqué par une enzyme secondaire est appliqué pour détecter l'anticorps primaire (Gala et *al.*, 2020).

8.1.2. Test immunochromatographique

Tests quantitatifs, peuvent être réalisés en dehors d'un laboratoire médical agréé, sur prélèvement sanguin par ponction capillaire. Par opposition au test ELISA, ce sont des tests rapides qui permettent d'établir un diagnostic en quelques minutes (<15 minutes). Une réaction chimique, enzymatique ou immunologique fait apparaître une coloration particulière permettant d'interpréter immédiatement le résultat. Ce test détecte la présence d'anticorps humains anti-SARS-CoV-2 dans les échantillons de sérum (Gala et *al.*, 2020).

8.1.3. Tests antigéniques

Plusieurs solutions de tests rapides permettant la détection d'antigènes sont apparues sur le marché. Le principe repose en général sur l'immunochromatographie avec une lecture qui peut être manuelle soit automatisée. Leur principal avantage est le délai de rendu des résultats (environ 10-15 minutes), bien inférieur à la plus rapide des solutions de PCR. Cependant, avec une sensibilité de moins de 70 %, les performances de certains tests de détection d'antigène sont inférieures à celles de la PCR. Ces tests peuvent être retenus dans une stratégie de dépistage des individus contagieux (avec une excrétion virale importante) et pour diagnostiquer plus tôt les clusters. Ce type de test pourrait par ailleurs être largement diffusable auprès des praticiens (doctor test) selon une stratégie de dépistage de première ligne si leur performance s'avère corrélée à la contagiosité des patients (Hantz, 2020).

8.2. Test moléculaire

Trois défis majeurs du diagnostics moléculaires sont de détecter de petites quantités d'ARN viral pour réduire le nombre de faux négatifs, de différencier le signal positif parmi différents pathogènes pour réduire le nombre de faux positifs. Et enfin avoir un débit important, afin de tester rapidement un grand nombre de patients avec la meilleure fiabilité. Des tests moléculaires et sérologiques ont été précédemment comparés au cours de l'épidémie de Sars-CoV-1, montrant une sensibilité et une spécificité accrues pour les méthodes moléculaires. Pour cette raison et compte tenu de la physiopathologie de l'infection à Sars-CoV-2, la PCR en temps réel après transcription inverse (RT-PCR) est le test validé pour le diagnostic précoce chez les patients suspects d'infection par le Sars-CoV-2.

Parallèlement à la RT-PCR, un test reposant sur une approche moléculaire de type RT-LAMP (amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse) ciblant le gène RdRp a également été validé par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis permettant d'obtenir des premiers résultats en cinq minutes en cas de positivité et un résultat final en 13 minutes pour les négatifs (Hantz, 2020).

8.3. Tests radiologiques

Les cliniciens pourraient utiliser l'imagerie thoracique pour diagnostiquer les personnes qui présentent des symptômes du Covid-19, en attendant les résultats d'un test RT-PCR ou lorsque les résultats d'un test RT-PCR sont négatifs et que la personne présente des symptômes du Covid-19.

Les rayons X (radiographie) utilisent les radiations pour produire une image en 2-D. Généralement effectuées dans les hôpitaux, à l'aide d'un équipement fixe par un radiographe ; elles peuvent également être effectuées sur des machines portables.

La tomodensitométrie (TDM) utilise un ordinateur pour fusionner des images radiographiques en 2-D et les convertir en une image en 3-D. Elles nécessitent un équipement hautement spécialisé et sont effectuées à l'hôpital par une radiographie spécialisée.

Les échographies utilisent des ondes acoustiques de haute fréquence pour produire une image. Elles peuvent être effectuées dans les hôpitaux ou dans d'autres établissements de soins, comme le cabinet d'un médecin (Ebrahimzadeh et al., 2022).

9. Vaccination

9.1. Définition de vaccin

Le vaccin est une substance d'origine microbienne ou de synthèse (micro-organismes vivants atténués ou tués, substances solubles [toxines atténuées, par ex.], ARN messager) qui, administrée à un individu ou à un animal, lui confère l'immunité à l'égard de l'infection déterminée par les micro-organismes mêmes dont elle provient et parfois à l'égard d'autres infections (40).

Un accès équitable à des vaccins sûrs et efficaces est essentiel pour mettre fin à la pandémie de COVID-19 ; il est donc extrêmement encourageant de voir autant de vaccins en phase d'essai et de mise au point. L'OMS travaille sans relâche avec ses partenaires pour développer, fabriquer et déployer des vaccins sûrs et efficaces

Des vaccins sûrs et efficaces permettent de changer la donne : toutefois, dans un avenir immédiat, nous devons continuer à porter des masques, à nous laver les mains, à assurer une bonne ventilation à l'intérieur des habitations, à respecter la distanciation physique et à éviter les rassemblements.

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 que les recherches sont toujours en cours pour déterminer jusqu'à quel point les vaccins protègent non seulement contre la maladie, mais aussi contre l'infection et la transmission.

Consultez les informations les plus récentes de l'OMS sur les vaccins candidats contre la COVID-19 en développement clinique et préclinique, généralement mises à jour deux fois par semaine. Le tableau de bord de l'OMS sur la COVID-19, mis à jour quotidiennement, présente également le nombre de doses de vaccin administrées dans le monde(41)

9.2. Les types du vaccins

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 (42).

Au 8 avril 2022, l'OMS avait conclu après examen que les vaccins ci-dessous contre la COVID-19 répondaient aux critères nécessaires d'efficacité et d'innocuité :

- AstraZeneca/Oxford
- Johnson and Johnson
- Moderna
- Pfizer/BioNTech
- Sinopharm
- Sinovac
- COVAXIN
- Covovax
- Nuvaxovid (43).

9.3 Les personnes qui peut vacciner contre la covid-19

Les vaccins contre la COVID-19 relevant du protocole EUL sont sans risque pour la plupart des personnes âgées de 18 ans et plus, y compris celles qui sont atteintes d'affections préexistantes, de quelque nature qu'elles soient, notamment de maladies auto-immunes. Parmi les problèmes de santé concernés figurent l'hypertension, le diabète, l'asthme, les maladies pulmonaires, hépatiques et rénales, ainsi que les infections chroniques stables et maîtrisées.

Si vous êtes enceinte, si vous envisagez de tomber enceinte à l'avenir ou si vous allaitez actuellement, il est important de vous faire vacciner pour vous protéger, vous et votre

famille actuelle ou future. De nombreuses femmes dans le monde ont été vaccinées contre la COVID-19 pendant leur grossesse ou pendant l'allaitement, et aucun problème d'innocuité n'a été identifié chez elles ou leur bébé. En fait, se faire vacciner pendant la grossesse aide à protéger votre bébé et cela peut également être le cas si vous vous faites vacciner pendant l'allaitement. Vous devriez aussi vous faire vacciner, même si vous êtes réglée le jour de votre rendez-vous.

Si vous êtes immunodéprimé, vous devriez avoir la priorité pour une dose supplémentaire de vaccin contre la COVID-19 après 1 à 3 mois. Les sujets immunodéprimés ne développant pas toujours une immunité suffisante contre la COVID-19 après une ou deux doses, l'administration d'une dose supplémentaire peut contribuer à les protéger. Vous devriez également recevoir une dose de rappel si elle est recommandée.

Les éléments s'accroissent pour montrer que les enfants peuvent être vaccinés en toute sécurité contre la COVID-19. Consultez la page de questions et réponses sur les vaccins contre la COVID-19 ou les pages d'information sur chaque vaccin pour obtenir des conseils sur les directives qui s'y rapportent en fonction de l'âge.

Si vous avez 60 ans et plus et que vous êtes vacciné avec Sinovac ou Sinopharm, une troisième dose devrait vous être proposée après 3 à 6 mois. Il a été constaté que les personnes de plus de 60 ans développent une protection moins marquée après deux doses de ces vaccins que les personnes plus jeunes. Obtenir une troisième dose peut contribuer à une immunité plus forte. Vous devriez également recevoir une dose de rappel lorsque votre tour arrive. (43).

9.4 Les personnes qui ne peuvent pas vacciner contre la covid-19

Pour la plupart des gens, se faire vacciner contre la COVID-19 est sans danger. Cependant, vous ne devriez pas vous faire vacciner si :

- Vous avez des antécédents de graves réactions allergiques/anaphylactiques à l'un des ingrédients du vaccin contre la COVID-19, pour éviter d'éventuelles manifestations indésirables.
- Votre température est supérieure à 38,5 °C le jour de votre rendez-vous de vaccination. Repoussez le rendez-vous jusqu'à votre rétablissement.

□ Vous êtes actuellement un cas confirmé ou suspect de COVID-19. Attendez l'achèvement de la période d'isolement obligatoire et la disparition de vos symptômes aigus pour vous faire vacciner.

Si vous prenez des anticoagulants, vous pouvez vous faire vacciner sans danger, mais informez-en la personne qui vous administre le vaccin(44)

9.5 À quoi s'attendre après avoir reçu le vaccin

Certaines personnes ressentiront de légers effets secondaires après avoir été vaccinées contre la COVID-19. Parmi les effets secondaires courants des vaccins contre la COVID-19 figurent la fièvre, des maux de tête, des courbatures et des douleurs au bras. Ces symptômes disparaissent généralement en un jour ou deux. Les remèdes contre les éventuels effets secondaires sont le repos, l'hydratation au moyen de boissons non alcoolisées et des analgésiques et antipyrétiques, si nécessaire. Nous ne recommandons pas de prendre des analgésiques avant l'injection, car nous ne savons pas de quelle façon ils pourraient altérer l'efficacité du vaccin.

Contactez votre prestataire de soins de santé si vous vous inquiétez des effets secondaires que vous ressentez. Des effets secondaires plus graves ou plus durables après l'inoculation d'un vaccin contre la COVID-19 sont extrêmement rares. En cas de difficultés à respirer, de douleurs thoraciques, de confusion ou de perte de la parole ou de la mobilité après la vaccination, appelez immédiatement votre prestataire de soins de santé. Les vaccins font l'objet d'une surveillance continue pour détecter les événements indésirables rares et y réagir.

Il faut plusieurs semaines après chaque dose de vaccin contre la COVID-19 pour que votre corps développe des niveaux d'immunité maximaux – vous n'êtes pas protégé tout de suite. Nous ne savons toujours pas avec exactitude combien de temps la protection des vaccins contre la COVID-19 peut durer, mais la plupart des personnes bénéficient d'une forte protection pendant au moins 6 mois contre les formes graves de la maladie et les décès qui lui sont imputables. (44)

10. Prévention de Covid19

L'OMS a déclaré que l'éducation, l'isolement, la prévention, le contrôle de la transmission et le traitement des personnes infectées sont les étapes essentielles du contrôle

des maladies contagieuses comme le COVID-19. Il est possible de minimiser la propagation de l'infection en faisant les recommandations suivantes.



Figure 32 : Précautions contre le Covid19

Rester à la maison (quarantaine à domicile) et éviter tout contact direct avec toute personne en bonne santé (possibles patients asymptomatiques) ou infectée, ce qui a été appelé protection ; éviter les déplacements non essentiels; observer les règles de distanciation sociale comme éviter les lieux publics bondés et maintenir au moins deux mètres de distance entre chaque personne, surtout si elle tousse ou éternue ; éviter de serrer la main en saluant les autres; se laver fréquemment les mains pendant au moins 20 secondes avec de l'eau et du savon ou un désinfectant pour les mains contenant au moins 60 % d'alcool, en particulier après avoir touché des surfaces communes, être allé aux toilettes ou s'être serré la main, en évitant de se toucher les yeux, le nez et la bouche avec des mains non lavées ; et la désinfection des surfaces à l'aide de vaporisateurs ménagers ou de lingettes.

Il convient de mentionner qu'en raison de la longue période d'incubation et de la présence de patients asymptomatiques, l'utilisation d'un masque médical (notamment N95) ou d'un respirateur (notamment FFP3) pourrait être recommandée. De plus, la stérilisation du respirateur usagé, sa réutilisation uniquement pendant un temps limité et l'élimination appropriée des masques usagés ont été recommandées. Bien que les respirateurs (les classes de protection, y compris FFP1, FFP2 et FFP3) soient produits comme des articles à usage unique, ils pourraient être réutilisés pendant un temps limité à moins qu'il y ait un risque de

contamination par le dépôt de particules infectieuses sur les surfaces. Lorsque le respirateur est souillé ou mouillé par des fluides corporels ou qu'il ne peut plus être correctement ajusté, ou si la respiration via le respirateur devient difficile, il doit être jeté.

De plus, les masques doivent être jetés après avoir été utilisés lors d'une procédure générant des aérosols (AGP). Jusqu'à présent, les fabricants n'avaient aucune raison de désinfecter les masques ou de produire des masques à usage répété. Cependant, il existe un besoin vital de pouvoir désinfecter les masques et de les réutiliser. Le SRAS-CoV-2 reste viable dans l'environnement, y compris à la surface de différents matériaux comme le carton, le fer ou les tissus pendant un certain temps. Cela suggère qu'il existe un risque de contamination rapide de la surface externe des respirateurs et des masques chirurgicaux. La contamination de la surface du respirateur peut être évitée en plaçant un masque médical dessus ou en portant un écran facial qui peut être nettoyé. En raison de la grave contamination des respirateurs et des masques chirurgicaux lors de la pandémie de COVID-19, plusieurs méthodes pourraient être envisagées pour la stérilisation des masques usagés, notamment la vapeur, le peroxyde d'hydrogène ou les radiations.

En outre, l'utilisation de boucliers médicaux ou le port de combinaisons de protection est recommandé, en particulier pour les travailleurs de la santé. Il convient de mentionner que le port de gants en public n'est pas une protection adéquate contre le COVID-19, car les gants peuvent facilement être contaminés. Ainsi, le lavage fréquent des mains est le meilleur moyen de se protéger contre l'infection par le SRAS-CoV-2.

Une étude menée dans six services d'un hôpital de Wuhan, en Chine, a démontré que l'utilisation de masques N95, de désinfectants et le lavage des mains par les médecins et les infirmières étaient efficaces pour prévenir l'infection au COVID-19.

En termes de vaccins, il existe un grand nombre de stratégies de vaccination contre le SRAS-CoV, le MERS-CoV testé chez l'animal, notamment un virus vivant atténué, des vecteurs viraux, un virus inactivé, des vaccins sous-unitaires, de l'ADN recombinant et des vaccins protéiques. Bien qu'il n'existe jusqu'à présent aucun vaccin approuvé contre le SRAS-CoV-2, plusieurs essais cliniques ont été lancés pour tester les effets de divers vaccins contre le SRAS-CoV-2 (Lotfi et al., 2020).

11. Evolution de la pandémie Covid-19 dans la wilaya de Guelma

A partir des données obtenues auprès de la Direction de la Santé de la Wilaya de Guelma, nous avons pu évaluer l'évolution de la pandémie de la COVID-19 depuis la découverte de la maladie jusqu'au moi de MAI 2022.

Les données concernent les cas atteints le virus et confirmés, les cas guéris ainsi que les cas décédés.

11.1 Etat de lieu du covid-19 depuis janvier 2020 jusqu'a mai 2022

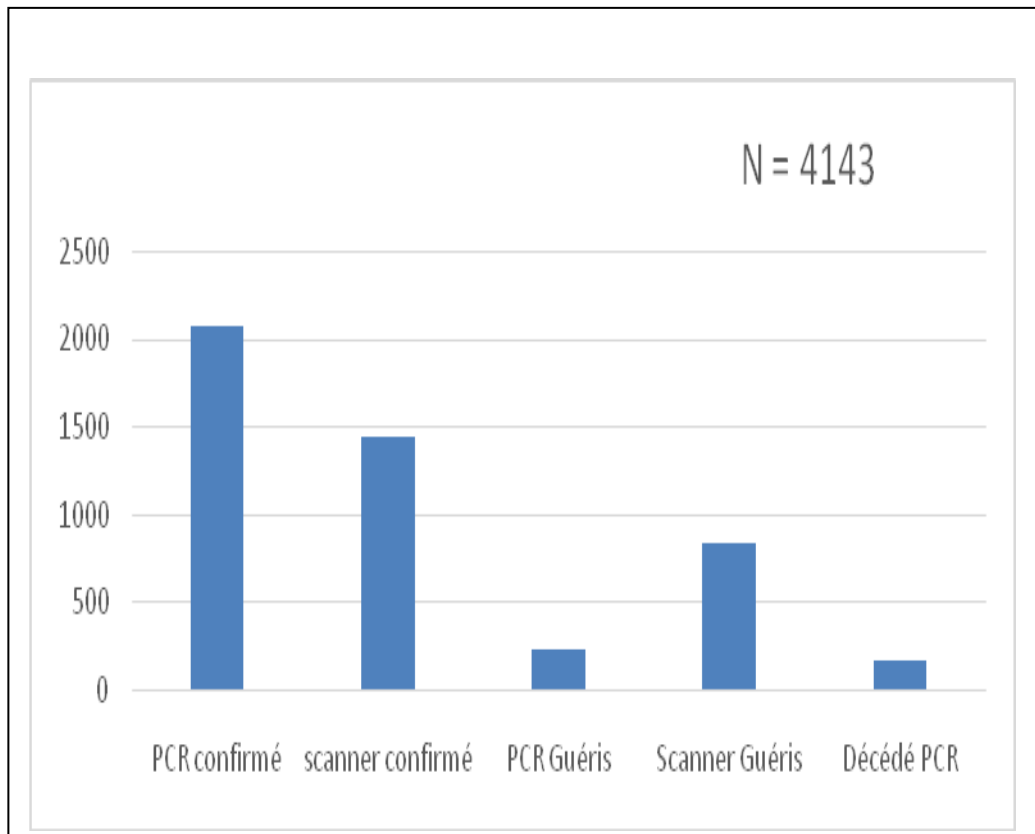


Figure 33: Les cas confirmé et les guéris et les décédé par PCR et Scanner 2020-2022 à willaya de Guelma.(Annexes)

Pour le développement de SARS-COV-2 dans la période JANVIER 2020 à MAI 2022, avec le nombre des cas confirmés par PCR, Scannar et le nombre de cas de guéris et décédés on remarque que le diagnostic de la covid-19 est réalisé principalement par la PCR. On observe que le nombre des cas guéris est important avec une minorité des cas décédé.

11.2.Évolution du covid-19 pour l'année 2021

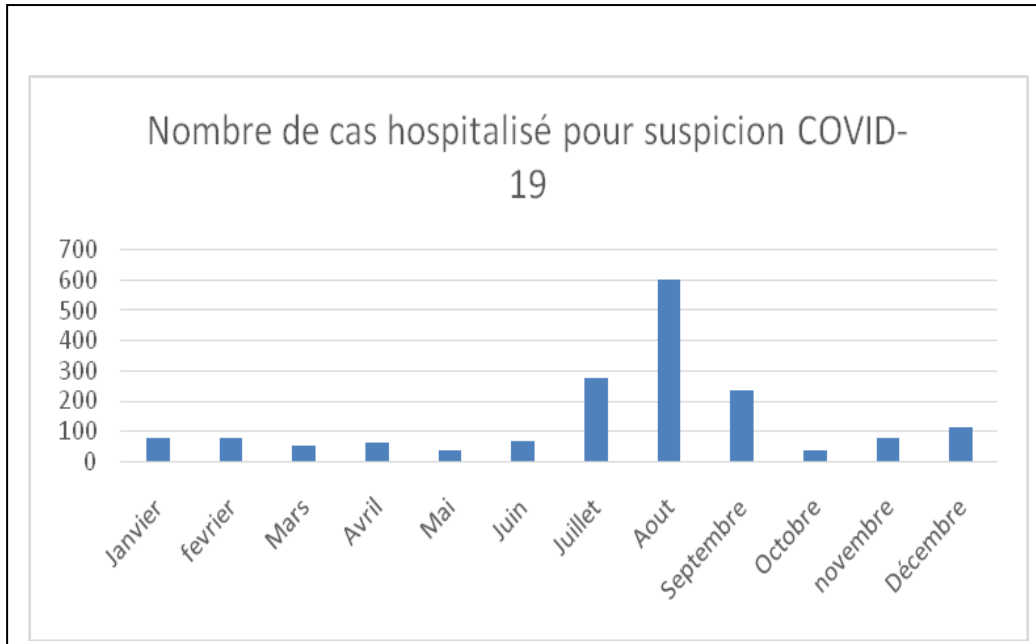


Figure 34: Nombre de cas hospitalisé pour suspicion Covid-19 à willaya de Guelma 2021.(Annexes)

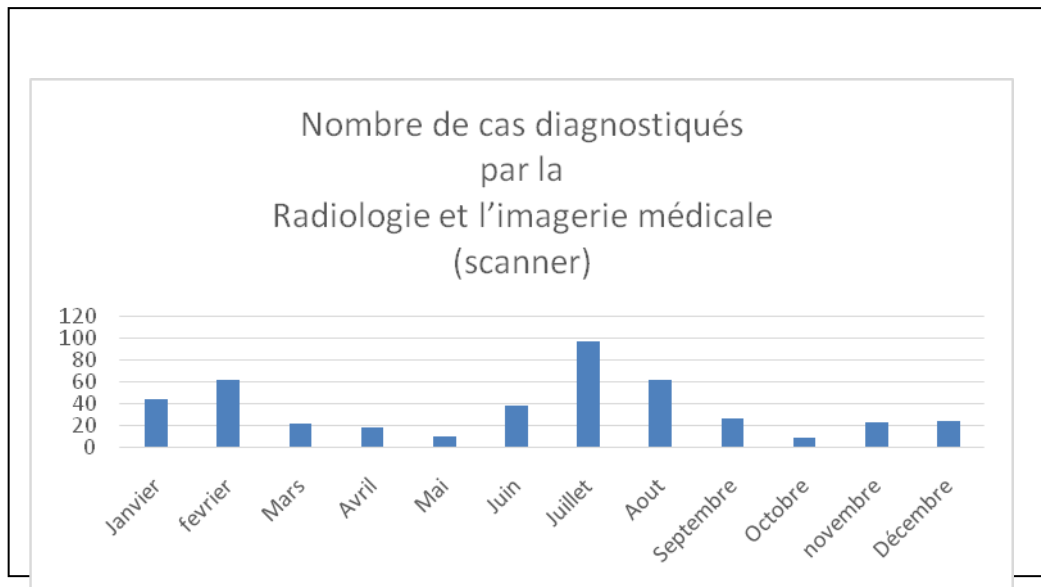


Figure 35: Nombre de cas diagnostiqués par scanner à willaya de Guelma 2021.(Annexes)

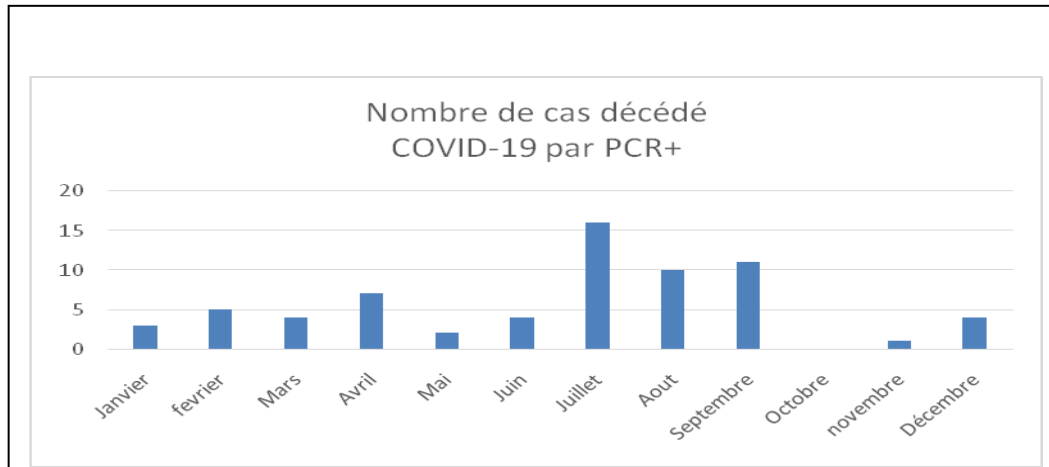


Figure 36: Nombre de cas décédé de Covid-19 par PCR à willaya de Guelma 2021.(Annexes)

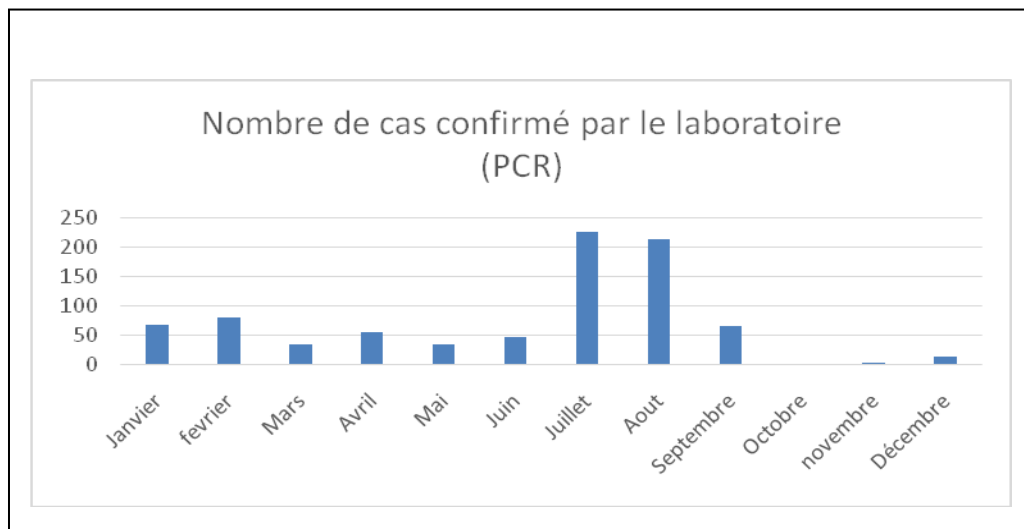


Figure 37: Nombre de cas confirmé par PCR à willaya de Guelma 2021.(Annexes)

les graphes ci-dessus représentent des colonnes graphiques pour l'évolution du cov2 pour l'année 2021, avec le nombre des patients suspects en termes de mois en analysant chacun des (Scannar,PCR), où l'on remarque dans la période de JANVIER à JUIN un léger changement du nombre de suspects, Par contre on trouve dans la période de juillet à septembre une augmentation du nombre de patients infectés jusqu'à un pic (Aout) .

Dans la dernière période on constate une diminution significative du nombre de personnes infectées, et tout cela a une relation de corrélation directe dans le nombre des décès confirmés par analyse PCR

11.3 Evaluation du covid-19 pour l'année 2022 (3 premier mois)

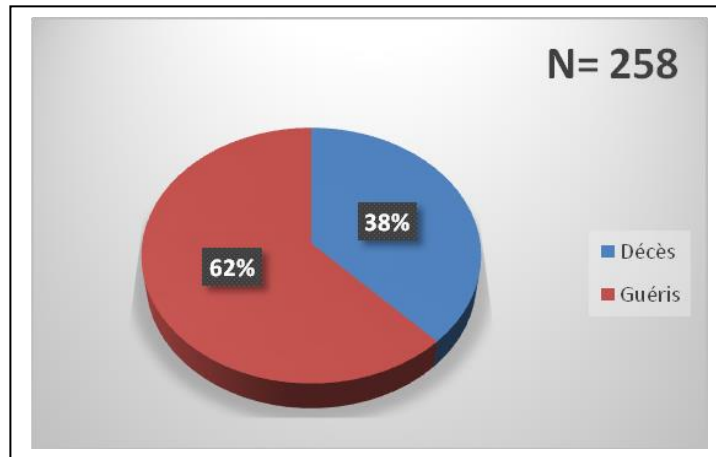


Figure 38: Cercle relatif présente les guéris et les décès à willaya de Guelma 2022.(Annexes)

La figure représente un cercle relatif pour l'évolution du cov2 pour l'année 2022 dans les 3 premiers mois, où l'on note que le nombre des cas de guéris est supérieur au nombre de décès.

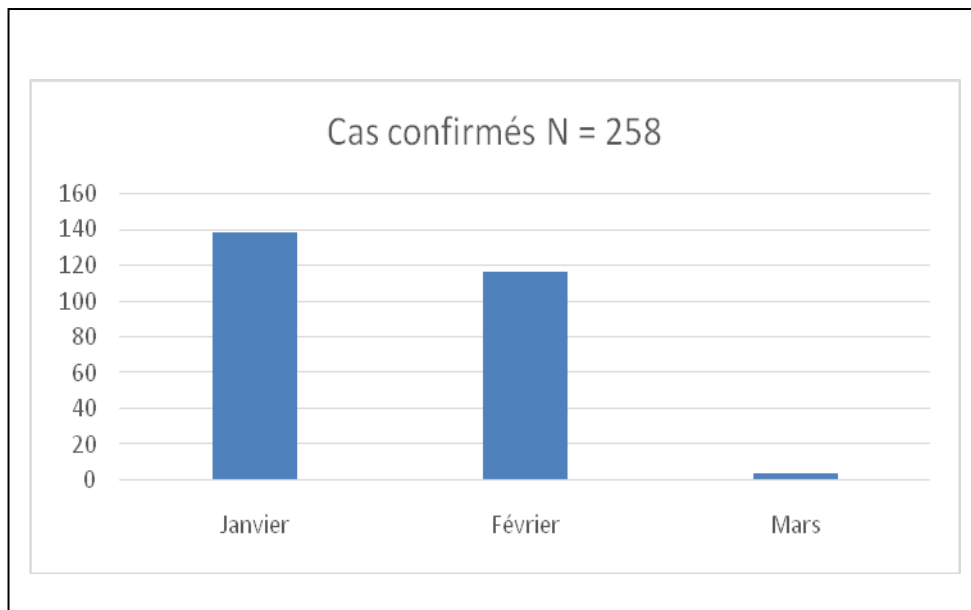


Figure 39: les cas confirmés à willaya de Guelma 2022.(Annexes)

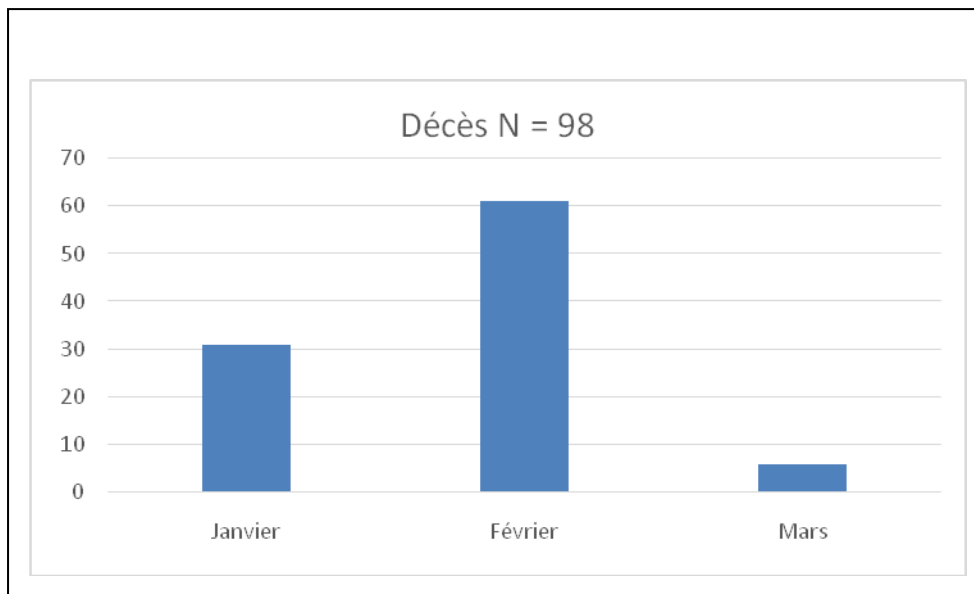


Figure 40: Les décès à willaya de Guelma 2022.(Annexes)

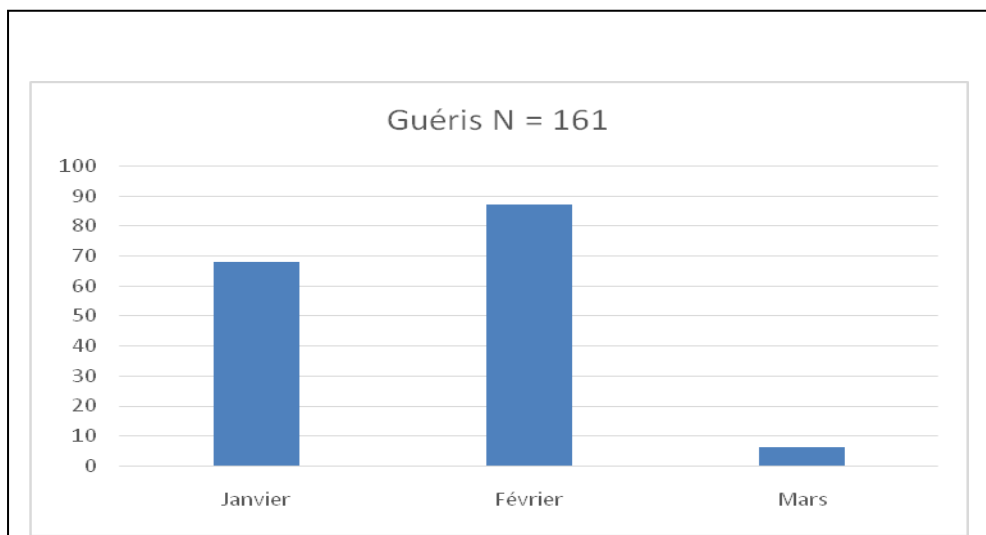


Figure 41: Les guéris à willaya de Guelma 2022.(Annexes)

Les graphiques représentent l'évolution de cov2 pour l'année 2022 au cours des 3 premiers mois, où l'on note que le nombre de cas confirmé a augmenté au cours du premier mois (JANVIER), puis il a commencé à diminuer (FEVRIER/MARS) et cela est directement cohérent avec le pourcentage des décès et de cas de guérison qui a atteint un sommet en février.

Conclusion

Dans cette étude, nous avons essayé de faire une étude bibliographique sur les pandémies virales de l'ère moderne avec un focus sur la pandémie du Covid-19. Nous avons également nous avons donné un état de lieu de la maladie dans la région de Guelma.

Les histoires de virus que nous avons choisis en fonction de leur importance en termes de santé publique ou pour leur caractère exemplaire et didactique ne constituent, bien sûr, qu'un bref aperçu des émergences virales passées, actuelles et surtout des potentialités futures de celles-ci. La biodiversité virale est immense et la majorité des virus existants n'a probablement pas encore été découverte. De plus, l'évolution génétique des virus est un phénomène constant et continu qui explique que de très nombreux nouveaux virus – ou, tout au moins, des variants des virus existants – sont générés chaque jour sous l'action de nombreux processus de sélection. Cette plasticité des génomes viraux explique la phénoménale capacité d'adaptation évolutive des virus. La diversité des hôtes réservoirs (en particulier dans le règne animal) pouvant être à l'origine d'une émergence virale chez l'homme est, elle aussi, gigantesque. À titre d'exemple, les rongeurs et les chauves-souris, dont nous avons déjà vu l'importance comme réservoirs de virus (Ebola,...), sont très probablement les réservoirs de certaines des émergences virales de demain.

À titre préventif contre le virus Covid-19, plusieurs vaccins ont été produits, et seuls quelques-uns des plus efficaces ont été nommés sous la licence OMS.

Dans notre travail, nous avons fait un état de lieu de l'évolution de la pandémie dans la wilaya de Guelma avec l'aide de la Direction de la Santé de l'Etat de Guelma.

Au début de la pandémie dans la période s'étendant de 2020/2021, le pourcentage d'infections, de cas confirmés et de décès était en constante augmentation. En revanche, on retrouve ce pourcentage durant la période s'étendant de janvier, février et mars 2022 en diminuant à quasi inexistant.

Cette étude peut être compléer par plusieurs point :

_ Développer la capacité des étudiants à évaluer l'épidémiologie et l'évolution du virus.

- Fournir les outils nécessaires au diagnostic, à la prévention et au contrôle du virus.

- Construire une compréhension de la virologie, de ses concepts et de son domaine.

Reconnaître les problèmes de santé et les maladies en virologie et proposer des solutions innovantes.

Références bibliographiques

A

Achouri , A ., (2020). *Place de la sérologie dans l'infection au SARS-COV-2*. Thèse, Université Mohammed V de rabat, Rabat .

Alanagreh, L., Alzoughool, F., et Atoum, M. (2020). « The human coronavirus disease COVID-19: its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms », *Pathogènes*, vol. 9, no 5, p. 331.

B

Baudry, C., et Brezellec, H. (2014). *Microbiologie_Immunologie. (2e éd.)*. Paris : Newsmed

Borok , M ., (2020). « Le cycle viral de SARS-COV-2 ». *L'arbre des connaissances* .

Blaize ,A., (2021). *Maladie Covid19: Définition , durée , évolution , traitement*. le *Journal des Femmes Santé* .

Berche, P., (2021). *L'enigme de la pandémie de grippe russe de 1989 : Un coronavirus en cause ?*, *Revue de biologie médicale*

C

Collier, L . et Oxford, J., (2004). *Virologie humaine*. Paris : Flammarion.

Canu, A. et Peter, F. (2000). *Le préparateur en pharmacie*. Paris : TECHNIQUE & DOCUMENTATION.

Claude, B ., Jean ,R ., Thomas , M., (2016). *Initiation à la virologie*,

Cavée , L., et Kaltenbach ,L., (2021). « Epidémiologie de la COVID-19 , focus sur le pôle de gériatrie des hôpitaux universitaires de Strasbourg ». *scienceDirect* , vol. 21, p . 289-296.

Caron , C.B., Bigras , M., Cima , A.I., Trudelle ,A ., Turcotte , M.E ., et Valiquette , L. *COVID-19 : Fiche épidémiologique et clinique* . Institut national de santé publique .

Caron, C.B., et Valiquette, L. (2021). *Fiche épidémiologique et clinique de la covid-19*. L'INSPQ, P2-3, 6-9, 10-11

D

Delamare,C.,Kremer,S.F.,Fourcy,S.,Gantzer,C.,Gérard,A.,Gut,J.P.,Nakouné,E.,Rihn,B., Sakanga,O.,et Keller,S.(2012).*Précis de virologie humaine*. France:Doin.

Duran,M.(2021).VHI :tout savoir sur le syndrome de l'immunodéficience acquise (sida),santé magazine.

Dagorn,R.E.(2014).Ebola :le virus de la pauvreté,Science Humaines.

Drouet ,E .,Grillot ,R ., et Morand S .,(2021).Pandémies virales de l'ère moderne .Encyclopédie de environnement . Université Grenoble Alpes .

Djemli , S ., Tahraoui ,A ., Boussena , M ., Messikh , S ., et Rouag , F., (2021). «SARS-COV-2 Pandemic in Amiologilgeria ». Médical et Clinical Research , p. 461-463.

E

El kettani, M ., (2020), propagation du covid-19: l'Afrique a-t-elle sauvé sa peau ?, Le Courrière de l'Atlas l'actualité du Maghreb en Europe.

Ebrahimzadeh S, Islam N, Dawit H, Salameh J-P, Kazi S, Fabiano N, Treanor L, Absi M, Ahmad F, Rooprai P, Al Khalil A, Harper K, Kamra N, Leeflang MMG, Hooft L, van der Pol CB, Prager R, Hare SS, Dennie C, Spijker R, Deeks JJ, Dinnes J, Jenniskens K, Korevaar DA, Cohen JF, Van den Bruel A, Takwoingi Y, van de Wijgert J, Wang J, Pena E, Sabongui S, (2022).McInnes MDF Links & more about this".

F

Figarella,J.,Leyral,G.,etTerret,M.(2007).*Microbiologie générale et appliquée*.Paris: DELAGRAVE.

Fleury, H.V.A.,(2009).*Virologie humaine*(5e éd.).France: ELSEVIER MASSON S.A.S.

Faucher , M ., Chevrier , A ., Gagnon , C ., Béland , A ., et Corbeil , J . P. (2022) . « Suivez la propagtion de la COVID-19 à travers le monde» . Le devoir .

J

Jean-Luc Gala, Omar Nyabi, Jean-François Durant, Nawfal Chibani, Mostafa Bentahir, « DIAGNOSTIC TESTING FOR COVID-19 », mai 2020.

H

Hurax, J.F., Nicolas, J., Agut, H., et Lafeuille, H.P. (2013).*Virologie médicale*.Paris : ESTEM.

Hantz ,S.,(2020). Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultatsBiological diagnosis of Sars-CoV-2 infection: strategies and interpretation of results. Vol. 2020, Issue 526 ,p.48-56.

Hervé,C.,Hintermeyer,P.,etRozenberg,J.J.(2012).*Les maladies émergentes et le franchissement des barrières d'espèces..*(1e éd.).Paris :Groupe de boeck.

G

Giovanetti, M., Benedetti, F., Campisi, G., Ciccozzi, A., Fabris ,S ., Ceccarelli ,G ., Tambone ,V., Caruso , A., Angeletti , S., Zella , D ., et Ciccozzi , M . (2021). «Evolution patterns of SARS-COV-2: Snapshot on its genome variants». Biochemical and Biophysical Research Communications , vol. 538, p. 88-91.

Gourari,S.,(2019).*Manuel de microbiologie Clinique Bactériologie-Virologie*.Alger :Office du publication universitaire.

k

Kayser,F.H.,Böttger,E.C.,Deplazes,P.,Haller,O., et Roers,A.(2017).*Manuel de poche de microbiologie médicale*(2e éd.).Paris : Lavoisier Médecine sciences.

Kayser,F.H.,Böttger,E.C.,Zinkernagel,R.M.,Haller,O.,Eckert,J.,etDeplazes,P.(2008).*Microbiologie médicale*.Paris:Médecine-Science Flammarion.

Kindt,T.J.,Goldsby,R.A.,etOsborne,B.A.(2008).*IMMUNOLOGIE Le cours de Janis Kubyavecquestions de revision.*(6e éd.).Paris :Dunod.

Khan, S., Liu, J. et Xue, M. « Transmission of SARS-CoV-2, Required Developments in Research and Associated Public Health Concerns », *Front. Med.*, vol. 7, p. 310-310, juin 2020, doi: 10.3389/fmed.2020.00310.

Keck,F.(2009).La grippe porcine est-elle d'origine américaine ou asiatique ?,Cairn,p161-162.

.kon, K ., 2020.Grossesse et covid19 : quid du risque de transmission de la mere à l'enfant ? , destination Santé l'information santé au quotidien .

L

Lotfi ,M ., Hamblin, M.R ., et Rezaei., N., (2020).COVID-19: Transmission , prévention , and potential therapeutic opportunities .*Science Direct*, vol.508 ,p.254-266.

Lafaurie, L., (2020). Virus : définition, mode d'action, comment le combattre. le journal des femmes santé.

Léa,G.(2019).Les symptômes de l'infection,santé sur-le-net.

M

Medjour , A ., (2021) ,*En vue de l'obtention du diplôme de master académique en sciences biologique* .Mémoire , Université d'El oued , El oued .

Muller, M ., Bulubas, I et Vogel, T., (2021) . Les facteurs pronostiques dans la Covid-19. Additional article information ,p.304-312.

Mourez,T.,Burrel,S.,Boutolleau,D., et Pillet,S.(2019).Traité de virologie médicale.(2e éd.).Paris:SFM

Meylan, P., (2020). Origine de SARS-COV-2 : Le probable et le possible .*Revue Medicale Suisse*.

Mohamed, M. F. ., Abuo-Rahma G. E.-D.,A., Hayallah A. M., Aziz M. A., Nafady A., et Samir E., (2020).« MOLECULAR DOCKING STUDY REVEALS THE POTENTIAL REPURPOSING OF HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS AGAINST COVID-19.*International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. vol. 11, p.4261-4270.

N

Nhan, T.X., et Musso, D. (2015). Emergence du virus Zika, Johan Libbey Eurotext, p.35-225

P

Pasquier, C., Bertagnoli, S., Dunia, D., et Izopet, J. (2013). *Virologie humaine et zoonoses Cours et fiches de synthèse*. Paris : DUNOD.

Proscoll, I., Willey, J.M., Sherwood, L.M. et Woolverton, C.J. (2013). *Microbiologie* (4e.éd.). Paris : De Boeck Supérieur.

Pasquier, C., Bertagnoli, S., Petit, F.M. , et Izopet, J. (2005). *VIROLOGIE HUMAINE ET ANIMALE Cours, fiches de synthèse et QCM*. Paris : DUNOD.

Pohu, M. (2022). Grippe espagnole : Date, Origine, morts de la pandémie de 1918. Lintern@ute

Perry, J.J., Staley, J.M., et Lory, S. (2004). *Microbiologie*. Paris : Dunod

R

Ramdani, B., Seghier, M., Belouni, R., et Benslimani. (2009). *Manuel de microbiologie à l'usage des étudiants en 3ème année de médecine*. Paris: Office des Publications Universitaires.

S

Sun, J., Ting He, W., Wang, L., Lai, A., Ji, X., Zhai, X., Li, G., Suchard, M.A., Tian, J., Zhou, J., Veit, M., Su, S. (2020). « COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives ». ScienceDirect, vol. 26, p. 483-495.

Sardon, J.P. (2020). De la langue histoire des épidémies au covid_19, Les Analyses de populations & Avenir, p.1-30

Su, S., Wang, G., Liu, Y., Gao, G.F., Li, S., et Bi, Y. (2015). Mers en Corée du sud et en chaîne : une menace potentielle d'épidémie ?, The LANCET, p.2349-2350.

Saïb, A. (2013). *Panorama de la virologie*. Paris : Belin.

Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*.

Sheikhzadeh, E., Epissa, S., Ismail, A., et Zourob, M. (2020). Techniques de diagnostic pour COVID-19 et nouveaux développements. *Talanta*, 220, 121392.

Song., Park, D.W., Cha, J.H., Seok,H., Kim ,J.Y., Park ,J., et Cho , H.(2021). Clinical course and risk factors of fatal adverse outcomes in COVID-19 patients in Korea : a nationwide retrospective cohort study .*scientific reports* .

T

Thiébaux, A .,(2020). pandémie : définition, différence avec une épidémie. le journal des femmes santé. Singhal, T. « A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) », *Indian J. Pediatr.*, vol. 87, no4, p. 281-286, avr. 2020, doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.

Thiébaux, A .,(2021).Grippe de Hong Kong : en France , nombre de morts, coronavirus . le journal des femmes santé

V

Vella , F. , Senia ,P., Ceccarelli , M., Vitale ,E., Maltezou , H., Taibi , R. Lleshi , A., Venanzi Rullo , E., Pellicanos , G.F., Rapisarda , V. , Nunnari , G., et Ledda , C.(2020), Transmission mode Associated with coronavirus disease 2019 : a review . *European Review for Medical and Pharmacological Science*.

W

Waechter ,C., (2021). Manifestations cliniques et paracliniques de la COVID - 19 , diagnostic virologique *Clinical and para Clinical Features of COVID - 19 , virological diagnosis* Vol. 21 , P. 297-303 .

Y

Yuill,T.M.(2021).Infection par le virus Zika,Le Manuel MSD.

Ye, Q., Wang, B., Mao, J., Fu, J., Shang, S., Shu, Q., & Zhang, T. (2020). Epidemiological analysis of COVID-19 and practical experience from China. Journal of medical virology.

Yoshimoto, F. K. (2020). The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19. The Protein Journal,

Z

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Bin, Song, Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., et al., Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. National Library of Medicine.

Sites Web

1. <https://www.ifrc.org/fr/node/1336#:~:text=Les%20%C3%A9pid%20%C3%A9mies%20sont%20une%20augmentation,un%20grand%20nombre%20de%20personnes.>
2. https://www.researchgate.net/figure/structure-generale-dun-virus-La-Capside-est-une-structure-qui-protège-le-genome-du-fig1_282216534
3. <https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fwww.virologie-uclouvain.be%2Fuploads%2Fimages%2Fgeneralites-sur-les-virus%2Fcycle-viral%2Ffig1.5.4.gif&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.virologie-uclouvain.be%2Ffr%2Fchapters%2Fgeneralites-sur-les->

[virus%2Fcycle-viral&tbnid=-6en0lAl247W3M&vet=1&docid=nUxyjb8oP65uRM&w=736&h=511&source=sh%2Fx%2Fim](https://www.researchgate.net/publication/326460938/virus%2Fcycle-viral&tbnid=-6en0lAl247W3M&vet=1&docid=nUxyjb8oP65uRM&w=736&h=511&source=sh%2Fx%2Fim)

4. https://www.researchgate.net/figure/Assemblage-des-particules-virales-dans-les-lymphocytes-T-et-dans-les-macrophages-Dans_fig3_256460938
5. https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fmedia.springernature.com%2Foriginal%2Fspringer-static%2Fimage%2Fchp%253A10.1007%252F978-3-030-14741-9_7%2FMediaObjects%2F448301_1_En_7_Fig3_HTML.png&imgrefurl=https%3A%2F%2Flink.springer.com%2Fchapter%2F10.1007%2F978-3-030-14741-9_7&tbnid=0uSiNANVQnkw_M&vet=1&docid=-ItzN-axjrriuM&w=1380&h=1848&source=sh%2Fx%2Fim
6. https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.alnap.org/system/files/content/resource/files/main/Epidemic%252C%2520Pandemics%2520and%2520Humanitarian%2520Challenges%2520-%2520French.pdf&ved=2ahUKEwjP0-qbsav4AhWkm_0HHXmzACkQFnoECAoQAQ&usg=AOvVaw2turplfvzGIU66CNiFQDrd

7. https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/Fiche.aspx%3Fdoc%3Dpandemie-difference-avec-une-epidemie&ved=2ahUKEwjB14nqia_3AhUBr6QKHccJAU0QFnoECBEQAAQ&usg=AOvVaw36ybI3oXsbpw_JBf-1oQ-4
8. https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/grippe_espagnole/185588&ved=2ahUKEwjBgemVoq_3AhVI_aQKHazXAnAQFnoECAUQAQ&usg=AOvVaw3iXFrdgmeuRDzyGsF-CZI1
9. <https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fc8.alamy.com%2Fcompfr%2F2adh62c%2Fles-virus-de-la-grippe-asiatique-micrographe-de-couleur-tem-des-virions-particules-de-virus-de-la-grippe-asiatique-chaque-virion-orange-l-arn-comprend-2adh62c.jpg&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.alamyimages.fr%2Fles-virus-de-la-grippe-asiatique-micrographe-de-couleur-tem-des-virions-particules-de-virus-de-la-grippe-asiatique-chaque-virion-orange-l-arn-comprend-image335365476.html&tbnid=xzebN08iycHb4M&vet=12ahUKEwjA74PRgIr4AhUQVhoKHXFrBZ4QMygPegUIARDeAQ..i&docid=fJUtAXUFKSAM2M&w=1300&h=1133&itg=1&q=la%20grippe%20asiatique&client=ms-android-xiaomirvo3&ved=2ahUKEwjA74PRgIr4AhUQVhoKHXFrBZ4QMygPegUIARDeAQ>

10. <https://www.nouvelles-du-monde.com/la-grippe-russe-a-tue-700-000-personnes-en-1977-de-nombreux-scientifiques-pensent-maintenant-quelle-pourrait-etre-le-resultat-dune-fuite-de-laboratoire-hotair/>

11. https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fc8.alamy.com%2Fcompfr%2Fd79xjn%2Fla-grippe-russe-a-h1n1-virus-d79xjn.jpg&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.alamyimages.fr%2Fphoto-image-la-grippe-russe-a-h1n1-virus-56152173.html&tbnid=IwHzi9TWqB6tQM&vet=12ahUKEwiHm_-0gYr4AhUQVhoKHxfrBZ4QMygXegUIARCRAQ..i&docid=Rs1Hmpyq77BzTM&w=1300&h=1065&itg=1&q=grippe%20russe&client=ms-android-xiaomi-rvo3&ved=2ahUKEwiHm_-0gYr4AhUQVhoKHxfrBZ4QMygXegUIARCRAQ

12. [https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)&ved=2ahUKEwi76_r6v533AhVCKuwKHfQtCIIQFnoECAUAQ&usg=AOvVaw0Htv3h0fiypJ7I166uW7Vz](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)&ved=2ahUKEwi76_r6v533AhVCKuwKHfQtCIIQFnoECAUAQ&usg=AOvVaw0Htv3h0fiypJ7I166uW7Vz)

13. https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.pasteur.fr/fr/centremedical/fichesmaladies/merscov&ved=2ahUKEwi76_r6v533AhVCKuwKHfQtCIIQFnoECAMQAQ&usg=AOvVaw2XhjCgnrWuJFt_9BSBDHrg

14. [https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)&ved=2ahUKEwi76_r6v533AhVCKuwKHfQtCIIQFnoECAUQAQ&usg=AOvVaw0Htv3h0fiypJ7I166uW7Vz](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)&ved=2ahUKEwi76_r6v533AhVCKuwKHfQtCIIQFnoECAUQAQ&usg=AOvVaw0Htv3h0fiypJ7I166uW7Vz)
15. https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=sida_pm
16. https://www.researchgate.net/figure/a-Structure-du-VIH-Dolisi-2011_fig1_325166771
17. https://www.scienceshumaines.com/ebola-le-virus-de-la-pauvrete_fr_32902.html
18. https://www.istockphoto.com/legal/license-agreement?utm_medium=organic&utm_source=google&utm_campaign=iptcurl
19. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/zika>
20. <https://images.app.goo.gl/7FzRV1r3BjGKUKJH9>

21. https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fcdn.futura-sciences.com%2Fbuildsv6%2Fimages%2Flargeoriginal%2F6%2Fc%2F4%2F6c498df24e_50034976_grippe-porcine-les-symptome-01.jpg&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.futura-sciences.com%2Fsante%2Fdefinitions%2Fmedecine-grippe-5420%2F&tbnid=njb5cuOikTYU0M&vet=1&docid=hvMM24- jq5uvEM&w=550&h=675&hl=fr-FR&source=sh%2Fx%2Fim

22. <https://ressourcessante.salutbonjour.ca/condition/getcondition/grippe-porcine>

23. [google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19.html&ved=2ahUKEwi6sLWk7Yb4AhUb7rsIHTZNB8AQFnoECDEQAQ&usg=AOvVaw3i9JprukQcSj_PcgHfelKw](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19.html&ved=2ahUKEwi6sLWk7Yb4AhUb7rsIHTZNB8AQFnoECDEQAQ&usg=AOvVaw3i9JprukQcSj_PcgHfelKw)

24. https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19.html&ved=2ahUKEwi6sLWk7Yb4AhUb7rsIHTZNB8AQFnoECDEQAQ&usg=AOvVaw3i9JprukQcSj_PcgHfelKw

25. <https://www.iaea.org/fr/themes/covid-19>

26. https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/&ved=2ahUKEwjAirns_en3AhWF_KQKHb32BR0QFnoECAMQAQ&usg=AOvVaw2Drpvrcya027xOAFmc_b5g
27. <https://www.google.com/url?sa=i&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiiotLehIr4AhUVrKQKHxI3Dr4Qjhx6BAgBEAI&url=https%3A%2F%2Fsante.journaldesfemmes.fr%2Ffiches-maladies%2F2607859-definition-signification-famille-coronavirus-origine-nom-virus-symptome-incubation-traitement-transmission%2F&psig=AOvVaw2yVsXB-tTtPSAw9bBF99Ej&ust=1654096684477025>
28. https://www.invivogen.com/sars2-structure-expression-vectors?gclid=Cj0KCQjw-JyUBhCuARIsANUqQ_JofqJJWR9rFm1hIdun9UykdKIS2JVChCnfJp1H0U_Ere6RuYe68aAkITEALw_wcB
29. https://www.researchgate.net/publication/353304584_COVID-19_et_medicaments_physiopathologie_et_pistes_therapeutiques
30. <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://news.un.org/fr/story/2021/10/1105592&ved=2ahUKEwiUpOzqmvP3AhVFSPEDHDr5DL0QFnoECBkQAQ&usg=AOvVaw2sV3vKhu-DQEGwJOrWY9CK>

31. **FSPEDHdr5DL0QFnoECBkQAQfr/sante/coronavirus-le-point-sur-la-pandemie-dans-le-monde_162148.a**
32. **<https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://news.un.org/fr/story/2020/09/1078222&ved=2ahUKEwiXqYb4pvP3AhVTSfEDHTMWAuoQFnoECBYQAQ&usg=AOvVaw04ku4NQ9LRwL0Rtux-acU>**
33. **https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://reliefweb.int/report/world/mise-jour-de-la-situation-pid-miologique-de-la-covid-19-en-afrique-de-louest-et-du&ved=2ahUKEwjE5Zz3o_P3AhWHSPEDHdatCfIQFnoECAUQAQ&usg=AOvVaw1auaNH7cXUDez5Tx_yXK7e**
34. **<https://www.afro.who.int/sites/default/files/2020-10/COMPILATION%20RAPPORTS%20%20SE%20SITUATION%20COVID19%20MOIS%20DE%20SEPTEMBRE%202020.pdf>**
35. **<https://www.aps.dz/sante-science-technologie/139760-coronavirus-la-vigilance-est-requise-en-depit-de-l-amelioration-de-la-situation-epidemiologique-en-algerie>**
36. **https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333340/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Transmission_modes-2020.3-fre.pdf**

37. <https://www.afro.who.int/sites/default/files/2020-10/COMPILATION%20RAPPORTS%20%20SE%20SITUATION%20COVID19%20MOIS%20DE%20SEPTEMBRE%202020.pdf>
38. <https://images.app.goo.gl/Zjh8bf2q1EgoNGJJ9>
39. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333340>
40. <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q>
41. <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/vaccin/80859&ved=2ahUKEwiJkdaa34T4AhUh7rsIHZ35BrMQFnoECD8QAQ&usg=AOvVaw3Y6ZCjJ9CBs9S1trgZo1Q7>
42. https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained&ved=2ahUKEwi_kPSfsoT4AhXJhP0HHTyyCrkQFnoECAoQAQ&usg=AOvVaw2wh7Tol_-9pG3u6j8TJvVU

43.https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice&ved=2ahUKEwi765782YT4AhXxi_0HHejeDUoQFn_oECAcQAQ&usg=AOvVaw0Iod5MUSF6ENVPFMJGICx

44.https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice&ved=2ahUKEwi765782YT4AhXxi_0HHejeDUoQFn_oECAcQAQ&usg=AOvVaw0Iod5MUSF6ENVPFMJGICxj

A blue scroll graphic with the word "Annexes" written in white serif font. The scroll is unrolled, showing the word in the center. The scroll has a dark blue border and rounded corners. The word "Annexes" is written in a white, serif font, centered on the scroll.

Annexes

N	Nombre de cas hospitalisé pour suspicion COVID-19	4143	N
PCR	Nombre de cas confirmé par le laboratoire (PCR)	2065	PCR confirmé
scanner	Nombre de cas diagnostiqués par la Radiologie et l'imagerie médicale (scanner)	1437	scanner confirm
PCR Guéris	Nombre total de cas Positifs par la PCR guéris sortis	232	PCR Guéris
Scanner Guéris	Nombre de cas diagnostiqués par la Radio/Scanner guéris sortis	831	Scanner Guéris
Décédé PCR	Nombre de cas décédé COVID-19 par PCR+	166	Décédé PCR

4143

2065

1437

232

831

166

La Date	Cas confirmés			Décès			Guéris		
	PCR+	TDM+	ANTIG+	PCR+	TDM+	ANTIG+	PCR+	TDM+	ANTIG+
01/01/2022	0	0	1	0	1	2	0	0	5
02/01/2022	0	1	5	0	0	0	0	0	3
03/01/2022	0	0	0	0	0	1	0	0	2
04/01/2022	4	3	2	0	0	1	0	0	1
05/01/2022	0	1	3	0	0	0	0	0	2
06/01/2022	4	1	3	0	0	0	0	1	0
07/01/2022	0	0	3	0	0	0	0	0	1
08/01/2022	0	0	1	0	1	0	0	0	0
09/01/2022	0	1	1	0	0	0	1	2	1
10/01/2022	0	1	5	0	0	2	0	0	3
11/01/2022	0	1	1	0	0	0	0	1	2
12/01/2022	0	1	5	0	0	2	0	0	1
13/01/2022	5	0	1	0	0	0	0	0	0
14/01/2022	0	1	2	0	0	0	0	0	6
15/01/2022	0	1	2	0	0	2	0	0	1
16/01/2022	0	2	2	0	0	3	0	0	2
17/01/2022	0	1	2	1	0	0	0	2	1
18/01/2022	0	0	4	1	0	2	0	0	0
19/01/2022	0	0	2	0	0	0	0	0	1
20/01/2022	0	0	4	0	0	1	0	0	1
21/01/2022	0	0	2	0	0	1	0	0	2
22/01/2022	0	0	3	0	0	1	0	0	1
23/01/2022	0	1	4	0	2	1	0	0	3
24/01/2022	0	1	4	0	0	0	0	2	1
25/01/2022	0	0	5	0	0	1	0	1	2
26/01/2022	0	0	6	0	0	1	0	0	2
27/01/2022	0	0	8	0	0	1	0	0	2
28/01/2022	0	1	4	0	0	0	0	0	2
29/01/2022	0	1	2	0	0	1	0	0	3
30/01/2022	0	1	8	0	0	0	0	2	2
31/01/2022	0	2	8	0	0	2	0	1	2
Total	13	20	95	2	4	23	1	11	53

La Date	Cas confirmés			Décès			Guéris		
	PCR+	TDM+	ANTIG+	PCR+	TDM+	ANTIG+	PCR+	TDM+	ANTIG+
01/02/2022	0	1	8	0	0	1	0	0	3
02/02/2022	0	2	5	0	0	1	0	2	5
03/02/2022	0	4	6	0	0	3	0	0	2
04/02/2022	0	2	5	0	0	0	0	0	2
05/02/2022	0	0	7	0	0	1	0	0	3
06/02/2022	0	0	6	0	0	6	0	0	1
07/02/2022	0	1	8	0	0	2	0	3	5
08/02/2022	0	3	5	0	1	1	0	0	6
09/02/2022	0	0	5	0	0	1	0	2	4
10/02/2022	0	1	7	0	0	3	0	1	3
11/02/2022	0	1	2	0	0	4	0	1	9
12/02/2022	0	0	3	0	1	1	0	0	5
13/02/2022	0	0	4	0	0	2	0	0	0
14/02/2022	0	0	6	0	0	2	0	1	5
15/02/2022	0	0	4	0	0	4	0	0	4
16/02/2022	0	0	2	0	1	3	0	0	0
17/02/2022	0	0	2	0	0	0	0	3	4
18/02/2022	0	1	1	0	0	3	0	0	0
19/02/2022	0	0	1	0	1	4	0	0	0
20/02/2022	0	0	0	0	0	2	0	0	2
21/02/2022	0	1	0	0	0	3	0	0	1
22/02/2022	0	1	1	0	0	0	0	1	1
23/02/2022	6	2	0	0	2	0	0	0	0
24/02/2022	0	0	0	1	0	0	0	1	3
25/02/2022	0	1	0	0	1	0	0	0	1
26/02/2022	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27/02/2022	0	1	0	0	5	0	0	0	2
28/02/2022	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Total	6	22	88	1	13	47	0	15	72

La Date	Cas confirmés			Décès			Guéris		
	PCR+	TDM+	ANTIG+	PCR+	TDM+	ANTIG+	PCR+	TDM+	ANTIG+
01/03/2022	0	0	0	0	1	0	0	1	0
02/03/2022	0	1	1	0	0	0	0	0	1
03/03/2022	0	0	0	0	0	0	0	1	0
04/03/2022	0	0	1	0	0	0	0	0	0
05/03/2022	0	0	0	0	1	0	0	0	0
06/03/2022	0	0	0	0	1	0	0	0	0
07/03/2022	0	0	0	0	0	1	0	0	1
08/03/2022	0	0	0	0	0	0	0	0	1
09/03/2022	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10/03/2022	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11/03/2022	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12/03/2022	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13/03/2022	0	0	0	0	0	1	0	1	0
14/03/2022	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15/03/2022	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16/03/2022	1	0	0	0	0	0	0	0	0
17/03/2022	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18/03/2022	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19/03/2022	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20/03/2022	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21/03/2022	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22/03/2022	0	0	0	0	0	1	0	0	0
23/03/2022	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24/03/2022	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25/03/2022	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26/03/2022	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27/03/2022	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28/03/2022	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	1	1	2	0	3	3	0	3	3